



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

ایپروکسیب

و off-label

بهار ۱۴۰۵

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

- دکتر سهراب آقا بیگی** فلوشیپ خون و انکولوژی بزرگسالان - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر طاهره رستمی** فوق تخصص خون و انکولوژی بالغین - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر قاسم جان بابایی** فوق تخصص خون و انکولوژی بالغین - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر بیتا شهرامی** دکترای داروسازی - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر مهشید اخوان** رهنما دکترای تخصصی علوم سلولی کاربردی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر سید اسداله موسوی** دبیر بورد فوق تخصصی خون و سرطان بالغین
- دکتر جمشید سلام زاده** دبیر بورد تخصصی داروسازی بالینی
- خانم دکتر ماریا توکلی اردکانی**، متخصص داروسازی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظر:

- جناب آقای دکتر سید سجاد رضوی**، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت
- درمان و آموزش پزشکی**

تحت نظارت فنی:

- گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی**
- دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت**

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
ایبروتینیب (ibrutinib)	سرپایی به صورت خوراکی (در بدخیمی های سلول B و GVHD مزمن)	فوق تخصص خون و سرطان بالغین	۱. حساسیت شدید به دارو ۲. خونریزی فعال ۳. نارسایی شدید کبدی (child pugh-C) بیلی روبین $< 3 \times \text{ULN}$ (غیر کبدی مستثنی)	CLL/SLL بزرگسال	420 mg خوراکی روزانه به صورت مداوم	استفاده دارو تا پاسخ مناسب یا سمیت غیر قابل تحمل؛ پایش CBC، LFT، BP، خونریزی، AF، تداخلات CYP3A
				Waldenström Macroglobulinemia – WM	420 mg خوراکی روزانه (\pm ریتوکسیماب)	پایش IgM و علائم hyperviscosity ادامه پایش تا بهبود
				GVHD مزمن ≥ 1 سال پس از خط درمان سیستمیک	≤ 12 سال : ۴۲۰ میلی گرم و سن ۱ تا ۱۲ سال: $< 240 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ (حداکثر ۴۲۰ میلی گرم روزانه)	پایش دقیق عفونت؛ منع مصرف تا پاسخ ناکافی یا سمیت

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو

هر روز در یک زمان مشخص مصرف شود. قرص باید کامل بلعیده شود (باز/شکسته/جوییده نشود؛ قرص خرد نشود). سوسپانسیون خوراکی طبق «دستورالعمل مصرف» داده شود. دوز فراموش شده: در همان روز هر چه زودتر مصرف شود و روز بعد طبق برنامه ادامه یابد؛ دوز اضافی برای جبران مصرف نشود.

قطع دارو در حوالی عمل (خطر خونریزی). دارو حداقل ۳ تا ۷ روز قبل و بعد از جراحی با توجه به نوع اقدام و خطر خونریزی ذکر شده است.

- در صورت بروز عوارض برای WM،CLL/SLL و cGVHD سن ≤ 12 سال (دوز آغازین ۴۲۰ میلی گرم روزانه):
- در صورت بروز عوارض برای نارسایی قلبی درجه ۲: شروع مجدد اول ۲۸۰ ← دوم ۱۴۰ میلی گرم روزانه ← سوم قطع دائم.
- در صورت بروز عوارض برای آریتمی قلبی درجه ۳: شروع مجدد اول ۲۸۰ میلی گرم روزانه ← بار دوم قطع دائم.

