

常見適應症 (藥物於 2019 年 8 月 FDA 允許上市)

| US FDA 適應症 | 試驗設計/ 適用病人 | 試驗結果 | 用法劑量 |
|--|---|---|--|
| Primary or secondary myelofibrosis (MF), intermediate-2 or high-risk | JAKARTA-1, phase III RCT, 289 pt. (1:1:1 fedratinib vs placebo) (Ref: JAMA Oncol. 2015;1(5):643-651.) | Median f/u: 28 weeks. RSV \geq 35% from baseline to week 24: 36% vs 40% vs 1%. * Reduction \geq 50% in TSS from baseline to week 24: 36% vs 34% vs 7%. * Discontinuation due to AEs: 14% vs 25% vs 8%. | 1. Fedratinib 400 mg PO QD 2. Fedratinib 500 mg PO QD 3. Placebo for 6 consecutive 28 days cycles. |
| | JAKARTA-2, phase II, 97 pts with previous treated with ruxolitinib. (Ref: Lancet Haematol . 2017 Jul;4(7):e317-e324.) | RSV \geq 35% from baseline to week 24: 55%. Reduction \geq 50% in TSS from baseline to week 24: 26%. Discontinuation due to AEs: 14% vs 25% vs 8%. | 400 mg PO QD, may titrate up to 600 mg PO QD if RSV <50% at the end of cycle 2 or 4. |

AEs: adverse effects; f/u: following-up period; pts: patients; RCT: randomized controlled trial; RSV: reduction in spleen volume; Ref: reference. TSS: total symptom score. “*” denotes statistically significant.

藥師意見：

- Fedratinib 為目前 FDA 核可使用於 myelofibrosis 的第二項 JAK2 抑制劑，且 JAKARTA-2 試驗亦證實其能作為 ruxolitinib 無效後的二線藥物使用。
- 安全性上與 ruxolitinib 除了血液毒性、肝毒性、血脂異常外，會造成罕見的魏尼凱氏腦病變 (Wernicke's encephalopathy)，此項副作用與 vitamin B1 (thiamine) 的缺乏相關，因此用藥前建議監測 vitamin B1 的基準值。

作用機轉

標靶藥品。透過抑制造血細胞或免疫細胞的 JAK2 蛋白，達到調控免疫的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐風險 (若未給予止吐藥品預防，有30%~90%的病人會發生噁心或嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (74%，3/4級：34%)、血小板低下(47%，3/4級：12%)、白血球低下(23%，3/4級：5%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用(>20%)為血液相關副作用(貧血、血小板低下、白血球低下)、及腸胃道副作用(腹瀉、噁心嘔吐)。
- 少見但重要的副作用為：腦病變、血管栓塞、重大心血管事件風險上升(如：中風、心肌梗塞)。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：心臟衰竭 (5%)、高血壓 (4.2%)。
 2. 神經方面副作用：腦病變 (包含魏尼凱氏腦病變，1.3%)、疲累 (19%，3/4級：5%)、頭痛 (9%)、嗜睡 (9%)。

3. 代謝及內分泌方面副作用：肌酸酐上升 (59% · 3/4 級：3.1%)、低血鈉 (26% · 3/4 級：5%)、體重增加 (9%)。
4. 腸胃道方面副作用：腹瀉 (66% · 3/4 級：5%)、噁心 (62%)、嘔吐 (39% · 3/4 級：3.1%)、脂肪酶上升 (35% · 3/4 級：10%)、澱粉酶上升 (24% · 3/4 級：2.1%)、便秘 (10% · 3/4 級：2%)。
5. 血液方面副作用：貧血 (74% · 3/4 級：34%)、血小板低下(47% · 3/4 級：12%)、白血球低下(23% · 3/4 級：5%)。
6. 骨骼肌肉方面副作用：肌肉痙攣 (12%)、肢端疼痛 (10%)、骨頭疼痛 (8%)。
7. 呼吸系統副作用：呼吸困難 (8%)。
8. 肝臟方面副作用：AST 或 ALT 上升 (40~41% · 3/4 級：1%)、膽紅素上升 31% · 3/4 級：2%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整：需按 Creatinine clearance (按 Cockcroft-Gault equation 計算)。

| 腎功能狀態 | 建議劑量 |
|-----------------------------------|-------------|
| Creatinine clearance 15~29 mL/min | ➤ 200 mg QD |

- 肝功能不全：
 - 嚴重的肝功能不全 (total bilirubin \geq 3 倍以上 upper limit of normal)：避免使用 fedratinib，因為 fedratinib 在這類病人的藥物動力學並未被研究過
- 針對副作用的劑量調整：
 - (1) 產生三級以上的貧血中位數時間為 2 個月，平均於治療第 12~16 週達到血色素最低點，並於 16 週後部分恢復。約有 51% 病人於治療期間須輸注紅血

