1 Toma diaria

En **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Fase Crónica, Fase Acelerada, y Crisis Blástica,

y **LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

PONATIB®

Ponatinib

Un nuevo camino

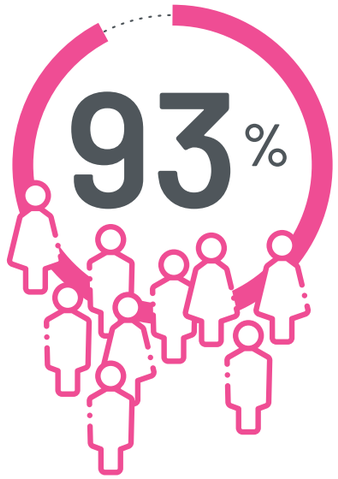
- Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin- quinasa.[1]

- Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ en sus fases crónica acelerada o blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.[1]

EFICACIA

El estudio PACE evaluó a los pacientes con LMC/LLA Ph+

La eficacia de ponatinib se evaluó en una población con múltiples tratamientos previos (n=444) durante 48 meses en el estudio pivotal PACE.



de los pacientes (415/444) había progresado a la tercera línea o posterior

de los pacientes (374/427)[2] tenía resistencia demostrada a la terapia previa con ITK

En el estudio PACE, ponatinib demostró una eficacia significativa en pacientes con enfermedad avanzada resistente/intolerante

	LMC-FA GLOBAL (N=83)	LMC-CB GLOBAL (N=62)	LLA Ph+ GLOBAL (N=32)
RHM* a los 6 meses	**57%** (47/83) 95% IC: 45-68	**31%** (19/62) 95% IC: 20-44	**41%** (13/32) 95% IC: 24-59
RHC a los 6 meses	**51%** (42/83) 95% IC: 39-62	**21%** (13/62) 95% IC: 12-33	**34%** (11/32) 95% IC: 19-53

RHC: Respuesta Hematológica Completa, definida como recuentos de glóbulos blancos igual o menor al límite superior normal de la institución, recuento de neutrófilos ≥1000/mm^3, plaquetas ≥1000/mm^3, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, médula ósea blastos ≥5%, <5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos <5% en sangre periférica, sin compromiso extramedular (sin hepatomegalia o esplenomegalia);
RHM: Respuesta Hematológica Mayor, definida como RHC y sin evidencia de leucemia.

* La variable primaria para las cohortes LMC-FA, LMC-CB en el estudio PACE fue la RHM a los 6 meses.

Eficacia de ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica, resistentes o intolerantes

	GLOBAL (N=267)	Cohorte sin T315I (N=203)	Cohorte con T315I (N=64)
RCM[a] a los 12 meses	**55%** (148/267) 95% IC: 49-62	**51%** (103/203) 95% IC: 44-58	**70%** (45/64) 95% IC: 58-81
RCC[b] a los 12 meses	**46%** (123/267) 95% IC: 40-52	**40%** (81/203) 95% IC: 33-47	**66%** (42/64) 95% IC: 53-77
RMM[b] en cualquier momento	**39%** (105/267) 95% IC: 33-46	**34%** (68/203) 95% IC: 27-40	**58%** 37/64) 95% IC: 45-70

RCC: Respuesta Citogenética Completa, definida sin detección de células Ph+.
RCM: Respuesta Citogenética Mayor, definida como ≤35% de metafases con Ph+.
RMM: Respuesta Molecular Mayor, definida como ≤0.1% BCR-ABL1[IS] al menos una vez después del inicio del tratamiento del estudio.

a: La variable primaria de eficacia para las cohortes LMC-FC, en el estudio PACE fue la RCM a los 12 meses. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2.8 meses (rango: 1.6 a 11.3 meses).
b: La variable secundaria para las cohortes LMC-FC, en el estudio PACE fue RMM en cualquier momento. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 5.5 meses (rango: 1.8 a 55.4 meses).

PONATINIB DA RESPUESTA A UNA NECESIDAD MÉDICA INSATISFECHA EN PACIENTES CON LMC Y LLA Ph+

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITK obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares.