- در صورت بروز عوارض برای نارسایی قلبی درجه ۳ یا ۴ یا آریتمی قلبی درجه ۴: در اولین بروز قطع دائم.
- در صورت بروز عوارض برای سایر سمیت‌های غیرخونی درجه ۳-۴ (و در سمیت‌های غیرخونی درجه ۴، ارزیابی منفعت-خطر قبل از شروع مجدد لازم است): ۲۸۰ ← ۱۴۰ میلی گرم روزانه → قطع دائم (بر اساس تعداد بروز).
- در صورت بروز عوارض برای نوتروپنی درجه ۳-۴ همراه با عفونت یا تب یا سمیت‌های خونی درجه ۴: ۲۸۰ ← ۱۴۰ میلی گرم روزانه ← قطع دائم (بر اساس تعداد بروز).
- در صورت بروز عوارض برای cGVHD اطفال سن ۱ تا >۱۲ سال (دوز آغازین ۲۴۰ میلی گرم/مترمربع روزانه):
نارسایی قلبی درجه ۲: شروع مجدد اول ۱۶۰ ← دوم ۸۰ میلی گرم/مترمربع روزانه ← سوم قطع دائم.
آریتمی قلبی درجه ۳: شروع مجدد اول ۱۶۰ میلی گرم/مترمربع روزانه ← بار دوم قطع دائم.
نارسایی قلبی درجه ۳-۴ یا آریتمی قلبی درجه ۴: در اولین بروز قطع دائم.
- در صورت بروز عوارض برای cGVHD (بر اساس بیلی‌روبین): بیلی‌روبین تام $ULN \times 1.5-3$: سن ≤ 12 سال ۱۴۰ میلی گرم روزانه؛ سن ۱ تا ۱۲ سال > ۸۰ میلی گرم/مترمربع روزانه. اگر بیلی‌روبین تام $ULN \times 3$ باشد، مصرف اجتناب شود (مگر منشأ غیرکبدی یا سندرم گیلبرت).
- در صورت بروز عوارض سایر سمیت‌های غیرخونی درجه ۳-۴ یا نوتروپنی درجه ۳-۴ همراه تب/عفونت یا سمیت‌های خونی درجه ۴: ۱۶۰ ← ۸۰ میلی گرم/مترمربع روزانه ← قطع دائم.

نکات کلیدی: از سایر مهارکننده‌های قوی CYP3A باید اجتناب شود؛ اگر کوتاه‌مدت (≥ 7 روز) لازم شد، ایپروتینیب قطع موقت شود؛ پس از قطع مهارکننده، دوز قبلی ایپروتینیب از سر گرفته شود.

- در صورت بروز عوارض نارسایی کبدی در بزرگسالان با بدخیمی‌های سلول B:

کلاس A طبقه بندی Child-Pugh Score معادل ۱۴۰ میلی گرم روزانه؛

کلاس B طبقه بندی Child-Pugh Score معادل ۷۰ میلی گرم روزانه؛

کلاس C طبقه بندی Child-Pugh Score باید از تجویز اجتناب شود.

- نارسایی کلیه در نارسایی خفیف-متوسط ($\text{CrCl} > 25 \text{ mL/min}$)
- پایش موارد خونریزی، عفونت، آریتمی، پرفشاری خون، سیتوپنی، بدخیمی ثانویه، هپاتوتوکسیسیتی به طور مشخص به قطع دارو منجر شود.

- **پایش آزمایشگاهی پایه و حین درمان (آنچه مشخص است در برابر آنچه معمولاً افزوده می شود)**
- سیتوپنی و هپاتوتوکسیسیتی از عوارض اصلی هستند و قطع/شروع مجدد بر اساس درجه بندی انجام می شود؛ بنابراین CBC و آزمایش های کبدی پایه هستند. در صورت خون ریزی، دارو قطع شود.
- پایش پایه و حین درمان که در دو بخش بیان می شوند:
 - پایه: CBC و AST/ALT و بیلی روبین؛ کراتینین؛ فشار خون پایه؛ بازبینی داروها برای مهارکننده/القاکننده های CYP3A و ضدانعقاد/ضدپلاکت؛ مرور سابقه AF/قلبی (ECG) پایه در افراد پرخطر قلبی)
 - حین درمان: CBC دوره ای (اغلب ماهانه در شروع و سپس بسته به شرایط هر فرد)؛ پایش فشار خون در کل درمان؛ تکرار آزمایش های کبدی، به ویژه در صورت علائم یا داروهای هم زمان هپاتوتوکسیک؛ پایش بالینی عفونت. پرفشاری خون می تواند پایدار باشد.
- **مدیریت سمیت های شایع با اهمیت بالا (خونریزی، AF، سیتوپنی، عفونت، پرفشاری خون)**