球，僅 1%病人因貧血永久停藥。

(2) 而三級以上的血小板低下則為 1 個月。約有 3.1%病人須於治療期間輸注血小板，2.1%病人因血小板持續低下、或出血而永久停藥。

(3) AST 或 ALT 的上升的中位數時間為 1 個月。

| 副作用 | 調整劑量 |
|---|---|
| 第三級以上貧血 | ➤ 若病人須持續仰賴輸血，則可考慮減低劑量。 |
| 第四級血小板低下或 第三級血小板低下合併出血 | ➤ 暫停用藥直到血小板低下嚴重程度緩解成第二級。重新使用較原先劑量小 100 mg/day 之劑量。 |
| 第四級白血球低下 | ➤ 暫停用藥直到血小板低下嚴重程度緩解成第二級。重新使用較原先劑量小 100 mg/day 之劑量。 |
| 第三級或以上之噁心嘔吐、 腹瀉，且支持性療法治療 48 小時以上後仍無效緩解。 | ➤ 暫停用藥直到血小板低下嚴重程度緩解成第一級。重新使用較原先劑量小 100 mg/day 之劑量。 |
| 第三級或以上之肝指數上升 (AST、ALT、Total bilirubin) | ➤ 暫停用藥直到血小板低下嚴重程度緩解成第一級。重新使用較原先劑量小 100 mg/day 之劑量。 ➤ 密集監測肝指數，若仍發生第三級或以上之肝指數上升，則永久停藥。 |
| 第三級或以上之非血液毒性 | ➤ 暫停用藥直到血小板低下嚴重程度緩解成第一級。重新使用較原先劑量小 100 mg/day 之劑量。 |
| 懷疑有腦病變。如：精神狀 況改變、共濟失調、複視、 眼球震顫、記憶失常、。 | ➤ 立即停藥。 ➤ 持續關注症狀並校正 thiamine 血中濃度。 |

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 生育相關影響：

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用 fedratinib 的研究。在大鼠實驗中，母體使用 0.01 倍治療劑量下仍會對胎兒造成體重下降的反應；但並未發現發展或致畸胎的毒性。不建議在懷孕期間使用 fedratinib。

➤ 泌乳相關影響：

目前並不確知 fedratinib 是否會分泌進入人類的乳汁，也尚缺乏動物藥物是否透過乳汁分泌的資料。仿單建議服藥中的婦女避免哺乳，距離最後一劑停藥後 1 個月以上才可哺乳

藥物交互作用

- Fedratinib 主要經由 CYP3A4、CYP2C19 及 flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) 代謝，再經糞便排除(77%)；少部分原形藥品由腎臟直接排除 (Fe: 3%)。
- 藥品交互作用的研究發現 fedratinib 會增加其他 CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6 受質的 AUC。(AUC 上升幅度：midazolam 2 mg (+400%); omeprazole 20 mg (+300%); metoprolol (+200%))

| 並用藥品 | 調整劑量 |
|--------------------------|--|
| 強 CYP3A4 抑制劑 | <ul style="list-style-type: none">■ 調降 fedratinib 劑量為 200 mg QD。■ 若停用強 CYP3A4 抑制劑，先調整 fedratinib 劑量為 300 mg QD，兩週後再調整為 400 mg QD。 |
| CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6 受質 | <ul style="list-style-type: none">■ 密切觀察這些藥品的副作用，必要時調降這些藥品的劑量。 |

臨床監測項目

- 每 2~4 週監測全血球數值 (Hb、Plt、WBC)、肝指數 (total bilirubin、AST、ALT)，並按照仿單的建議調整劑量。
- 治療前監測 vitamin B1 (thiamine) 數值，並定期追蹤。
- 監測重大心血管事件(MACE)及血管栓塞的相關症狀，特別是抽菸者或具心血管疾病相關危險因子之病人

機轉

- Janus kinase 2 (JAK2) 為近膜內側的 kinase。一旦 cytokine 與 cytokine receptor 結合後，能使鄰近的 JAK 相互磷酸化，接著會使 cytokine receptor 的 tyrosine residue 磷酸化，進而引導如 STAT3/5、PI3K、MAPK 等訊息傳遞路徑。這項路徑與免疫及造血相關聯。藥理上 fedratinib 服用兩小時後能即達到最大的 STAT3 抑制效果，而停藥後 10 小時恢復至基準值。
- Fedratinib 亦能抑制骨髓球前驅細胞上的 FMS-like tyrosine kinase (FLT3)。然其於 FLT3 突變之 AML 的治療效果尚未研究透徹。

