



RUKSOLİTİNİB PROTOKOLÜ

Hasta Adı/ TC No:

Tanı: PRİMER MİYELOFİBROZİS

Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşı	
Yüzey Alanı			

İlaç	Doz	Tarih	Uygulama
Ruksolitinib	<u>Trombosit sayısı</u> >200.000/mm ³ ; 20 mg, oral, günde iki kez (haftada=280 mg) 100 000-200 000/mm ³ ; 15 mg oral, günde iki kez (haftada=210 mg) 50 000-100 000/mm ³ ;5 mg oral günde iki kez (haftada =70 mg)		Unutulan doz nedeniyle ek doz alınmamalı, sonraki doz zamanında alınmalıdır. Nazogastrik tüpten uygulanabilir: 1 tablet 40 mL suya konularak 10 dk çalkalanır. Tablet çözündükten sonra 6 saat içinde uygulanabilir. Uygulamadan sonra tüp 75 mL su ile yıkanır. İlacın trombositopeni dışı bir nedenden kesilmesi gerekirse, myeloproliferatif neoplazm semptomlarının alevlenmemesi için günlük dozlardan 5 mg'lık azaltmalar yaparak kesilir. Hastalara ilacı ani kesilmemesi gerektiği anlatılmalıdır.

Destek Tedavi
Antiemetik profilaksi
1. Emetik potansiyeli düşüktür.
Hematopoietik Büyüme Faktörleri
1. Primer profilaksi endike değildir
Antimikrobiyal Profilaksi
1. Ateş ve nötropeni riski düşüktür
- Antibakteriyel : P.jirovecii profilaksisi önerilir. (kotrimaksazol ile)
- Antifungal :Endike değil
- Antiviral : Eğer hasta daha önce HSV enfeksiyonu geçirmemişse endike değildir.

Doz Modifikasyonları		
Yan etkiler için doz azaltımı		
Yan etki	Doz modifikasyonu	
Girişim gerektiren kanama	Ruksolitinibe ara ver. Kanama kontrol altına alınıp altta yatan neden tedavi edildikten sonra aynı dozda tedaviye devam edilebilir fakat altta yatan neden kontrol edilemezse daha düşük dozlarla tedaviye devam etmeyi düşünün.	
Geri çekilme sendromu ; tedaviye ara verilmesi, ani kesilmesi veya azaltılması sonucunda yaşanan semptomlar(ateş, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, DİK)	Araya giren başka nedenler için hastayı değerlendir ve varsa tedavi et, ruksolitinibe yeniden başlamayı veya dozu tekrar arttırmayı düşün.	
Tedavi öncesi trombosit sayısı >100.000/mm³ olan hastalarda hematolojik toksisite		
Trombosit sayısı 100000-125000/mm ³	Günlük doz günde iki kez 25 mg	Günde iki kez 20 mg'a düş
	Günlük doz günde iki kez 20 mg	Günde iki kez 15 mg'a düş
	Günlük doz günde iki kez 5-15 mg	Değişiklik yapma
Trombosit sayısı 75000-100000/ mm ³ arası	Günlük doz günde iki kez 15-25 mg arası	Günde iki kez 10 mg'a düş
	Günlük doz günde iki kez 5-10 mg arası	Değişiklik yapma
Trombosit sayısı 50000-75000/mm ³ arası	Günlük doz günde iki kez 10-25 mg arasında	Günde iki kez 5 mg'a düş
	Günlük doz günde iki kez 5 mg	Değişiklik yapma

Trombosit sayısı 50000/mm ³ 'ün altında	Ruksolitinib tedavisine trombosit 50000/mm³'ün üstüne çıkana kadar ara ver. Daha sonra trombosit iyileşme seviyesine göre doz ayarla. Trombosit >125000/mm³; günde iki kez 20 mg Trombosit 100.000-125.000/mm³; günde iki kez 15 mg Trombosit 75000-100000/mm³ ;2 hafta boyunca günde iki kez 10mg, stabilse daha sonra günde iki kez 15 mg Trombosit 50000-75000/mm³ 2 hafta boyunca günde iki kez 5mg, stabilse günde iki kez 10mg Trombosit <50000/mm³ ; tedaviye yeniden başlama. Takibe devam et.
ANC<500/mm ³	Ruksolitinibe ANC>750/mm³ olana kadar ara ver. Daha sonra ANC<500/mm³ olmasına neden olarak tedaviye ara verilmesine sebep olan dozdan bir hafta önceki dozun günde bir kez 5 mg veya günde iki kez 5 mg fazlası ile tedaviye geri dönülebilir

Tedavi öncesi trombosit sayısı 50.000-100.000/mm³ olan hastalarda hematolojik toksisite	
Trombosit sayısı 25.000-35.000/mm ³ ve trombosit düşüşü son 4 haftada %20 ve daha fazla olanlar	Dozu günde iki kez 5 mg'a düş. Günde 2 kez 5 mg alanlarda ise dozu günde bir kez 5 mg'a düş. Günde 1 kez 5 mg alanlarda doz değişimine gerek yoktur.
Trombosit sayısı 25.000-35.000/mm ³ ve trombosit düşüşü son 4 haftada %20 den az olanlar	5mg/gün doz düşüşü yapılmalıdır. Eğer hasta 5mg/gün dozundaysa, doz değiştirilmemelidir.

Trombosit sayısı<25.000/mm ³	Ruksolitinib tedavisine trombosit sayısı 35.000/mm ³ 'ü aşınca kadar ara verilmelidir. Trombosit sayısının <25.000/mm ³ olmasına neden olarak tedaviye ara verilmesine sebep olan dozdan bir hafta önceki dozun günde bir kez 5 mg veya günde iki kez 5 mg fazlası ile tedaviye geri dönülebilir.
ANC<500/mm ³	Ruksolitinibe ANC>750/mm ³ olana kadar ara ver. Daha sonra ANC<500/mm ³ olmasına neden olarak tedaviye ara verilmesine sebep olan dozdan bir hafta önceki dozun günde bir kez 5 mg veya günde iki kez 5 mg fazlası ile tedaviye geri dönülebilir.

Yetersiz yanıtta ruksolitinib doz arttırımı	
Parametre	Tedavi modifikasyonu
Tedavi öncesi trombosit sayısı >100.000/mm³ olan hastalarda aşağıdaki kriterlerin hepsinin varlığında tedavi yanıtı yetersiz kabul edilir. 1. Tedavi öncesi bazal değerlerine göre BT veya MRI ile ölçülen dalak volümünün %35'ten daha az küçülmesi 2. Palpe edilebilen dalak boyunun %50'den daha az küçülmesi 3. Trombosit sayısının 4 hafta boyunca >125.000/mm³ kalması veya hiç 100.000/mm³'ten aşağı inmemesi. 4. ANC>750 mm³	Maksimum doz günde iki kez 25 mg olmak kaydıyla günde iki kez 5 mg doz arttırımı düşün. Doz tedavinin ilk 4 haftasında arttırılmamalıdır. Dozlar iki haftada birden daha sık arttırılmamalıdır.

Tedavi öncesi trombosit sayısı 50.000-100.000/mm³ olan hastalarda aşağıdaki kriterlerin hepsinin varlığında tedavi yanıtı yetersiz kabul edilir. 1.Tedavi öncesi bazal değerlerine göre BT veya MRI ile ölçülen dalak volümünün %35'ten daha az küçülmesi 2.Trombosit sayısının >40.000/mm³ kalması 3.Geçilen 4 hafta içinde trombosit sayısının %20'den fazla düşmemesi 4.ANC>1000/mm³ 5.Geçilen 4 hafta içinde dozun hematolojik toksisite veya başka bir yan etkiden dolayı düşürülmemesi	Günde 5 mg olmak üzere doz artırımını düşün. Doz maksimum günde iki kez 10 mg'a çıkarılmalıdır. Doz tedavinin ilk 4 haftasında arttırılmamalıdır. Dozlar iki haftada birden daha sık arttırılmamalıdır.
---	---