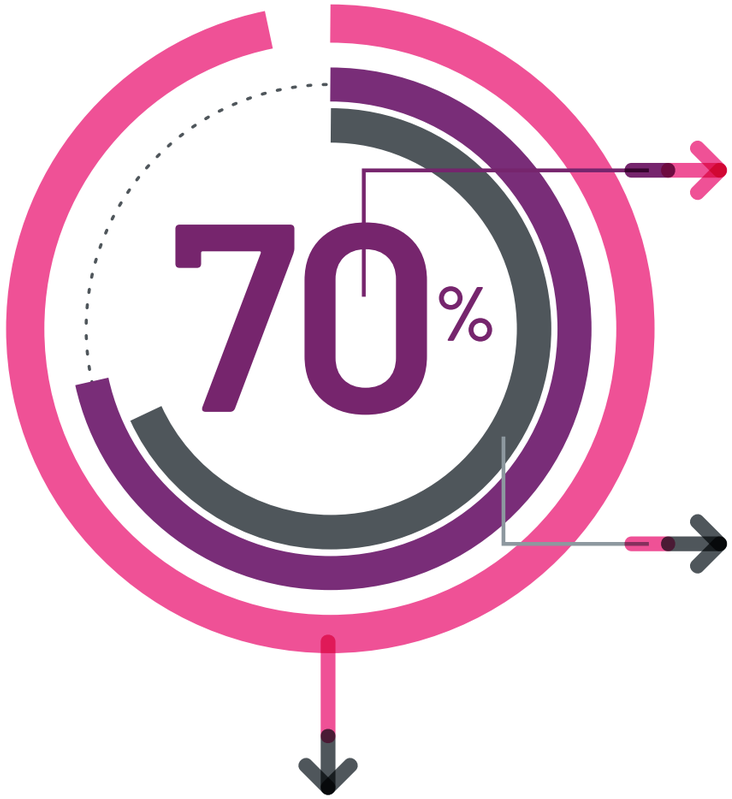
Los resultados de eficacia descriptos deben interpretarse dentro del contexto de la información de seguridad actualizada.

PONATIB®
Ponatinib
Un nuevo camino

RESPUESTA PROFUNDA Y SOSTENIDA

Sólo ponatinib demostró una RCM sostenida en pacientes con la mutación T315I (n=64)

Tasa de respuesta de 12 meses en pacientes con LMC-FC y mutación T315I en el estudio PACE



RCM

(45/64, 95% IC: 58-81)

RCM: Respuesta Citogenética Mayor

66%

RCC

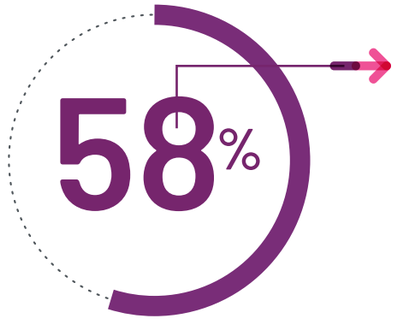
(42/64, 95% IC: 53-77)

RCC: Respuesta Citogenética Completa

93%

de los respondedores a RCM también alcanzó RCC (42/45)

Una RMM sostenida es posible en pacientes con la mutación T315I+ tratados con Ponatib® (n=64)



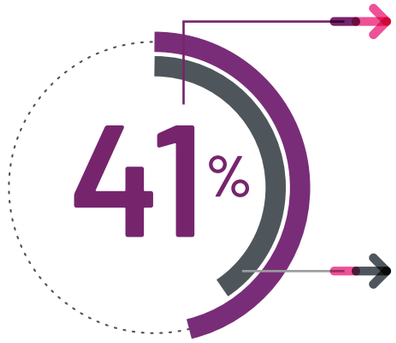
RMM

(37/64, 95% CI: 45-70)

RMM: Respuesta Molecular Mayor, definida como ≤0.1% BCR-ABL (IS) al menos una vez luego del inicio del estudio del tratamiento

CON 48 MESES DE SEGUIMIENTO, LA MEDIANA DE DURACIÓN DE LA RMM (RANGO DE 1 DÍA HASTA 50.3+ MESES) AUN NO HABÍA SIDO ALCANZADA

Las guías de NCCN para LLA recomiendan ponatinib como una opción para pacientes con LLA Ph+, incluidos pacientes con la mutación T315I+



RHM

(13/32, 95% CI: 24-59)

RHM: Respuesta Hematológica Mayor, definida como una RHC o sin evidencia de leucemia

34%

RHC

(11/32, 95% CI: 19-53)

RHC: Respuesta Hematológica Completa

Los resultados de eficacia descriptos deben interpretarse dentro del contexto de la información de seguridad actualizada.

DOSIS

Manejo de pacientes con Ponatib® en la dosis adecuada

Ponatib® es un ITK oral, una vez al día. Debe tomarse entero, con o sin alimentos. No aplastar ni disolver los comprimidos.

45

45 mg

Dosis de inicio

Iniciar tratamiento con 45 mg una vez al día. Ponatinib debe tomarse entero, con o sin alimentos. No aplastar ni disolver los comprimidos

15 15

30 mg

Dosis de ajuste

Considerar la reducción de la dosis en pacientes con LMC-FC y LMC-FA que logran RMC o para el manejo de reacciones adversas

15

15 mg

Dosis de ajuste y mantenimiento

Continúe tratando a una dosis apropiada mientras monitorea pacientes para respuesta y signos de reacciones adversas

Las reacciones adversas serias pueden requerir la discontinuación del tratamiento.

