

Bioponib®

Ponatinib

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE24

INDICACIONES

Bioponib® está indicado en pacientes adultos con:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0.4 y 2.0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagénesis preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en >50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagénesis acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción ≥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 quinastas 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 quinastas FGFR, PDGFR y VEGFR.

Farmacocinética

Absorción

Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el área bajo la curva ABC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el ABC₍₀₋₁₎ de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng.hr/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y ABC) no difirieron de las observadas en ayunas. **Bioponib®** puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de ponatinib con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del ABC_(0-∞).

Distribución.

Ponatinib se une estrechamente (>99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipina, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 o OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1.

Metabolismo

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

En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 o OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se

produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminación

Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de ponatinib, la vida media de eliminación terminal fue de 22 horas y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y <1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C_{max} y el ABC_(0-∞) 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 diferente en voluntarios sanos con función hepática normal. Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de ponatinib en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda tener precaución al administrar **Bioponib®** a pacientes con insuficiencia hepática. Ponatinib no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clases A, B y C).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

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

Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares.

También se debe considerar la suspensión del ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

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

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenuen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con ponatinib y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1.000/mm³) y trombocitopenia (plaquetas <50.000/mm³) no relacionadas con leucemia se resumen en la siguiente tabla.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS POR MIELOSUPRESIÓN	
RAN <1.000/mm ³ o plaquetas <50.000/mm ³	Primer episodio Interrumpir Bioponib® y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥1.500/mm ³ y plaquetas ≥75.000/mm ³
	Reaparición con 45 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥1.500/mm ³ y plaquetas ≥75.000/mm ³
	Reaparición con 30 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥1.500/mm ³ y plaquetas ≥75.000/mm ³

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con **Bioponib®** se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de

reanudar el tratamiento con ponatinib debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento. La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con ponatinib se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

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

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS POR PANCREATITIS Y ELEVACIÓN DE LA LIPASA / AMILASA	
Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Continuar Bioponib® con la misma dosis.
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSN (límite superior de la normalidad)) sin síntomas	Episodio con 45 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a sgrado 1 (<1,5 x LSN). Episodio con 30 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a sgrado 1 (<1,5 x LSN). Episodio con 15 mg Considerar la suspensión de Bioponib® .
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a <grado 2 . Episodio con 30 mg Interrumpir Bioponib® y reanudarlo en un dosis de 15 mg tras la recuperación a <grado 2. Episodio con 15 mg Considerar la suspensión de Bioponib® .
Pancreatitis de grado 4	Suspender el Bioponib® .

Toxicidad hepática

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

MODIFICACIONES DE DOSIS RECOMENDADAS EN CASO DE TOXICIDAD HEPÁTICA	
Aumento de las transaminasas >3 x LSN Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg Interrumpir Bioponib® y controlar la función hepática. Reanudar Bioponib® con una dosis de 30 mg tras la recuperación a sgrado 1 (< 3 x LSN) o cuando haya recuperado el grado previo al tratamiento. Episodio con 30 mg Interrumpir Bioponib® y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a sgrado 1 o cuando haya recuperado el estado previo al tratamiento. Episodio con 15 mg Suspender Bioponib®
Aumento de ASAT o ALAT ≥ 3 x LSN junto con el aumento de la bilirrubina >2 x LSN y fosfatasa alcalina >2 x LSN	Suspender Bioponib®

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico con ponatinib, 155 (35%) tenían una edad ≥65 años. En comparación con los pacientes <65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Ponatinib puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con disminución del recuento de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB) / LLA Ph+ que en pacientes con LMC en FC. Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal ponatinib o reduciendo la dosis.

Oclusión arterial

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

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. En el estudio en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 48 meses), se han producido reacciones adversas oclusivas arteriales en el 23% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas se produjeron en el 13%, 9% y 9% de

los pacientes tratados con ponatinib, respectivamente. En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales graves en el 19% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves en el 9%, 7% y 7% de los pacientes tratados con ponatinib, respectivamente. El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 329, 537 y 481 días respectivamente. No se debe utilizar **Bioponib®** en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial. En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular. Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con **Bioponib®**. La decisión de reanudar el tratamiento con **Bioponib®** debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo. **Tromboembolismo venoso** En el ensayo en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 48 meses) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso en el 6% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas graves de tromboembolismo venoso en el 5% de los pacientes. Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con **Bioponib®** en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con **Bioponib®**.

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

Hipertensión

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

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con ponatinib presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Pancreatitis y lipasa sérica

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

Toxicidad hepática

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

Hemorragias

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

Interacciones con fármacos

Se requiere precaución al usar simultáneamente **Bioponib®** con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con

inductores moderados o potentes de la CYP3A.

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

Prolongación del intervalo QT

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Lactosa

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4. La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de ponatinib y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de ABC_{0-24} 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, idinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y jugo de pomelo.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de ponatinib en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del ABC_{0-24} 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, rosvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Datos preclínicos sobre seguridad

Ponatinib se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico. Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las que se describen a continuación.

Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento.

Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas.

En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas

de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clítoris tras la administración crónica.

Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas.

En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrófilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib.

En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en el estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2,5 y 5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas.

Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros.

Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos y disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas.

En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas.

En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete.

Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías. En un estudio de carcinogenicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL. Todos los pacientes recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día. Se permitieron ajustes de la dosis a 30 mg una vez al día o 15 mg una vez al día para resolver la toxicidad del tratamiento. Además, tras 2 años de seguimiento, aproximadamente, a todos los pacientes que seguían tomando una dosis diaria de 45 mg se les recomendó someterse a una reducción de la dosis, incluso en ausencia de acontecimientos adversos, en respuesta a la continua aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en el ensayo clínico. En el momento de la notificación, todos los pacientes que estaban participando habían sido seguidos durante un mínimo de 48 meses. La mediana de la duración del tratamiento con ponatinib fue de 32,2 meses en los pacientes con LMC FC, 19,4 meses en los pacientes con LMC FA y 2,9 meses en los pacientes con LMC FB/LLA Ph+.

La mediana de la intensidad de la dosis fue de 29 mg/día en pacientes con LMC FC, o el 64% de la dosis de 45 mg prevista; la intensidad media de la dosis fue mayor en estadios avanzados de la enfermedad (34 mg/día en los pacientes con LMC FA y de 44 mg/día en los pacientes con LMC FB/Ph+LLA).

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

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

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas 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 en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

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

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

orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON LMC Y LLA Ph+ (FRECUENCIA EXPRESADA EN INCIDENCIA DE REACCIONES NOTIFICADAS DURANTE EL TRATAMIENTO)		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas.
	Frecuentes	Neumonía, sepsis, foliiculitis, celulitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, disminución en el recuento de plaquetas, disminución en el recuento de neutrófilos.
	Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución en el recuento de leucocitos.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo.
	Muy frecuentes	Disminución del apetito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hiperglicemia, hipopotasemia, disminución de peso, hiponatremia.
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio.
	Muy frecuentes	Cefalea, mareo.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Accidente cerebro vascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio.
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracranial.
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis.
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual.
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Insuficiencia 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, ateletasia auricular.
	Poco frecuentes	Isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disminución ventricular izquierda.
	Muy frecuentes	Hipertensión.
	Frecuentes	Arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal.
	Muy frecuentes	Disnea, tos.
	Frecuentes	Embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, distonía, hipertensión pulmonar.
Trastornos gastro intestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa.
	Frecuentes	Pancreatitis, aumento de la amilasa, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento ALAT, aumento ASAT.
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gamma glutamiltransferasa.
	Poco frecuentes	Toxicidad hepática, fallo hepático, ictericia.
	Muy frecuentes	Exantema, sequedad de la piel.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel.
	Muy frecuentes	Dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	Escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Oclusión vascular

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

Mielosupresión

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

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

INCIDENCIA DE ALTERACIONES ANALÍTICAS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES DE GRADO 3/4* EN ≥2% DE LOS PACIENTES DE CUALQUIER GRUPO DE ENFERMEDAD DEL ESTUDIO EN FASE 2 (N=449): SEGUIMIENTO MÍNIMO DE 48 MESES PARA TODOS LOS PACIENTES EN EL ENSAYO				
Prueba analítica	Todos los pacientes N = 449 (%)	LMC FC N = 270 (%)	LMC FA N = 85 (%)	LMC FB LLA Ph+ N = 94 (%)
Hematología				
Trombocitopenia	40	35	49	46
Neutropenia	34	23	52	52
Leucopenia	25	12	37	53
Anemia	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28

Bioquímica				
Elevación de la lipasa	13	13	13	14
Hipofosfatemia	10	9	13	9
Hiperglucemia	7	7	12	1
Elevación ALAT	6	4	8	7
Hiponatremia	5	5	6	2
Elevación ASAT	4	3	6	3
Aumento amilasa	3	3	4	3
Hipopotasemia	2	< 1	6	2
Hiperpotasemia	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	<1	2	1
Hipocalcemia	1	<1	2	1

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694 (011) 4962-6666 / 2247 Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas: 0-800-333-0160 (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

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

Bioptonib® 45 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a: **Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200 farmacovigilancia@bioprofarma.com Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT responde:** 0800-333-1234

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

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59710.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 5481/22

Fecha de última revisión: Septiembre 2022
Código: 610PR



Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com