

 HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ	PONATİNİB		
	Hasta Adı/ TC No:		
	KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ		
Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

Kronik-, Akselere veya Blastik fazlı KML: başka hiçbir TKI tedavisinin endike olmadığı veya T315I mutasyonuna sahip hastalarda kullanılır.

*Kronik faz KML:

İlaç	Doz	Uygulama
Ponatinib	30 mg/gün	28 gün boyunca aç veya tok karnına

Yaşlı hasta popülasyonunda, özellikle de kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda doz modifikasyonu yanıt ve toleransa göre değişir.

*Akselere veya blastik fazlı KML:

İlaç	Doz	Uygulama
Ponatinib	45 mg/gün	28 gün boyunca aç veya tok karnına

Notlar:

* Güvenlik, farmakokinetik ve farmakodinamik verilere dayanarak, tolere edilen maksimum doz olarak 45 mg ponatinib belirlendi.

* Optimum ponatinib dozu belirlenmedi

* Prospektüse göre başlangıç dozu günde bir kez 45 mg olmasına rağmen, daha iyi tolere edilebilirlik için hastalara günde bir kez 30 mg ile başlayın

* Majör sitogenetik yanıt elde eden Kronik Faz KML ve Akselere Faz KML hastalarında ponatinib dozunu azaltmayı düşünün.

* Güçlü CYP3A sub-ailesi inhibitörleriyle birlikte ponatinib uygulandığında günde bir kez 15 mg'a düşürün.

Tedavi Monitörizasyonu

1. CBC: Ponatinibe başladıktan sonraki ilk 3 siklusta haftalık; sonraki sikluslarda 2 hafta arayla

2. Pankreas enzimlerini içeren kan biyokimyası: başlangıçta ve iki siklus boyunca haftalık, sonraki sikluslarda her iki haftada bir

3. BCR-ABL için kantitatif RT-PCR periferik kan: her 3 ayda bir

4. Kemik iliği sitogenetiği: Sitogenetik tam yanıt tamamlanana kadar her 3 ayda bir, daha sonra 12 ila 24 ay aralıklarla (yalnızca güvenilir qPCR testine erişim veya tarafından ölçülemeyen atipik transkriptlerin standart qPCR analizleri)

5. FISH (periferik kan): Tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra atipik transkript varlığında

6. EKG ve EKO yıllık

7. Kardiyovasküler riskin azaltılması ve optimizasyonu

Tedavi Modifikasyonu

Advers Olay	Tedavi Modifikasyonu
İlk arteriyel trombotik olay	Ponatinib'i kesin ve bırakmayı düşünün

İkinci arteriyel trombotik olay	Ponatinib'i bırakın
G3/4 hepatotoksisite ilk epizod	Ponatinib'i kesin ve ardından azaltın veya bırakın
G3/4 hepatotoksisite ikinci epizod	Ponatinib'i bırakın
Nötrofil $<1 \times 10^9/L$ veya $Plt < 50 \times 10^9/L$'nin ilk olayda	Ponatinib'e ara verin ve Nötrofil $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve $PLT \geq 75 \times 10^9/L$ olduktan sonra başlangıç 45 mg dozuna devam edin
Nötrofil $<1 \times 10^9/L$ veya $Plt < 50 \times 10^9/L$'nin ikinci olayda	Ponatinib'e ara verin ve Nötrofil $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve $PLT \geq 75 \times 10^9/L$ olduktan sonra başlangıç 30 mg dozuna devam edin
Nötrofil $<1 \times 10^9/L$ veya $Plt < 50 \times 10^9/L$'nin üçüncü olayda	Ponatinib'e ara verin ve Nötrofil $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve $PLT \geq 75 \times 10^9/L$ olduktan sonra başlangıç 15 mg dozuna devam edin
45 mg Ponatinib dozunda karaciğer transaminazının $>3X$ ($G \geq 2$) yükselmesi	Ponatinib'i bırakın ve hepatik fonksiyonu izleyin. $G \leq 1$ düzeyine geri döndükten sonra Ponatinib 30 mg başlamayı düşünün.
30 mg Ponatinib dozunda karaciğer transaminazının $>3X$ ($G \geq 2$) yükselmesi	Ponatinib'i bırakın ve hepatik fonksiyonu izleyin. $G \leq 1$ düzeyine geri döndükten sonra Ponatinib 15 mg başlamayı düşünün
15 mg Ponatinib dozunda karaciğer transaminazının $>3X$ ($G \geq 2$) yükselmesi	Ponatinibi kesin.
Karaciğer transaminazının $>3X$ ($G \geq 2$) yükselmesi ile eş	Ponatinibi kesin.

