



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5459-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 10 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000134-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000134-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 Riesgos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y su modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. 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 PONATIB 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 LABORATORIO VARIFARMA S.A. .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF / 0 - 02/07/2019 14:28:10, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION07.PDF / 0 - 02/07/2019 14:28:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 01/07/2019 11:32:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 01/07/2019 11:32:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 01/07/2019 11:32:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 01/07/2019 11:32:38 .

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 LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 03/10/2017 16:27:55 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. Inscribese 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° 1-0047-2000-000134-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.10 16:24:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiaie
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 16:24:33 -03'00'



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Prospecto: información para el paciente

PONATIB
PONATIB 15 mg comprimidos recubiertos
PONATIB 45 mg comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a comenzar a utilizar 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es PONATIB y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PONATIB
3. Cómo tomar PONATIB
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PONATIB
6. Contenido del envase e información adicional



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

1. Qué es PONATIB y para qué se utiliza

PONATIB se utiliza para tratar a pacientes adultos con:

Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin-quinasa.

Ponatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PONATIB

No tome PONATIB

Si es alérgico a ponatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. (Ver Sección 6. "Contenido del envase e información adicional")

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar PONATIB si:

- padece una enfermedad hepática o pancreática o función renal disminuida. 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
- una historia de estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos a uno o ambos riñones)
- tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
- tiene la tensión arterial alta
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- ha tenido o podría tener una infección por hepatitis B. Esto se debe a que ponatinib podría causar hepatitis B para volver a estar activo, lo que puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán cuidadosamente revisados en busca de signos de 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.

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 Ponatinib, ya que podría ser de gravedad.

Niños y adolescentes

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

Uso de PONATIB con otros medicamentos



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

Los siguientes medicamentos pueden afectar a PONATIB 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
- Hierba de San Juan: 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 PONATIB con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

- **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres en edad fértil tratadas con PONATIB no deben quedarse embarazadas. Se recomienda que los hombres tratados con PONATIB no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Use PONATIB 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 PONATIB. Se desconoce si el ponatinib pasa a la leche materna.

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.

PONATIB contiene lactosa.

Si usted tiene conocimiento de que tiene intolerancia al azúcar de la leche (lactosa), póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar PONATIB

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

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

PONATIB está disponible como:

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- un comprimido recubierto de 45 mg para la dosis recomendada
- un comprimido recubierto de 15 mg para permitir ajustes de la dosis.

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

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente PONATIB si:

- se alcanza una respuesta adecuada 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
- tiene un trastorno hepático

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

Su médico puede evaluar su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

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

No trague el desecante contenido en el envase.

Duración del tratamiento

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



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Si toma más PONATIB del que debe

Consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar PONATIB

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

Si interrumpe el tratamiento con PONATIB

No deje de tomar PONATIB sin la autorización de su médico.

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

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.

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

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

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



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Ataque al corazón (los síntomas incluyen: sensación de aumento de la frecuencia cardíaca, dolor en el pecho, dificultad al respirar)
- Cambios en los niveles sanguíneos:
 - 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 moratones)
 - disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir infecciones)
 - aumento del nivel de un tipo de proteína sérica llamada lipasa
- alteración del ritmo cardíaco, pulso anormal
- arritmias (taquiarritmia fibrilación atrial)
- 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 en el pecho no relacionado con el corazón
- presión sanguínea alta
- estrechamiento de las arterias en el cerebro
- problemas de los vasos sanguíneos en el músculo cardíaco
- infección de la sangre
-
- zona hinchada o roja de la piel que se siente caliente y sensible (celulitis)
- Deshidratación
- dificultad para respirar
- líquido en el tórax (puede causar dificultad para respirar)
- diarrea
- Coágulo de sangre en una vena profunda, obstrucción súbita de las venas, coágulo de sangre en un vaso sanguíneo del pulmón (los síntomas incluyen: sofocos, enrojecimiento, enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar)



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- accidente cerebrovascular (los síntomas incluyen: dificultad para hablar o moverse, somnolencia, migrañas y sensibilidad anormal)
- problemas de circulación sanguínea (los síntomas incluyen: dolor en las piernas o los brazos, enfriamiento en las extremidades de los miembros)
- coágulo sanguíneo en la arteria carótida
-
- Estreñimiento
- disminución de sodio en la sangre
- mayor tendencia a sangrar o a la aparición de moretones
-