İlaç etkileşimleri renal yetersizlik ve karaciğer yetersizliğinde dozlama	
Parametre	Doz modifikasyonu
Güçlü CYP3A4 inhibitörü veya zorunlu olarak <200 mg doz flukonazol alan hastalarda başlangıçta; CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte kullanımda hemogram haftada iki kez takip edilmelidir.	Günde iki kez 5 mg ile başlanır
Güçlü CYP3A4 inhibitörü veya zorunlu olarak <200 mg doz flukonazol alacak olan günde iki kez >10 mg doz alan hastalarda; CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte kullanımda hemogram haftada iki kez takip edilmelidir.	Doz %50 düşülür
Güçlü CYP3A4 inhibitörü veya zorunlu olarak <200 mg doz flukonazol alacak olan günde iki kez >5 mg doz alan hastalarda CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte kullanımda hemogram haftada iki kez takip edilmelidir.	Günde bir kez 5 mg'a düş
Güçlü CYP3A4 inhibitörü veya zorunlu olarak <200 mg doz flukonazol alacak olan günde bir kez 5 mg doz alan hastalarda. CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte kullanımda hemogram haftada iki kez takip edilmelidir.	Beraber kullanılamaz. İlaçlardan birisi kesilmelidir. Veya ruksolitinib diğer ajanlarda tedavi bitene kadar ara verilmelidir.
Orta (CrCl 30-59 mL/dk) veya şiddetli (CrCl 15-19 mL/dk) böbrek yetersizliği	Başlangıç dozu günde iki kez 5 mg olmalıdır.

Son dönem böbrek hastalığı (hemodiyalizde, CrCl<15 mL/dk)	Başlangıç dozu diyaliz seanslarından sonra bir kez 10 mg olarak seçilmelidir.
Son dönem böbrek hastalığı (hemodiyaliz almayan, CrCl<15 mL/dk)	Ruksolitinib kullanılmaz.
Herhangi bir şiddette karaciğer yetersizliği	Başlangıç dozu günde iki kez 5 mg olarak seçilmelidir.

Tedavi İzlemi
1. Tedaviye başlamadan tam kan sayımı yapılmalı, dozlar stabil seviyeye ulaşana kadar 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. 2. Tedaviye başlamadan bazal böbrek-karaciğer testleri istenmelidir. 3. Tüberküloz risk faktörleri açısından hasta değerlendirilmelidir. (tüberkülozun yaygın olduğu bölgede yaşama veya seyahat, aktif tüberkülozlu hastayla yakın temas, aldığı tedavi kesin dokümanite edilemeyen aktif-veya latent tüberküloz hikayesi) Eğer bir risk faktörü varsa latent tüberküloz için test yapılmalıdır. Eğer aktif veya latent tüberküloz doğruanırsa ruksolitinib tedavisi başlanmadan bu alanda uzman bir hekime danışılmalıdır. Aktif tüberküloz sırasında ruksolitinib kullanan hastalarda tedavi devamı risk/yarar değerlendirilmesine göre yapılmalıdır. 4. Ruksolitinibe başladıktan 8-12 hafta sonra lipid seviyeleri kontrol edilmelidir. 5. Hastalara enfeksiyon, progresif multifokal lökoensefalopati ve melanom dışı cilt kanserleri gibi durumlar açıklanmalı ve belirtileri oluşması halinde başvurmaları anlatılmalıdır. 6. İlacın güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Güçlü inhibitörler : deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital ve sarı kantaron. 7. Ruksolitinib P-glikoprotein ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibe edebilir. Bu taşıyıcıların substratı olan dabigatran eteksilat, siklosporin, rosuvastatin ve potansiyel olarak digoksinin kan konsantrasyonları ruksolitinib alan hastalarda terapötik düzeyin üstüne çıkabilir. Bu etkileşim ruksolitinib ile söz konusu ilaçların alınma zamanları arasındaki süreyi mümkün olduğunca uzatarak minimize edilebilir. Ayrıca bu taşıyıcıların substratı olan ilaçların kan düzeyleri izlenebilir veya toksik etkiler açısından klinik takip yapılabilir.