



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5481-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000303-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000303-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BIOPONIB y nombre/s genérico/s PONATINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 10/03/2020 08:25:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 22/04/2022 14:32:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 18/09/2018 12:49:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 18/09/2018 12:49:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 18/09/2018 12:49:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/03/2020 08:25:41 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/07/2021 16:02:01 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000303-18-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.11 16:40:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

BIOPONIB®
PONATINIB 15 mg

Comprimidos recubiertos
Administración Oral
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 15 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato CD, Almidón Glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina PH 200, Estearato de magnesio, Laca Aluminica rojo Allura (red N°40), Laca aluminica de amarillo de quinoleína (CI=47005) y Opadry II Blanco (Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco).

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BIOPONIB® **Ponatinib 15 mg, 45 mg**

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si éste no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES BIOPONIB® Y PARA QUE SE UTILIZA?

BIOPONIB® pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina quinasa. En pacientes con Leucemia mieloide crónica (LMC) y Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), modificaciones del ADN ponen en marcha una señal que indica al organismo que produzca leucocitos anormales. **BIOPONIB®** bloquea esta señal y, en consecuencia, detiene la producción de estas células.

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

- Leucemia mieloide crónica (LMC): un cáncer de la sangre relacionado con la presencia de demasiados leucocitos anormales en la sangre y la médula ósea (donde se forman las células sanguíneas).
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+): un tipo de leucemia relacionado con la presencia de demasiados leucocitos inmaduros en la sangre y la médula ósea formadora de sangre. En este tipo de leucemia, parte del ADN (material genético) se ha reorganizado formando un cromosoma anómalo, el cromosoma Filadelfia.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

BIOPONIB® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

No tome **BIOPONIB®** si es alérgico a ponatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a tomar BIOPONIB® si:

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

Su médico realizará:

- Evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- Un análisis de sangre completo. Esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- Pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

Niños y adolescentes

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

Toma de BIOPONIB® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con **BIOPONIB®**, ya que pueden afectar al ponatinib o ser afectados por este fármaco:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol: medicamentos para tratar infecciones por hongos
- Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicamentos para tratar la infección por el VIH
- Claritromicina, telitromicina, troleandomicina: medicamentos para tratar infecciones por bacterias
- Nefazodona: un medicamento para tratar la depresión
- Hipérico: un medicamento a base de plantas para tratar la depresión
- Carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia, los estados de euforia y depresión y determinados trastornos dolorosos
- Fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia
- Rifabutina, rifampicina medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- Digoxina: un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca
- Dabigatrán: un medicamento para impedir la formación de coágulos sanguíneos
- Colchicina: un medicamento para tratar los ataques de gota
- Pravastatina, rosuvastatina: medicamentos para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol
- Metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación articular grave (artritis reumatoide), el cáncer y la psoriasis, una enfermedad de la piel
- Sulfasalazina: un medicamento para tratar la inflamación articular reumática e intestinal grave

Toma de BIOPONIB® con alimentos y bebidas

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

Información importante sobre los ingredientes de BIOPONIB®

BIOPONIB® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar éste medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o a miembros del equipo de salud antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

Lactancia

Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con **BIOPONIB®**. Se desconoce si ponatinib pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le ha prescrito **BIOPONIB®** dado que usted padece una condición seria. Ponatinib le puede ayudar a tratar esa condición.

¿Cómo tomar BIOPONIB®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o personal del equipo de salud.

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

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente **BIOPONIB®** si:

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

Se puede reanudar el uso de **BIOPONIB®** en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el acontecimiento.

Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

¿Cómo y cuándo tomar BIOPONIB®?

Trague los comprimidos enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. No aplaste ni disuelva los comprimidos.

No tragar la cápsula con desecante contenida en el frasco.

¿Qué sucede si saltea una dosis?

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

¿Qué pasa si toma más BIOPONIB® del que debe?

Consulte inmediatamente a su médico.

¿Durante cuánto tiempo debe tomar BIOPONIB®?

Tome diariamente **BIOPONIB®** durante el periodo prescrito. Este es un tratamiento a largo plazo.

¿Qué sucede si interrumpe el tratamiento con BIOPONIB®?

No deje de tomar **BIOPONIB®** sin la autorización de su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o personal de salud.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los pacientes de 65 o más años de edad tienen más probabilidades de resultar afectados por los efectos adversos.