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

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 usuarios):

- 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 los niveles sanguíneos de varias enzimas hepáticas llamadas:
 - 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 (afectan hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de los folículos pilosos, hinchazón, zona roja de la piel o debajo de la piel que se siente caliente y sensible

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

- disminución de la actividad de la glándula tiroides
- edema y retención de líquidos
- bajos niveles de calcio, fosfato o potasio en la sangre
- aumento de los niveles de azúcar en la sangre o de ácido úrico en la sangre, valores altos de triglicéridos en la sangre
- pérdida de peso
- mini derrames cerebrales
- trastorno nervioso en los brazos y / o piernas (a menudo causa adormecimiento y dolor en las manos y los pies)
- letargo, migraña
- aumento o reducción del sentido del tacto o sensación, sensación anormal tal como pinchazo, hormigueo y picazón
- visión borrosa, ojo seco, infección en el ojo, alteración visual
- hinchazón de los tejidos en el párpado o alrededor de los ojos, causada por el exceso de líquido
- Palpitaciones
- dolor en una o ambas piernas al caminar o hacer ejercicio, que desaparece después de algunos minutos de descanso
- enrojecimiento, sofoco
- hemorragia nasal, dificultad para producir sonidos de la voz, hipertensión en los pulmones
- aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y pancreáticas:
 - Amilasa
 - Fosfatasa alcalina
 - Gammaglutamiltransferasa
- Acidez estomacal causada por el reflujo de los jugos estomacales, inflamación en la boca, hinchazón abdominal o malestar o indigestión, sequedad de la boca
- aumento del nivel sanguíneo de bilirrubina, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo (los síntomas incluyen: color oscuro de la orina)
- dolor en los músculos, el sistema esquelético o el cuello
 - erupción cutánea, picazón, descamación de la piel, engrosamiento anormal de la piel, enrojecimiento, moretones, dolor en la piel, cambios en el color de la piel, pérdida de cabello
- hinchazón de los tejidos de la cara causada por el exceso de líquido

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- sudores nocturnos, aumento de la sudoración
- incapacidad para desarrollar o mantener una erección
- escalofríos, enfermedad similar a la gripe
- sangrado estomacal (los síntomas incluyen: dolor de estómago, vómito de sangre)

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
- sangrado en el cerebro
- obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo
- problemas cardíacos, dolor torácico izquierdo, disfunción de la cavidad cardíaca izquierda
- estrechamiento de los vasos sanguíneos, mala circulación sanguínea, aumento repentino de la presión arterial
- Estrechamiento de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos hacia uno o ambos riñones)
- problemas circulatorios en el bazo
- daño hepático, ictericia (los síntomas incluyen: color amarillento de la piel y los ojos)
- 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)

No conocidos (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PONATIB

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del frasco después de vto. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PONATIB

El principio activo es ponatinib.

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene 16.03 mg de ponatinib clorhidrato.

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene 48,10 mg de ponatinib clorhidrato.

Los demás componentes son lactosa monohidrato CD, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, colorante amarillo tartrazina, laca aluminica (CI19140:1), óxido de hierro amarillo (CINº77492), dióxido de titanio.

Aspecto de PONATIB y contenido del envase

Los comprimidos son redondos, biconvexos y de color amarillo.

PONATIB está disponible en frascos de polietileno de alta densidad, blancos y con tapa de seguridad, cada uno conteniendo un desecante.

Los frascos de Ponatib 15 mg contienen 60 comprimidos recubiertos.

Los frascos de Ponatib 45 mg contienen 30 comprimidos recubiertos.

No todos los tamaños de envases pueden ser comercializados.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“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”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina



GOSIS Si Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica
CUIL 27179981322



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO****PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:**

Ponatinib Clorhidrato	48,10 mg
Lactosa Monohidrato CD	121,00 mg
Celulosa Microcristalina	109,90 mg
Almidón Glicolato de sodio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Alcohol Polivinílico	3,60 mg
Dióxido de Titanio	1,89 mg
Polietilenglicol	1,80 mg
Talco	1,35 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI19140:1)	0,18 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CINº77492)	0,18 mg

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
Lactosa Monohidrato CD	40,33 mg
Celulosa Microcristalina	36,64 mg
Almidón Glicolato de sodio	5,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Alcohol Polivinílico	1,20 mg
Dióxido de Titanio	0,63 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Talco	0,45 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI19140:1)	0,06 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CINº77492)	0,06 mg

PROYECTO DE PROSPECTO

Acción Terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE24

Indicaciones terapéuticas

PONATIB está indicado en pacientes adultos con:

Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin-quinasa.

Ponatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas 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 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 de mutagenia 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 mutagenia 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 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.

Eficacia y seguridad clínicas

PROYECTO DE PROSPECTO

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de ponatinib en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I. El estudio está actualmente en curso.

La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistente a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB en un mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib.

La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+.

El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI).

El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI.

En todos los pacientes, otros criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia sin progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas

PROYECTO DE PROSPECTO

citogénicas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales.

Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18) y 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n=10, cohorte con T315I: n=22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB , respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1 Datos demográficos y características de la enfermedad

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N=449
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18 - 94)
Sexo, n (%)	
Varones	238(53%)
Raza, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/afroamericana	25 (6%)
Blanca	352(78%)
Otra	13 (3%)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	414(92%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC ^{a*} , n (%)	374(88%)
Tratamiento previo con ITC- número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155(35%)
≥3	262(58%)
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) ^b	
Ninguna	198(44%)

PROYECTO DE PROSPECTO

1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^a de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib ^b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.	

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y E359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2, la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 2 - Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes

	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante (RCI) ^a %	55%	51%	70%
(IC del 95%)	56% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) %	46%	40%	66%
(IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante^b, %	40%	35%	58%
(IC del 95%)	38% (35-47)	32% (28-42)	58% (45-70)

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

^b Medida en sangre periférica. Definida como un cociente $\leq 0,1\%$ de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, $\leq 0,1\%$ de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR).

Fecha de corte de la base de datos: 06 de febrero de 2017.

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con PONATIB, respectivamente.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI.

Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con PONATIB.

En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6 – 11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8 – 55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan-Meier, se previó que el 82% (IC del 95%: [74%–88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrían esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%- 70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrían esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años.

Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC-FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC-FA o LMC-FB.

Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente.

Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivos del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global ($p < 0,0001$ y $p = 0,0006$, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses ($p < 0,0001$ y $p = 0,0012$, respectivamente).

Tabla 3 Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N=83)	Resistentes o intolerantes		Total (N=62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=65)	Cohorte con T3151 (N=18)		Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T3151 (N=24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante ^a (RHI)						
%	57%	57%	56%	31%	32%	29%
(IC del 95%)	(45-68)	(44-69)	(31-79)	(20-44)	(18-49)	(13-51)
Completa ^b (RHC)						
%	51%	49%	56%	21%	24%	17%
(IC del 95%)	(39-62)	(37-62)	(31-79)	(12-33)	(11-40)	(5-37)
Respuesta citogénica importante ^c						
%	39%	34%	56%	23%	18%	29%
(IC del 95%)	(28-50)	(23-47)	(31-79)	(13-35)	(8-34)	(13-51)

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

Tabla 4. Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC Ph+ resistentes e intolerantes

	Total (N=32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I N=10	Cohorte con T3151 N=32
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante ^a (RHI)			
%	41 %	50%	36%
(IC del 95%)	(24-59)	(19-81)	(17-59)
Completa ^b (RHC)			

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

% (IC del 95%)	34 % (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante ^c % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

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

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

^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017

En los pacientes con LMC FA y con LMC FB y con LLA Ph+ que consiguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses) y de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses) respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de la duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses) y con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8+ meses), respectivamente.

En todos los pacientes del estudio en fase 2, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado \geq 3 (insuficiencia cardíaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día.

El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio en fase 2 determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión vascular, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el

PROYECTO DE PROSPECTO

riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad.

Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC

En el estudio en fase 2 se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos; además, en octubre de 2013, se añadieron nuevas recomendaciones para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares.

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio.

Seguridad

En el estudio en fase 2, 86 pacientes con LMC FC lograron MC y R con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MC y R después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos. Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MC y R; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 5 Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MC y R con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014)

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MC y R lograda con 45 mg (N=87)	19	6	0

PROYECTO DE PROSPECTO

MC y R lograda con 30 mg (N=45)	1	13	5
------------------------------------	---	----	---

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial.

Eficacia

Están disponibles los datos preliminares del estudio en fase 2 sobre el mantenimiento de la respuesta (MC y R y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 10 muestra los datos de los pacientes que lograron la MC y R y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MC y R y la MMR con 30 mg.

