



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-54941380-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-54941380-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PONAZIC / PONATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PONATINIB 15 mg – 45 mg; aprobado por Certificado N° 59.145.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASOFARMA S.A.I. y C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PONAZIC / PONATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PONATINIB 15 mg – 45 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-01725139-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-01724976-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.145, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-54941380-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.31 10:42:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.31 10:42:19 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

PONAZIC®
PONATINIB
15 mg y 45 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib	15,000 mg
(como Ponatinib clorhidrato)	16,030 mg)
Lactosa anhidra	40,720 mg
Celulosa microcristalina	37,250 mg
Almidón glicolato sódico	4,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg
Opadry II blanco *	3,000 mg

**Compuesto por:*

Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco y Polietilenglicol.

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Ponatinib	45,000 mg
(como Ponatinib clorhidrato)	48,090 mg)
Lactosa anhidra	122,160 mg
Celulosa microcristalina	111,750 mg
Almidón glicolato sódico	12,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry II blanco *	9,000 mg

**Compuesto por:*

Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco y Polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa BCR-ABL.

Código ATC: L01EA05

INDICACIONES:

PONAZIC 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.

Ver Posología para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y advertencias para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Ponatinib es un potente inhibidor 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 CI_{50} 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 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 celular acelerado 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, los pacientes 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 CI_{50} 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.

Farmacocinética:

Absorción

Las concentraciones máximas de ponatinib se alcanzan aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis (15 mg a 60 mg), ponatinib produce incrementos de la C_{max} y el AUC proporcionales a la dosis. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario son 77 ng/ml (50%) y 1296 ng x h/ml (48%), respectivamente.

Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difieren de las observadas en ayunas. Ponatinib 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 $AUC_{(0-\tau)}$.

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 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 OCT-1.

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 inhibe 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 de ponatinib es 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 alcanzan 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 representa el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis corresponde a los metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de ponatinib 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

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

Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a las proteínas plasmáticas 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 voluntarios sanos con función hepática normal, y pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática, aunque se recomienda tener precaución al administrar ponatinib a estos pacientes.

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

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.

Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales.

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 hembra,

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.

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 clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con PONA ZIC, 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 PONA ZIC 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 PONA ZIC 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.

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 oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de ponatinib a 15 mg en pacientes con LMC en fase crónica 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.

Tratamiento de las toxicidades:

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 PONAZIC 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 (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.

RAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l. o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Primer episodio: Interrumpir PONAZIC y reanudar con la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Reaparición con 45 mg: Interrumpir PONAZIC y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Reaparición con 30 mg: Interrumpir PONAZIC y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l

*RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con PONAZIC 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 PONAZIC 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 PONAZIC 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	Continuar con PONA ZIC en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSNC*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir PONA ZIC y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSNC) Episodio con 30 mg: • Interrumpir PONA ZIC y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSNC) Episodio con 15 mg: • Considerar la suspensión de PONA ZIC
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Interrumpir PONA ZIC y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2 Episodio con 30 mg: • Interrumpir PONA ZIC y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2 Episodio con 15 mg: • Considerar la suspensión de PONA ZIC
Pancreatitis de grado 4	Suspender PONA ZIC

*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.

Elevación de transaminasa hepática > 3 × LSN* Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg: • Interrumpir PONA ZIC y controlar la función hepática • Reanudar PONA ZIC en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 × LSN), o cuando haya recuperado el grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Interrumpir PONA ZIC y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o cuando haya recuperado el estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Suspender PONA ZIC
Elevación de AST o ALT ≥ 3 × LSN junto con elevación de	Suspender PONA ZIC

bilirrubina > 2 × LSN y fosfatasa alcalina < 2 × LSN	
---	--

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

Posología en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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 PONA ZIC a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. PONA ZIC no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 ml/min puedan recibir PONA ZIC sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar PONA ZIC 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. No se dispone de datos.

Forma de administración:

PONA ZIC está indicado para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. PONA ZIC puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del comprimido.

ADVERTENCIAS:

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). Se notificó mielodepresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes. 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 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, accidente cerebrovascular, 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 a 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 estudios clínicos con ponatinib se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluyendo casos graves.

No se debe utilizar ponatinib en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o accidente cerebrovascular, 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 ponatinib. La decisión de reanudar el tratamiento con ponatinib debe basarse en una valoración del riesgo-beneficio.

Tromboembolismo venoso:

En estudios clínicos con ponatinib se produjeron casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos graves.

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

En pacientes tratados con ponatinib se han 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 ponatinib, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con ponatinib se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

En 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 (incluyendo crisis hipertensivas) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a confusión, cefalea, dolor torácico o dificultad para respirar.

Aneurismas y disecciones arteriales:

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con ponatinib, 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 ponatinib presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratarlos según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con ponatinib. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

Pancreatitis y lipasa sérica:

Ponatinib puede producir pancreatitis. La frecuencia de 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 tratamiento con ponatinib y buscar 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.

Hepatotoxicidad:

Ponatinib puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluyendo desenlaces mortales).

Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

Hemorragias:

Algunos pacientes tratados con ponatinib sufrieron hemorragias graves, incluyendo 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 ponatinib cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes.

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 haber 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 ponatinib. 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 ponatinib 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.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con ponatinib.

El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar signos y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento con ponatinib y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR.

Interacciones con fármacos:

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

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar 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 ponatinib de prolongar el intervalo QT fue evaluada en 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.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

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

Lactosa:

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

Interacciones:

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib:

- Inhibidores de CYP3A:

Ponatinib se metaboliza por la acción de la enzima CYP3A4.