zamanlı bilirubin>2 X ve alkalin fosfataz <2 X	
Serum lipazının asemptomatik G1/2 yükselmesi	Ponatinibin kesilmesini veya dozunun azaltılmasını düşünün.
Aseptomatik G3/4 lipaz yükselmesi (>2 X) veya asemptomatik radyolojik pankreatit (G2 pankreatit) 45 mg ponatinib dozunda	Ponatinib'e ara verin ve $G \leq 1$ düzeyine geldikten sonra 30 mg ile devam edin
Aseptomatik G3/4 lipaz yükselmesi (>2 X) veya asemptomatik radyolojik pankreatit (G2 pankreatit) 30 mg ponatinib dozunda	Ponatinib'e ara verin ve $G \leq 1$ düzeyine geldikten sonra 15 mg ile devam edin
Aseptomatik G3/4 lipaz yükselmesi (>2 X) veya asemptomatik radyolojik pankreatit (G2 pankreatit) 15 mg ponatinib dozunda	Ponatinibi kesin.
Semptomatik G3 pankreatit 45 mg ponatinib dozunda	Ponatinib'e ara verin ve semptomların ortadan kalkması ve lipaz yüksekliğinin $G \leq 1$ düzeyine düzelmesinin ardından 30 mg ile devam edin.
Semptomatik G3 pankreatit	Ponatinib'e ara verin ve semptomların ortadan kalkması ve

30 mg ponatinib dozunda	lipaz yüksekliğinin $G \leq 1$ düzeyine düzelmesinin ardından 15 mg ile devam edin.
Semptomatik G3 pankreatit 15 mg ponatinib dozunda	Ponatinib'i kesin.
G4 Pankreatit	Ponatinib'i kesin.

İlaç Etkileşimleri

- 1) CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital) eşzamanlı kullanımı ponatinib maruziyetini önemli ölçüde azaltır ve potansiyel olarak terapötik başarısızlık riskini artırır.
- 2) Ponatinib güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, eritromisin, klaritromisin). Ponatinib maruziyetini artırır. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılamaz ise ponatinib başlangıç dozunun 30 mg'a düşürülmesi düşünülebilir. Greyfurt ve greyfurt suyundan kaçının.
- 3) Ponatinib'in bir CYP3A4 substratı ile birlikte uygulanması sırasında dar terapötik indeks (astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozyd, kinidin, bepridil veya ergot analogları) nedeniyle CYP3A4 substratına maruz kalmayı artıracabilecekleri için dikkatli olunmalıdır.
- 4) Ponatinib, birlikte uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir. P-gp substratları (örn., digoksin, dabigatran, kolşisin, pravastatin) veya BCRP (örn., metotreksat, rosuvastatin, sülfasalazin) ve bunların terapötik etkilerini ve advers etkilerini artırabilir. Ponatinib bu tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında yakın klinik takip önerilir.

Renal Yetmezlik	Karaciğer Yetmezliği
Doz ayarlanmasına gerek yoktur. $GFR < 50$ mL/dk olan hastalarda dikkatli kullanılmalı	Hepatik yetmezlikte önerilen başlangıç dozu kullanılmalı. Yakından takip edilmeli ve yan etkilere/yanıta göre doz titrasyonu yapılmalı