La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MC y R y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. La mayoría de los pacientes que acabaron reduciendo la dosis a 15 mg tuvieron anteriormente una dosis reducida a 30 mg durante algún tiempo. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 6 Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MC y R o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 06 de febrero de 2017)

	MC y R obtenida con 45 mg (N=86)		MMR obtenida con 45 mg (N=63)	
	Número de pacientes	MCyR mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
Reducción durante ≥ 3 meses a 30mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (90%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 12 meses a 30mg	8	7 (82%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 18 meses a 30mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
Reducción durante ≥ 24 meses a 30mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
Reducción durante ≥ 36 meses a 30mg	1	1 (100%)	-	-
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Reducción durante ≥ 3 meses a 30mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
Reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
Reducción durante ≥ 12 meses a 30mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
Reducción durante ≥ 18 meses a 30mg	38	38 (100%)	26	29 (100%)
Reducción durante ≥ 24 meses a 30mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
Reducción durante ≥ 36 meses a 30mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de ponatinib se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de la duración de la RCI).

Electrofisiología cardíaca

Se investigó una posible prolongación del QT con ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de $-6,4$ ms (intervalo de confianza superior $-0,9$ ms) en la $C_{m\acute{a}x}$ en el grupo de 60 mg.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-T)}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. PONATIB puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de PONATIB con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la $C_{m\acute{a}x}$ de ponatinib, sin reducción del $AUC_{0-\infty}$.

Distribución



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Biotransformación

Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente.

En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 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 semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del

PROYECTO DE PROSPECTO

87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 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 PONATIB en pacientes con insuficiencia hepática (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se recomienda tener precaución al administrar Ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis de farmacocinética poblacional integrada realizado con ponatinib indica que la edad puede ser un factor predictivo de variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F). El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Datos preclínicos sobre seguridad

Ponatinib se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y 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 discontinuar 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



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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 electrólitos 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.

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 ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto de 45 mg. 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 discontinuar 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 vasculares esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Ponatinib a 15 mg en pacientes con LMC -FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

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

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 PONATIB 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.

Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de comprimidos recubiertos de 15 mg.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN* < $1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (plaquetas < $50 \times 10^9/l$) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

RAN* < $1,0 \times 10^9/l$. o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	Primer episodio: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PONATIB y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Segundo episodio: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Tercer episodio: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
* RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión vascular y tromboembolismo venoso

El tratamiento con PONATIB debe interrumpirse inmediatamente en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con PONATIB debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

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

Pancreatitis

En la Tabla 8 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 8 - 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 PONATIB en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 ($> 2,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 30 mg: • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de PONATIB
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 30 mg: • Interrumpir PONATIB y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $<$ Grado 2 Reaparición con 15 mg: • Considerar la suspensión de PONATIB
Pancreatitis de grado 4	Suspender PONATIB
*LSNC = límite superior de la normalidad del centro	

Toxicidad hepática

La interrupción de la dosis o discontinuación puede ser requerida según describe la Tabla 9.

Tabla 9 Dosis recomendada para toxicidad hepática

Elevación de la transaminasa hepática $> 3 \times \text{LSN}^*$	Episodio con 45mg:
---	--------------------

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**PROYECTO DE PROSPECTO**

<p>Grado 2 persistente (duración mayor a 7 días)</p> <p>Grado 3 o superior</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PONATIB y monitorear la función hepática. • Reanudar PONATIB a 30mg luego de la recuperación a \leq Grado 1 ($<3 \times$ LSN), o ha regresado al grado de pre-tratamiento. <p>Episodio con 30mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PONATIB y reanudar a 15mg luego de la recuperación \leq Grado 1 o ha regresado al grado de pre-tratamiento. • Suspender PONATIB
<p>Elevación de la AST o ALT $\geq 3 \times$ LSN simultáneamente con una elevación de la bilirrubina $>2 \times$ LSN y alcalina fosfatasa $>2 \times$ LSN</p>	<p>Suspender PONATIB</p>
<p>*LSN = límite superior de la normalidad para el laboratorio</p>	

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de PONATIB, 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 PONATIB a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Ponatinib 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 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.

PROYECTO DE PROSPECTO*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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Reacciones adversas importantes***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 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 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Oclusión vascular

Se han descrito trombosis y oclusiones arteriales y venosas, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones vasculares retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con ponatinib. Estos episodios se

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión vascular 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 vasculares esté relacionado con la dosis (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

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

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

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

No se debe utilizar PONATIB en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS).

