



FEDRATİNİB PROTOKOLÜ

Hasta Adı/ TC No:

Tanı: PRİMER MYELOFİBROZİS

Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

İlaç	Doz	Uygulama
Fedratinib	400 mg/gün	Yüksek yağlı diyetle kullanımı fedratinibin bulantı ve kusma yan etkisini azaltmaktadır. İlacın alınması unutulursa ek doz alınmamalıdır. Bir sonraki doz ile tedaviye devam edilir Ruksolitinib tedavisinden fedratinibe geçilirken doz azaltılmalıdır. Orta ve güçlü CYP3A4 indükleyicilerle fedratinib birlikte kullanılmamalıdır. İkili CYP3A4 ve CYP2C19 inhibitörleri ile fedratinib kullanılmamalıdır. Eğer güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile kullanımı kaçınılmaz ise fedratinib dozu 200mg’a düşülmelidir. Eğer etkilen ilaç daha sonra kesilirse doz önce 300 mg’a eğer tolere edilirse 2-4 hafta sonra da 400 mg’a çıkılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (CrCl 15-29mL/dk) fedratinib dozu 200 mg’a düşülmelidir.
Doz Modifikasyonları		
Başlama dozu	400 mg / gün	
Doz düzey-1	300 mg / gün	
Doz düzey-2	200 mg / gün	
Doz düzey-3	İlacı kes	
Şiddet	Tedavi değişikliği	
Hematolojik Toksisite		
Bazal trombosit sayısı<50.000/mm ³	Fedratinib kullanma	
Düzen 4 trombositopeni (trombosit sayısı >25.000/mm ³)		

Düzeý 3 trombositopeni (trombosit sayısı 25000-50000/mm ³) ve kanama	Fedratinibe ara ver. Toksisite düzeý 2 ve daha düşük olduęunda fedratinibe bir alt doz düzeýinden yeniden başla
Düzeý 4 nötropeni (ANC<500/mm ³)	
Tedavi sırasında yeni gelişen ve derinleşen anemi ve hastanın transfüzyon-bağımlı olması	Fedratinibe bir alt doz düzeýine düş
Hepatik toksisite	
ALT,AST ve bilirubinde en az düzeý 3 seviyesinde yükselme (ilk kez)	Toksisite en fazla düzeý 1 e gelene kadar fedratinibe ara ver, daha sonra bir aşağı doz düzeýine düş. ALT,AST ve bilirubin takiplerini daha sık yap.
ALT,AST ve bilirubinde en az düzeý 3 seviyesinde yükselme (ikinci kez)	Fedratinib tedavisi sonlandır.
SSS toksisitesi	
Tam kan tiamin düzeyleri normalin altında olan ve Wernicke ensefalopatisi kliniğı bulunmayan hasta	Fedratinibe devam edilir, oral tiamin replasmanı verilerek açlık tiamin seviyeleri normalleşene kadar daha yakından izlenir.
Wernicke ensefalopatisinden şüphelenilirse	Fedratinib kesilir, tam nörolojik muayene, serum tiamin seviyeleri ve beyin MR incelemesi yapılır. Ampirik parenteral tiamin başlanır. Semptomlar gerileyene ve serum tiamin seviyeleri normalin alt sınırını geçene kadar yakından izlenir.
Gastrintestinal toksisite	
Destek tedaviye 48 saat içinde yanıt vermeyen en az düzeý 3 bulantı, kusma ve diyare	Toksisite düzeyi 1 ve altına gelinceye kadar fedratinibe ara verilir. Daha sonra bir alt doz seviyesinden yeniden başlanır. Destekleyici antiemetik ve antidiyareal tedaviye devam edilir. Beslenme durumu kötü olan hastalarda tam kan tiamin seviyeleri takip edilmeli ve gerekirse replase edilmelidir.
Pankreatik Toksisite	
En az düzeý 3 amilaz ve/veya lipaz artışı	Toksisite düzeyi 1 ve altına gelinceye kadar fedratinibe ara verilir. Daha sonra bir alt doz seviyesinden yeniden başlanır.
Diğer hematoloji dışı toksisiteler	
En az düzeý 3 Diğer hematoloji dışı toksisiteler	Toksisite düzeyi 1 ve altına gelinceye kadar fedratinibe ara verilir. Daha sonra bir alt doz seviyesinden yeniden başlanır.
Şiddetli karaciğer yetersizliğı (total bilirubin üst limitin 3 katından fazla, AST herhangi bir değer)	Fedratinib kullanılmaz

Destek Tedaviler

Emetik potansiyeli orta-yüksektir. FDA, fedratinib tedavisi sırasında uygun antiemetik tedavinin (örn.5-HT3 antagonistleri) verilmesini önermektedir.

Fedratinib nötropeni ve ateş açısından düşük risklidir. Primer G-CSF profilaksisi önerilmiyor. Dikkate alınması gereken antimikrobiyal primer profilaktik yaklaşımlar:

- Antibakteriyel—endike değildir
- Antifungal—endike değildir
- Antiviral—HSV enfeksiyonunu öyküsü yoksa endike değildir.

Diyare yönetimi

Latent veya geç başlangıçlı diyare

Loperamid 4mg, ilk sulu-cıvık gaytadan sonra. Daha sonra,

Loperamid her iki saatte bir 2 mg uyanıkken,

Loperamid her dört saatte bir 4 mg uyku saatlerinde

Diyare iyileşmesinden 12 saat sonraya kadar devam edilmeli.

12 saat sonraki nüks diyare aynı rejimle tedavi edilir.

Diyare sırasında oral rehidrasyon ve elektrolit replasmanı önerilmelidir

Gaytada mukus veya kan gelişmesi veya loperamide rağmen 48 saati geçen diyare, dehidrasyon ve hemodinamik instabilite geliştiğinde loperamid kesilip hasta hastaneye yatırılmalıdır.

Tedavi İzlemi

1. **Tedavi öncesi hemogram, açlık tiamin seviyesi, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.**
2. **Bazal tiamin eksikliği olan hastaların fedratinibe başlamadan önce tiamin seviyeleri normale getirilmelidir.**
3. **Klinik çalışma için hastaların en az 50.000/mm³ trombositte sahip olması gerekmektedir**
4. **Fedratinib alan hastaların %1.3'ünde klinik olarak ciddi ensefalopati gelişmiştir. Hastalar ataksi, mental durum değişikliği, nistagmus, diplopi, konfüzyon ve hafıza problemleri açısından takip edilmelidir. Ensefalopatiden şüphelenilen hastalarda fedratinib kesilmelidir. Tam bir nörolojik muayene yapılmalı, beyin MR incelemesi ve tam kan tiamin seviyeleri çalışılmalıdır. Ampirik tiamin tedavisi verilmelidir.**
5. **Hmeogram kontrolü belirli aralıklarla yapılmalıdır**
6. **Bulantı kusma ve diarezi açısından izlem yapılmalıdır**
7. **BUN,kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri belirli aralıklarla izlenmelidir**
8. **Amilaz ve lipaz belirli aralıklarla izlenmelidir.**