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

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

Efectos adversos graves (frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección pulmonar (puede causar dificultad para respirar)
- Inflamación del páncreas. Informe a su médico inmediatamente si se le inflama el páncreas. Los síntomas son dolor intenso en la región del estómago y la espalda.
- Fiebre, a menudo con otros signos de infección debido a una disminución del número de glóbulos blancos
- Ataque al corazón (los síntomas incluyen: sensación de aumento de la frecuencia cardíaca, dolor en el pecho, dificultad al respirar).
- Cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, mareo y fatiga)
 - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones)
 - disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir infecciones)
 - aumento de la concentración de un tipo de proteína sérica llamada lipasa
- Alteración del ritmo cardíaco, anomalías del pulso
- Insuficiencia cardíaca (los síntomas incluyen: debilidad, fatiga e hinchazón de las piernas)
- Presión que cause incomodidad, sensación de plenitud, constricción o dolor en el centro del pecho (angina de pecho) y dolor de pecho no relacionado con el corazón
- Hipertensión arterial
- Estrechamiento de las arterias cerebrales

- Problemas de los vasos sanguíneos del corazón
- Infección sanguínea
- Hinchazón, o zonas rojas en la piel que se sienten calientes y sensibles (celulitis)
- Deshidratación
- Dificultad para respirar
- Fluido en el tórax (puede causar dificultades respiratorias)
- Diarrea
- Formación de un coágulo sanguíneo en una vena profunda, obstrucción venosa repentina, o coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo del pulmón (los síntomas incluyen: rubefacción, sofoco, enrojecimiento de la cara y dificultad para respirar)
- Accidente cerebrovascular (los síntomas incluyen: dificultad para hablar o moverse, somnolencia, migrañas y sensación anómala)
- Problemas de la circulación sanguínea (los síntomas incluyen: dolor en las piernas o los brazos y enfriamiento de las manos y los pies)
- Coágulo sanguíneo en las arterias principales que llevan la sangre a la cabeza o al cuello (arteria carótida)
- Estreñimiento
- Reducción del sodio en sangre
- Aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección de las vías respiratorias altas (puede causar dificultad para respirar)
- Disminución del apetito
- Insomnio
- Dolor de cabeza, mareo
- Tos
- Diarrea, vómitos, náuseas
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de varias enzimas hepáticas llamadas: alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa
- Erupción cutánea, sequedad cutánea
- Dolor en los huesos, articulaciones, músculos, espalda, los brazos o las piernas, espasmos musculares
- Fatiga, acumulación de fluido en los brazos y/o las piernas, fiebre, dolor

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de los folículos pilosos, hinchazón, zonas rojas en la piel o debajo de la piel que se sienten calientes y sensibles
- Actividad reducida de la glándula tiroides
- Retención de líquidos

- Concentraciones bajas de calcio, fosfato o potasio en la sangre
- Aumento de las concentraciones de azúcar o de ácido úrico en la sangre, valores elevados de triglicéridos (grasa) en la sangre
- Pérdida de peso
- Accidente isquémico transitorio
- Trastorno nervioso en los brazos o las piernas (a menudo causa entumecimiento y dolor en las manos y los pies)
- Aletargamiento, migrañas
- Aumento o disminución del sentido del tacto o la sensibilidad, sensación anómala como pinchazos, hormigueo o picor
- Visión borrosa, sequedad ocular, infección en el ojo
- Inflamación del tejido de los párpados o de alrededor de los ojos por exceso de líquido
- Palpitación
- Dolor en una o ambas piernas al caminar o hacer ejercicio, que desaparece tras descansar unos minutos
- Sofocos, rubefacción
- Hemorragia nasal, dificultad para emitir sonidos con la voz, hipertensión pulmonar
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de enzimas del hígado y del páncreas (amilasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltransferasa)
- Ardor de estómago causado por el reflujo de los jugos gástricos, inflamación de la boca, molestias, indigestión o hinchazón abdominal, sequedad bucal
- Hemorragia estomacal (los síntomas incluyen: dolor estomacal, vómitos de sangre)
- Aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo (los síntomas incluyen: color oscuro de la orina)
- Dolor de huesos o de cuello
- Erupción cutánea, prurito, descamación de la piel, engrosamiento anormal de la piel, enrojecimiento, formación de moretones, dolor en la piel, cambios en el color de la piel, caída del cabello
- Inflamación de la cara debido a la acumulación de fluidos
- Sudores nocturnos, aumento de la sudoración
- Disfunción eréctil (incapacidad para desarrollar o mantener una erección)
- Escalofríos, enfermedad pseudogripal

Efectos adversos poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 personas):

- Trastornos metabólicos causados por los productos de degradación de las células cancerosas en fase de destrucción
- Hemorragias en el cerebro
- Obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo, alteración visual
- Problemas cardíacos, dolor en la parte izquierda del pecho, disfunción de la cavidad cardíaca izquierda
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos, mala circulación sanguínea, aumento súbito de la presión sanguínea

- Estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de un riñón o de ambos)
- Problemas circulatorios en el bazo
- Daños en el hígado, ictericia (los síntomas incluyen: tinte amarillo de la piel y los ojos)

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

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

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

BioPONIB 15 mg: envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
BioPONIB 45 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Fecha última revisión:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

PROYECTO DE PROSPECTO

BIOPONIB® **PONATINIB 15 mg, 45 mg**

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	BIOPONIB® 15 mg	BIOPONIB® 45 mg
Ponatinib (como clorhidrato)	15 mg	45 mg
Lactosa monohidrato CD	41,250 mg	123,750 mg
Almidón Glicolato de sodio	6,000 mg	18,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,500 mg	4,500 mg
Celulosa microcristalina PH 200	34,225 mg	102,675 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg	3,000 mg
Laca Aluminica rojo Allura (red N°40)	0,018 mg	0,054 mg
Laca Aluminica de Amarillo de Quinoleína (CI 47005)	0,218 mg	0,654 mg
Alcohol Polivinílico*	1,105 mg	3,317 mg
Dióxido de Titanio*	0,691 mg	2,073 mg
Polietilenglicol*	0,553 mg	1,659 mg
Talco*	0,415 mg	1,244 mg

*Componente del Opadry II blanco

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE24

INDICACIONES

BIOPONIB® está indicado en pacientes adultos con:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagénesis preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagénesis acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción \geq 50% de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR-ABL, en células mononucleares de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI50 inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

POSOLOGÍA Y MODO 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 clínicamente 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. El tratamiento debe mantenerse mientras el 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 estándares.

También se debe considerar la suspensión del 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 oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de ponatinib a 15 mg en pacientes con LMC - FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y 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 atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con ponatinib y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

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

Modificación de la dosis por mielosupresión	
RAN $< 1.000/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$	<u>Primer episodio</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$
	<u>Reparación con 45 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$
	<u>Reparación con 30 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

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

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

Pancreatitis

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

Modificación de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa	
Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Continuar BIOPONIB® con la misma dosis.
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 ($> 2,0 \times \text{LSN}$ (límite superior de la normalidad) sin síntomas	<p><u>Episodio con 45 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSN}$)</p> <p><u>Episodio con 30 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSN}$)</p> <p><u>Episodio con 15 mg</u> Considerar la suspensión de BIOPONIB®</p>
Pancreatitis de grado 3	<p><u>Episodio con 45 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $<$ grado 2</p> <p><u>Episodio con 30 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en un dosis de 15 mg tras la recuperación a $<$ grado 2</p> <p><u>Episodio con 15 mg</u> Considerar la suspensión de BIOPONIB®</p>
Pancreatitis de grado 4	Suspender el BIOPONIB®

Toxicidad hepática

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

Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática	
<p>Aumento de las transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$</p> <p>Grado 2 persistente (más de 7 días)</p> <p>Grado 3 o superior</p>	<p><u>Episodio con 45 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y controlar la función hepática. Reanudar BIOPONIB® con una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq grado 1 ($< 3 \times \text{LSN}$) o cuando haya recuperado el grado previo al tratamiento.</p> <p><u>Episodio con 30 mg</u> Interrumpir BIOPONIB® y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq grado 1 o cuando haya recuperado el estado previo al tratamiento.</p>

	Episodio con 15 mg Suspender BIOPONIB®
Aumento de ASAT o ALAT ≥ 3 X LSN junto con el aumento de la bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina > 2 x LSN	Suspender BIOPONIB®

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico con ponatinib, 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 ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ponatinib en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. BIOPONIB® puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Ponatinib puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con disminución del recuento de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB) / LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres

primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal ponatinib o reduciendo la dosis.

Oclusión arterial

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

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

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

En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales graves en el 19% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 9%, 7% y 7% de los pacientes tratados con ponatinib, respectivamente.

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

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

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

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

Tromboembolismo venoso

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

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

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

Hipertensión

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

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

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

Insuficiencia cardiaco congestiva

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

Pancreatitis y lipasa sérica

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

Toxicidad hepática

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

Hemorragias

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Interacciones con fármacos

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar BIOPONIB® a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar BIOPONIB® a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

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

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de ponatinib a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol,

ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y jugo de pomelo.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib
Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de ponatinib en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del $ABC_{0-\infty}$ y de la C_{max} de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

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

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si ponatinib se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con BIOPONIB®.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad.