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.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Se vigilará la aparición de signos de tromboembolismo y oclusión vascular y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión vascular, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con PONATIB. La decisión de reanudar el tratamiento con PONATIB debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS).

Tromboembolismo venoso

En el estudio de fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses), se han producido reacciones adversas tromboembólicas venosas en el 6% de los pacientes (frecuencias emergentes del tratamiento). Se produjeron reacciones adversas tromboembólicas venosas graves en el 5% de los pacientes (frecuencias emergentes del tratamiento). (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS).

Se debe realizar un seguimiento de la evidencia de tromboembolismo. PONATIB debe ser interrumpido inmediatamente en caso de tromboembolismo. Una consideración de riesgo-beneficio debe guiar la decisión de reiniciar la terapia de PONATIB (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes tratados con PONATIB se han observado oclusiones venosas retinianas asociadas en algunos casos con deterioro visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (incluyendo fondo de pantalla).

Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con PONATIB, 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 PONATIB se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

En el caso de un empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente al tratamiento, interrumpa el tratamiento y considere la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con PONATIB presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pacientes tratados con PONATIB 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 PONATIB. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS).

Pancreatitis y lipasa sérica

PONATIB puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada dos 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 PONATIB y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). 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

PONATIB 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 (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 PONATIB sufrieron acontecimientos hemorrágicos y hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. Las hemorragias cerebrales y gastrointestinales fueron los acontecimientos hemorrágicos graves notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de PONATIB cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar la situación.

Reactivación Hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha ocurrido después de que estos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo al trasplante de hígado o un resultado fatal.

Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con PONATIB. Se debe consultar a expertos en enfermedades del hígado y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva de la hepatitis B (incluyendo aquellos con enfermedad activa) y en los pacientes que resulten positivos para la infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieran tratamiento con PONATIB deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la terminación del tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Ponatinib. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales 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 PONATIB con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

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

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**PROYECTO DE PROSPECTO****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 (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). 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 PONATIB a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar PONATIB a pacientes con un clearance de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

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 $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ 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.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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 $AUC_{0-\infty}$ y de la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con ponatinib no deben quedarse embarazadas y los hombres tratados con ponatinib 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 (ver Datos Preclínicos sobre Seguridad). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Se desconoce el efecto de ponatinib en la fertilidad de los hombres y las mujeres. En ratas, el tratamiento con ponatinib ha demostrado que no produce efectos en la fertilidad de hembras y machos. La relevancia clínica sobre estos descubrimientos en fertilidad humana es aún desconocida.

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

Resumen del perfil de seguridad

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 ITC, 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, después de aproximadamente 2 años de seguimiento, 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 eventos adversos, en respuesta a la continua ocurrencia de eventos vasculares oclusivos en el ensayo clínico. En el momento de la notificación, todos los pacientes en curso tenían un seguimiento mínimo de 64 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 28 mg/día en pacientes LMC FC, o el 63% de la dosis de 45 mg prevista; la mediana de la intensidad de la dosis

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**PROYECTO DE PROSPECTO**

fue mayor en los estados avanzados de la enfermedad (32mg/día en pacientes con LMC FA y 44mg/día en pacientes LMC FB/LLA Ph+).

Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), fiebre (4,5%), dolor abdominal (4,7%), infarto de miocardio (4,0%), fibrilación auricular (4,5%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), insuficiencia cardiaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), enfermedad arterial coronaria (2,7%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2,0%), infección urinaria (2,0%) y aumento de la lipasa (2,0%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con ponatinib respectivamente. 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 25% de los pacientes tratados con PONATIB del estudio en fase 2, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6,0% 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.

Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA, 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC se presentan en la Tabla 10. 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

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 10 - 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 del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril, disminución del recuento de leucocitos, recuento disminuido de linfocitos.
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, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, 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,

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

		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.
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual
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, arterioespasmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

	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 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

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB**
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**PROYECTO DE PROSPECTO**

		aminotransferasa
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma - glutamiltransferasa
	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
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



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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 (ver Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones)

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 vascular 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 (ver la Tabla 11). 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 de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de la hepatitis B en asociación con TKI BCR-ABL. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo al trasplante de hígado o un resultado fatal.



PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Tabla 11 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en ≥ 2% de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad

Prueba analítica	Todos los pacientes (N=449) (%)	LMC FC (N=270) (%)	LMC FA (N=85) (%)	LMC FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Hematología				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	5	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	<1	2	1
Disminución del potasio	2	<1	6	2
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del calcio	1	<1	2	1
ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartatoaminotransferasa, Hgb = hemoglobina				
*Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.				

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO***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.

Sobredosis

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 en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de PONATIB, 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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

Incompatibilidades: No posee.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos para la presentación de 15 mg.

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos para la presentación de 45 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



PONATIB
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

CONSERVACIÓN

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.


MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°

Elaborado en:

 **LABORATORIO VARIFARMA S.A.**
E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar
GOSIS Silvana Ana
CUIL 27179081322 de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvana A. Gosis – Farmacéutica


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA


CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE PRIMARIO

PONATIB
PONATINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía Oral

Fórmula: Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene: Ponatinib Clorhidrato 16,03 mg. Excipientes: c.s.

CONSERVACIÓN

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.



MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

anmat Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y
GOSIS Silvina Ana no puede ser repetido sin nueva receta médica"
CUIL 27179981322

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

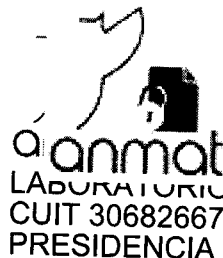
Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO - ENVASE PRIMARIO

PONATIB
PONATINIB 45 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía Oral

Fórmula: Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene: Ponatinib Clorhidrato 48,10 mg. Excipientes: c.s.

CONSERVACIÓN

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar
Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

VARIFARMA S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

PONATIB
PONATINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO

PONATIB
PONATINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
Lactosa Monohidrato CD	40,33 mg
• Celulosa Microcristalina PH 200	36,64 mg
Almidón Glicolato de sodio	5,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Alcohol Polivinílico	1,20 mg
Dióxido de Titanio	0,63 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Talco	0,45 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI19140:1)	0,06 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CINº77492)	0,06 mg

CONSERVACIÓN

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.



PONATIB
PONATINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver Prospecto

ADVERTENCIA Y CONTRAINDICACIONES:

Ver Prospecto

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"



Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***PONATIB
PONATINIB 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO****PONATIB
PONATINIB 45 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:**

Ponatinib Clorhidrato	48,10 mg
Lactosa Monohidrato CD	121,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	109,90 mg
Almidón Glicolato de sodio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Alcohol Polivinílico	3,60 mg
Dióxido de Titanio	1,89 mg
Polietilenglicol	1,80 mg
Talco	1,35 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI19140:1)	0,18 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CINº77492)	0,18 mg

CONSERVACIÓN

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



PONATIB
PONATINIB 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

ADVERTENCIAS Y CONTRAINDICACIONES

Ver prospecto adjunto

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"



Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

12 de julio de 2019

DISPOSICIÓN N° 5459

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

CERTIFICADO N° 59001**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000134-17-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

PONATINIB 45 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 48,1 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	657026
PONATINIB 30 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 32,07 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
PONATINIB 15 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 16,03 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	657013



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

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
(C1087AAT), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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

Página 1 de 4



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Buenos Aires, 10 DE JULIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 5459

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59001

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: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PONATIB

Nombre Genérico (IFA/s): PONATINIB

Concentración: 45 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

porcentual

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

PONATINIB 45 mg COMO PONATINIB CLORHIDRATO 48,1 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO CD 121 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 109,9 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,8 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,35 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA, LACA ALUMINICA (CI 19140:1) 0,18 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,18 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,89 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD + TAPA CON SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL MEDICAMENTO EN SU ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C. MANTENER EL DESECANTE DENTRO DEL FRASCO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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: PONATIB está indicado en pacientes adultos con: Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin-quinasa. Ponatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ 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 VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: PONATIB

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 16,03 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO CD 40,33 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 36,64 mg NÚCLEO 1
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 0,6 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,45 mg CUBIERTA 1
 LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE TARTRAZINA (CI 19140) 0,06 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE AMARILLO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,06 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,63 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD + TAPA CON SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS

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

Productos Médicos
Av. Beigrano 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

RECUBIERTOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL MEDICAMENTO EN SU ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C. MANTENER EL DESECANTE DENTRO DEL FRASCO.

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: PONATIB está indicado en pacientes adultos con: Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin-quinasa. Ponatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000134-17-1

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