Consideraciones importantes sobre la dosis

- Comience con 30 mg una vez al día cuando administre Ponatib® con inhibidores potentes de CYP3A, y en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C).
- Considere discontinuar Ponatib® si no hubo respuesta hematológica completa dentro de los 90 días.
- Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.
- Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Ponatib® y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.
- Existen modificaciones de dosificación específicas ante una mielosupresión y reacciones adversas no hematológicas (hepatotoxicidad, pancreatitis, y elevación de lipasa).
- **La dosis óptima de Ponatib® no ha sido identificada.**

Mielosupresión

- Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN* <1,0 X 10^9/l) y trombocitopenia (plaquetas <50 X 10^9/l) no relacionadas con leucemia se resumen en esta tabla:

RAN* <1,0 x 10^9/l o plaquetas <50 x 10^9/l	**PRIMER EPISODIO:** Interrumpir ponatinib y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥75 x 10^9/l
	SEGUNDO EPISODIO: Interrumpir ponatinib y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥75 x 10^9/l
	TERCER EPISODIO: Interrumpir ponatinib y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥1,5 x 10^9/l y plaquetas ≥75 x 10^9/l

***RAN:** recuento absoluto de neutrófilos.

- Ponatinib puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves *(Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del National Cancer Institute de grado 3 ó 4).*
- La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 ó 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+.
- La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal ponatinib o reduciendo la dosis.

PONATIB®
Ponatinib
Un nuevo camino

PONATIB®

Monitoreo de la respuesta al tratamiento[3]

Al diagnóstico	• EHSP • Estudio CG en MO • FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso • RT PCR (cualitativa) para identificar el tipo de transcripto (sólo al diagnóstico) • Opcional: qRT PCR (cualitativa) para establecer valor basal
Durante el seguimiento	• EHSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses • qRT PCR (cuantitativa) para determinar el nivel de transcriptos BCR/ABL1 en escala internacional. Realizarlo cada 3 meses hasta obtener RMM (BCR/ABL1 menor 0,1 o RM). Luego cada 3 ó 6 meses **y/o** • Estudio CG en MO a los 3, 6, 12 meses hasta alcanzar RCC • Si obtuvo RCC: CG en médula ósea cada 12 meses o FISH en sangre periférica si no es posible seguimiento molecular regular y estandarizado
Falla y progresión previo al cambio de tratamiento	• qRT PCR confirmatorio de falla • Análisis de mutaciones • CG • En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	• Estudios moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia • CG de médula ósea en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales

Limitaciones de uso:

Ponatib® (ponatinib) no está indicado para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

ADVERTENCIA:

Oclusión arterial, tromboembolismo venoso, insuficiencia cardíaca y hepatotoxicidad

Consulte la información de prescripción completa.

- La oclusión arterial se ha presentado en al menos 35% de pacientes tratados con Ponatib® (ponatinib) incluyendo infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular, estenosis de vasos arteriales grandes del cerebro, enfermedad vascular periférica grave, y la necesidad de procedimientos de revascularización urgentes.
- Estos eventos fueron experimentados por pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes menores de 50 años. En caso de oclusión arterial, interrumpa o discontinúe de inmediato. La evaluación riesgo/beneficio debería guiar la decisión de reiniciar Ponatib®.
- El tromboembolismo venoso se produjo en el 6% de los pacientes tratados con Ponatib®. Monitoree la evidencia de tromboembolismo. Considere la modificación de la dosis o la interrupción de Ponatib® (ponatinib) en pacientes que desarrollan tromboembolismo venoso grave.
- La insuficiencia cardíaca, que incluyó muertes, ocurrió en el 9% de los pacientes tratados con Ponatib®. Monitoree la función cardíaca. Interrumpa o discontinúe Ponatib® (ponatinib) por insuciencia cardíaca nueva o que empeora.
- Se ha presentado hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte en algunos pacientes tratados con Ponatib®. Monitoree la función hepática. Interrumpa Ponatib® (ponatinib) si se sospecha hepatotoxicidad.

Presentaciones:

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

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

Consulte la información de seguridad adicional, incluyendo las Advertencias, en el prospecto de producto (acceder con el código QR que se incluye en contratapa).

PONATIB®
Ponatinib
Un nuevo camino

Referencias: 1. Último prospecto aprobado por ANMAT. **2**. Cortes JE, Kim DW, Pinila-Ibarz J, et al. Un estudio de fase 2 de ponatinib en leucemias positivas para cromosoma Filadelfia. N Engl J Med 2013; 369 (19): 1783-1796 **3.** Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología.

PONATIB®

Ponatinib

Un nuevo camino

Información del producto disponible en el código QR

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 59.001/19

VARIFARMA

Compromiso con la calidad

ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA
ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY

810.031