Datos preclínicos sobre seguridad

Ponatinib 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 con 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 clítoris 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 el 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 y 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 clítoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa, incluidos pacientes con la

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se presentan en la siguiente tabla. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento).		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas.
	Frecuentes	Neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, disminución en el recuento de plaquetas, disminución en el recuento de neutrófilos.
	Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución en el recuento de leucocitos.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito.
	Frecuentes	Deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertigliceridemia, hipopotasemia, disminución de peso, hiponatremia.
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareo.
	Frecuentes	Accidente cerebro vascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio.
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal.
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral,

		conjuntivitis.
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual.
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, aleteo auricular.
	Poco frecuentes	Isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disminución ventricular izquierda.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión.
	Frecuentes	Arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos.
	Poco frecuentes	Mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos.
	Frecuentes	Embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar.
Trastornos gastro intestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa.
	Frecuentes	Pancreatitis, aumento de la amilasa, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento ALAT, aumento ASAT.
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gamma glutamiltransferasa.
	Poco frecuentes	Toxicidad hepática, fallo hepático, ictericia.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema, sequedad de la piel.
	Frecuentes	Exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis,

		hiperpigmentación de la piel.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares.
	Frecuentes	Dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	Escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Oclusión vascular

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

Mielosupresión

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

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en ≥ 2% de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N=449): seguimiento mínimo de 48 meses para todos los pacientes en el ensayo				
Prueba analítica	Todos los pacientes N = 449 (%)	LMC FC N = 270 (%)	LMC FA N = 85 (%)	LMC FB LLA Ph+ N = 94 (%)
Hematología				
Trombocitopenia	40	35	49	46
Neutropenia	34	23	52	52
Leucopenia	25	12	37	53
Anemia	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Elevación de la lipasa	13	13	13	14
Hipofosfatemia	10	9	13	9
Hiperglucemia	7	7	12	1
Elevación ALAT	6	4	8	7
Hiponatremia	5	5	6	2
Elevación ASAT	4	3	6	3
Aumento amilasa	3	3	4	3
Hipopotasemia	2	< 1	6	2
Hiperpotasemia	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	<1	2	1
Hipocalcemia	1	<1	2	1

*Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.

FARMACOCINÉTICA

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 ABC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el $ABC_{(0-\tau)}$ 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 ABC) no difirieron de las observadas en ayunas. BIOPONIB® puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de ponatinib 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 $ABC_{0-\infty}$.

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, nifedipina,

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 o OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1.

Metabolismo

Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetil por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetil 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 o 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 ponatinib, la vida media de eliminación terminal 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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 $ABC_{0-\infty}$ de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal.

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado en ensayos clínicos casos aislados de sobredosis involuntaria con ponatinib. Dosis únicas de 165 mg y una dosis estimada de 540 mg en dos pacientes no produjeron reacciones adversas clínicamente importantes. Dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado y asintomático. El tratamiento se interrumpió, los acontecimientos se resolvieron y se reinició el tratamiento con ponatinib con una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de ponatinib, se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

BioPONIB® 15 mg: envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Bioponib® 45 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Fecha última revisión:

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com



ANGIONO Melina Andrea
CUIL 27291692007



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO
ETIQUETA DE FRASCO

BIOPONIB®
PONATINIB 15 mg

Comprimidos recubiertos
Administración Oral

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

EMAMS. Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

BIOPROFARMA BAGÓ S.A. -Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

[Lote:

Vencimiento:.]

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO
ETIQUETA DE FRASCO

BIOPONIB®
PONATINIB 45 mg

Comprimidos recubiertos
Administración Oral

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

EMAMS. Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

BIOPROFARMA BAGÓ S.A. – Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

[Lote:

Vencimiento:.]

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

BIOPONIB®
PONATINIB 45 mg

Comprimidos recubiertos
Administración Oral
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 45 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato CD, Almidón Glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina PH 200, Estearato de magnesio, Laca roja N°40, Laca amarilla N°10 y Opadry II Blanco (Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco).

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



13 de julio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5481**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59710****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000303-18-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
PONATINIB 15 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 16,026 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670813
PONATINIB 45 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 48,078 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670800



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1





Buenos Aires, 13 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5481

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59710

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BIOPONIB

Nombre Genérico (IFA/s): PONATINIB

Concentración: 45 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONATINIB 45 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 48,078 mg
--

Excipiente (s)

ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 18 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 102,675 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 123,75 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
TALCO 1,244 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,317 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,073 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,054 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,659 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI 47005) 0,654 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: CADA FRASCO CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L01XE24

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



BIOPROFARMA BAGÓ	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270/72	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIOPONIB

Nombre Genérico (IFA/s): PONATINIB

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONATINIB 15 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 16,026 mg
--

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO CD 41,25 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,5 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 34,225 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED Nº 40) 0,018 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI 47005) 0,218 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,105 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,553 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,691 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,415 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: CADA FRASCO CONTIENE 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO.

Presentaciones: 60, 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE24

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGÓ	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270/72	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000303-18-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA