PONATIB 15 mg / PONATIB 45 mg

PONATINIB 15 mg / PONATINIB 45 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA — 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 (CI Nº 77492)	0,18 mg

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
LactosaMonohidratoCD	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 (CI Nº 77492)	0,06 mg

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

Indicaciones terapéuticas

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 ≥ 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

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 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 unarespuesta 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 demográficasbasales 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*, 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%)
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] % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante[b] % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (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 ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 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 45% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Ponatinib, respectivamente.

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 Ponatinib.

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 de pacientes 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

	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 T315I (N=18)		Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T315I (N=24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante[a] (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa[b] (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogénica importante[c] % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

[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 ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 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: 06 de febrero de 2017.

Tabla 4 - Eficacia de Ponatinib en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes

	Total (N=32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=10)	Cohorte con T315I (N=32)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante[a] (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa[b] (RHC) % (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 ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 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: 06 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 - 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 con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 64,8 meses), de 6,0 meses (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 ≥ 3 (insuficiencia cardiaca, 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 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 MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR 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 MCyR; 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 MCyR 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
MCyR lograda con 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR 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 (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 6 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg.

La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR 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 MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 06 de febrero de 2017)

	MCyR 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 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
Reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
Reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
Reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	-	-
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
Reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
Reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
Reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
Reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
Reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
Reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-\infty}$ 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 ($C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de ponatinib, sin reducción del $AUC_{0-\infty}$.

Distribución

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

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 [^{14}C], 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.

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 Ponatinib 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.

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 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 esc