

PONATIXANE

Ponatinib 15 mg y 45 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Ponatixane 15 mg Comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Ponatinib (como clorhidrato), lactosa monohidrato 40,15 mg, Celulosa microcristalina 40,15 mg, almidón glicolato sódico 4,0 mg, dióxido de silicio coloidal 0,2 mg, estearato de magnesio 0,5mg. Cubierta Opadry II HP 85 2,5 mg (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco)

Ponatixane 45 mg Comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene 45 mg de Ponatinib (como clorhidrato), lactosa monohidrato 120,45 mg, Celulosa microcristalina 120,45 mg, almidón glicolato sódico 12,0 mg, dióxido de silicio coloidal 0,6 mg, estearato de magnesio 1,5mg. Cubierta Opadry II HP 85 7,5 mg (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco)

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Ponatixane está indicado en pacientes adultos con:

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

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS – PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05

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 CI50 de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-

ABL. En estudios de 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 CI50 inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el AUC(0- τ) de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng•hr/ml (48%), respectivamente.

Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Ponatinib puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Ponatinib con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del AUC_{0- ∞} .

Distribución

Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas in vitro. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios in vitro han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 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 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.

POSOLOGIA 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 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 la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de ponatinib a 15 mg en pacientes con LMC-FC

que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL.

Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

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 Ponatixane 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.

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 1.

Tabla 1 **Modificaciones de la dosis por mielosupresión**

$RAN^* < 1,0 \times 10^9/L$ o Plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	Primer episodio Interrumpir Ponatixane y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$
	Reaparición con 45 mg: Interrumpir Ponatixane y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$
	Reaparición con 30 mg: Interrumpir Ponatixane 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 arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con Ponatixane se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Ponatixane debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento. La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales.

El tratamiento con Ponatixane se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente. Pancreatitis En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas

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

Pancreatitis de grado 2 o elevación de la lipasa/amilasa asintomática	Continuar con lelusig 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 y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1.5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1.5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 15 mg: • Considerar la suspensión.
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Interrumpir y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 2 Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 2 Episodio con 15 mg: • Considerar la suspensión.
Pancreatitis de grado 4	Suspender
$^*\text{LSNC}$ = límite superior de la normalidad del centro	

Toxicidad hepática

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

Tabla 3 Modificaciones dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática

Elevación de transaminasa hepática $> 3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg: • Interrumpir y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1.3 \times \text{LSN}$), o cuando haya recuperado el grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1, o cuando haya recuperado el estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Suspender
Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina	Suspender

<2 x LSN	
*LSN = límite superior de la normalidad para el laboratorio	

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Reacciones adversas importantes

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Ponatixane, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Pancreatitis y lipasa sérica

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Ponatixane. 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 de Ponatixane 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.

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.

Oclusión arterial

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

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

No se debe utilizar Ponatixane en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial.

En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

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

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

Tromboembolismo venoso

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

Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Ponatixane, 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 Ponatixane se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente

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

Hepatotoxicidad

Ponatinib puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina.

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

Hemorragias

Pacientes tratados con Ponatinib sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+.

La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Ponatixane cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar la situación.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

Interacciones con fármacos

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

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos

No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes.

Prolongación del intervalo QT

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

Poblaciones especiales Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ponatixane en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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.

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. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Ponatinib solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad.

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. 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-∞} y C_{max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Ponatinib a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

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

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

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

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,1%), pancreatitis (5,8%), fiebre (5,0%), dolor abdominal (5,0%), infarto de miocardio (4,0%), fibrilación auricular (4,0%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,6%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,7%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), enfermedad arterial coronaria (2,4%), sepsis (2,2%) y aumento de la lipasa (2,0%).

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

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el

13%, 9% y 9% de los pacientes tratados con Ponatinib respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 23% de los pacientes tratados con Ponatinib del estudio en fase 2, siendo graves esas reacciones en el 19% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se presentan en la Tabla 4. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4

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 número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	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
	Muy frecuentes	Cefalea, mareo
		Accidente cerebrovascular, infarto

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas, oclusión de las 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
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos
	Poco frecuentes	Mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos 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
	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la

Trastornos hepatobiliares		aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema, sequedad de la piel
	Frecuentes	Exantema puriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, 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
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	Escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor, torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS

Oclusión vascular

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

Mielosupresión

La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielodepresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Tabla 5

Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4° en $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N=449): seguimiento mínimo de 48 meses para todos los pacientes en el ensayo

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

SOBREDOSIFICACION

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 el tratamiento se reinició en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de Ponatinib se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247.Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Frascos conteniendo 30 Comprimidos recubiertos con desencante.

CONSERVACIÓN

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
--

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.119

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Última revisión: noviembre del 2024.