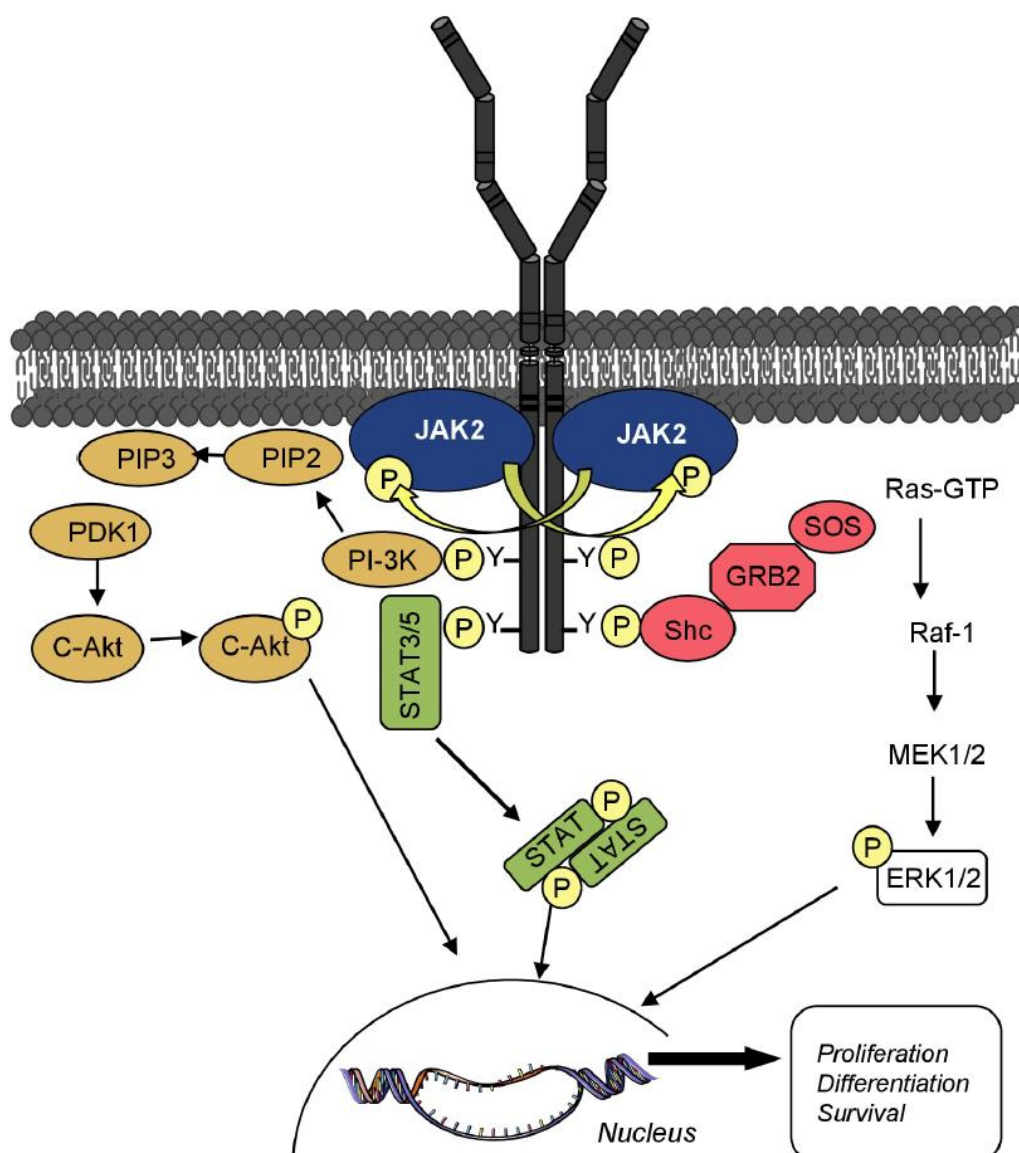


Figure 2. Principal signaling pathways activated by homodimeric cytokine receptors.

References :

1. Product Information. Inrebic (fedratinib) capsule. Celgene Corporation, Inc. (2021) Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf.
2. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2015;1(5):643-651.
doi:10.1001/jamaoncol.2015.1590.
3. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet. Haematology*. 2017;4(7):e317-e324.
doi:10.1016/S2352-3026(17)30088-1.
4. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Research*, 2018;7:82. Published 2018 Jan 17.
doi:10.12688/f1000research.13167.1.

藥師小叮嚀

1. 此藥品可於餐前空腹或隨餐使用。
2. 若忘記服藥或服藥後嘔吐，則跳過該次劑量，後續劑量照正常時間服用。
3. 若您有以下症狀，請立即與您的醫師聯繫，或盡快就醫：
 - ✓ 平衡與移動困難，如行走困難。
 - ✓ 混亂感、記憶異常。
 - ✓ 視覺異常，如複視、視覺模糊、眼球異常運動。
 - ✓ 噁心嘔吐、腹瀉經治療後仍未改善。
 - ✓ 肺部栓塞 (胸痛、咳血、呼吸困難)。
 - ✓ 心肌梗塞 (胸悶、胸痛、呼吸急促)。
 - ✓ 中風 (語言失序、身體單側無力偏癱)。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 關於此藥是否會經乳汁分泌出去仍屬未知，因此服藥期間避免哺乳，至少需於最後一劑停藥後一個月才能進行哺乳。
6. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
7. 臨床監測：Thiamine (vitamin B1)、全血球數值、肝功能、creatinine 及 BUN、amylase、lipase。