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 CYP3A:

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de 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) potenciando su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres:

Las mujeres en edad fértil tratadas con ponatinib no deben quedar embarazadas y los hombres tratados con ponatinib no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que se recomienda 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 ponatinib.

Fertilidad:

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la

fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas notificadas en estudios publicados en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL, tratados con ponatinib se describen en la Tabla 4.

Las frecuencias se definen como: 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.

Tabla 4: Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+.

Clasificación por órganos y sistemas	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 del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia,

		hiperpotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareo
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	Isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioesposmo coronario, disfunción 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
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	Pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia,

		distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	Exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
	Raras	Paniculitis (incluyendo eritema nudoso)
Trastornos musculoesqueléticos 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 cardiaco, nódulo palpable, edema facial

* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia posterior a la comercialización

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han notificado 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 ponatinib se reinició en 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 GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

Ponazic 15 mg:

Frasco conteniendo 30, 60 y 180 comprimidos recubiertos.

Ponazic 45 mg:

Frasco conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO

ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.145

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: / /



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

PONATINIB_PROSP_EMA_DB_DIC 21_ARG_01



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54941380- ASOFARMA - Prospectos -Certificado N59.145

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.05 08:48:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.05 08:48:26 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

PONAZIC®
PONATINIB
15 mg y 45 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es PONAZIC y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar PONAZIC?
3. ¿Cómo tomar PONAZIC?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación del envase.
6. Información adicional.

1. ¿QUÉ ES PONAZIC Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

PONAZIC contiene ponatinib. Ponatinib pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina quinasa. En pacientes con LMC y LLA Ph+, modificaciones del ADN ponen en marcha una señal que indica al organismo que produzca leucocitos anormales. Ponatinib bloquea esta señal y, en consecuencia, detiene la producción de estas células.

PONAZIC 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).

PONATINIB_PACIENTE_EMA_DB_DIC 21_ARG_01

- 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.

2. ANTES DE TOMAR PONAIZIC?

No tome PONAIZIC:

Si es alérgico a ponatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico antes de tomar PONAIZIC si:

- Padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal.
- Tiene antecedentes de alcoholismo
- Ha sufrido anteriormente un infarto o un accidente cerebrovascular (ACV)
- 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 o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo
- Tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- Alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Su médico le debe realizar:

- 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 cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica.
- Pruebas de función hepática.
Se realizarán de manera periódica, según indique su médico.

Se ha comunicado un trastorno cerebral llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con ponatinib. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolores agudos de cabeza, confusión, convulsiones y alteraciones en la visión. Debe acudir a su médico de forma inmediata si presenta alguno de estos síntomas durante su tratamiento con PONA ZIC, ya que podría ser de gravedad.

Tenga en cuenta que:

PONA ZIC no se debe administrar a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

Debe informar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya sea adquirido con o sin receta, suplementos dietarios y productos naturales.

Los siguientes medicamentos pueden afectar a Ponatinib o ser afectados por este fármaco:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol
- Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
- Claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- Nefazodona
- Hipérico (Hierba de San Juan)
- Carbamazepina
- Fenobarbital, fenitoína
- Rifabutina, rifampicina
- Digoxina
- Dabigatrán
- Colchicina
- Pravastatina, rosuvastatina
- Metotrexato
- Sulfasalazina

Evite tomar PONA ZIC junto con pomelo, o su jugo.

Las mujeres en edad fértil tratadas con PONA ZIC no deben quedar embarazadas. Se recomienda que los hombres tratados con PONA ZIC no

engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Solo debe usar PONA ZIC durante el embarazo si su médico le dice que es absolutamente necesario, ya que existe riesgo para el feto.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con PONA ZIC. Se desconoce si ponatinib pasa a la leche materna.

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

PONA ZIC contiene lactosa. Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia al azúcar de la leche (lactosa), póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR PONA ZIC?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

El tratamiento con ponatinib debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

Ponatinib está disponible como:

- Comprimidos recubiertos de 45 mg para la dosis recomendada
- Comprimidos recubiertos de 15 mg para permitir ajustes de la dosis

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

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente PONA ZIC 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 PONA ZIC 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.

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

Tome diariamente PONA ZIC durante el periodo prescrito. Este es un tratamiento a largo plazo.

Si olvidó tomar PONA ZIC:

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

Si interrumpe el tratamiento con PONA ZIC:

No deje de tomar PONA ZIC sin la autorización de su médico.

Si toma más PONA ZIC del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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:

- Infección pulmonar (puede causar dificultad para respirar).
- Inflamación del 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:

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 enzimas hepáticas
 - Alanina aminotransferasa
 - Aspartato aminotransferasa
- Erupción cutánea, sequedad cutánea, prurito
- Dolor en los huesos, articulaciones, 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 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 picazón
- Visión borrosa, sequedad ocular, infección en el ojo
- Inflamación del tejido de los párpados o de alrededor de los ojos por exceso de líquido
- Palpitaciones
- 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, (los síntomas incluyen: color oscuro de la orina)
- Dolor de huesos o de cuello

- Erupción cutánea, 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 (pueden afectar 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,
- 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: piel y ojos amarillos).
- Dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de visión, que pueden ser síntomas relacionados con un trastorno cerebral conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas):

- Bultos rojos dolorosos, dolor cutáneo, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso bajo la piel).

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.
- 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.
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL:

Cada envase contiene:

El principio activo es ponatinib.

Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II blanco.

Presentación:

Ponazic 15 mg:

Frasco conteniendo 30, 60 y 180 comprimidos recubiertos.

Ponazic 45 mg:

Frasco conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.145

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54941380- ASOFARMA - inf pacientes -Certificado N59.145

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.05 08:48:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.05 08:48:09 -03:00