- **خونریزی و برنامه ریزی حین عمل.** ایبروتینیب خطر خونریزی را افزایش می دهد و قطع ۳-۷ روزه در زمان عمل به تناسب گستردگی عمل پیشنهاد می شود.
- **فیبرلاسیون دهلیزی و سایر آریتمی ها.** AF از عوارض شناخته شده است. برای بیماران مبتلا به ناهنجاری های قلبی حین مصرف مهارکننده های BTK برای کنترل ضربان قلب، بتابلاکرها معمولاً ترجیح داده می شوند زیرا دیلتیازم/وراپامیل می توانند از طریق مهار CYP3A سطح ایبروتینیب را افزایش دهند. در AF با صلاح دید پزشک ضدانعقاد تجویز شود.
- **عفونت ها (باکتریال/ویروسی/قارچی).** عفونت های جدی در حین و پس از مصرف ایبروتینیب رخ می دهند، به ویژه در cGVHD و در مطالعات لنفوم CNS که کورتیکواستروئید و درمان های شدید همزمان هستند. لنفوم CNS، انسفالیت قارچی (آسپرژیلوس) و قطع درمان به علت آسپرژیلوز در بیمار با مصرف طولانی استروئید و بدون پروفیلاکسی قارچی گزارش شد. یادآور این که راهبرد پیشگیری از عفونت باید بر اساس زمینه درمان فردی سازی شود.
- **پرفشاری خون.** پرفشاری خون از عوارض دارو می باشد و نیاز به مدیریت دارد. بیماران در حال مصرف ایبروتینیب اغلب از درمان ضد فشار خون سود می برند و انتخاب رژیم می تواند به وجود پرفشاری خون از قبل یا ایجاد جدید آن حین مصرف دارو وابسته باشد. بنابراین پایش مداوم فشار خون و تعدیل درمان، قدمی منطقی و پیشگیرانه در تجویز طولانی مدت است.

• توصیه ها :

تداخل دارویی

اجتناب از تجویز و مصرف داروهای ذیل:

- Ketoconazole
- Itraconazole
- Clarithromycin
- Ritonavir
- Grapefruit

در صورت نیاز به مهارکننده قوی، دارو قطع شود.

بسمه تعالی

راهنمای تجویز off-label دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
ایبروتینیب (Ibrutinib)	مهارکننده تیروزین کیناز خوراکی در بدخیمی‌های سلول B	فوق تخصص خون و سرطان بالغین	حساسیت شدید به دارو خونریزی فعال نارسایی شدید کبدی (Child-Pugh C) بیلیروبین $> 3 \times \text{ULN}$ (غیرکبدی مستثنی)؛ احتیاط در فیبریلاسیون دهلیزی یا نارسایی قلبی مصرف همزمان مهارکننده قوی CYP3A بدون تنظیم دوز	r/r MCL (عود کرده/مقاوم) مانتل سل لنفوما	560 mg خوراکی روزانه؛ در صورت سمیت کاهش به ۴۲۰ mg	اخذ رضایت آگاهانه کتبی؛ پایش CBC، LFT، عفونت، خونریزی و AF
				r/r MZL (عود کرده/مقاوم) مارژینال زون لنفوما	560 mg روزانه؛ امکان کاهش به ۴۲۰ یا ۲۸۰ mg	پایش CBC و ارزیابی پاسخ درمان
				r/r DLBCL (ABC-enriched) (عود کرده/مقاوم)	560 mg روزانه در سیکل‌های ۴ هفته‌ای تا پیشرفت یا سمیت	تنظیم دوز در سمیت
				Frontline non-GCB DLBCL + R-CHOP	560 mg روزانه همراه R-CHOP هر ۲۱ روز $\times 6-8$ سیکل	قطع حداکثر تا ۲۱ روز در سمیت ≥ 3 ؛ پایش عوارض شیمی‌درمانی
				r/r PCNSL/SCNSL (عود کرده/مقاوم) لنفوم اولیه مغز	غالباً ۸۴۰ mg/day؛ کاهش به ۵۶۰ mg در صورت سمیت	پایش دقیق (LFT به‌ویژه در دوز ۸۴۰ mg)؛ پایش عفونت قارچی
				Bing-Neel syndrome سندروم بینگ نیل	420 یا ۵۶۰ mg روزانه	پایش نورولوژیک، MRI، CSF: توجه به خطر خونریزی

• **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)**

- اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیمار
- بررسی دقیق تداخلات دارویی (به ویژه آزارها)
- پایش سیتوپنی‌ها
- پایش عفونت‌های جدی (خصوصاً قارچی در دوزهای بالا)
- توجه به خطر خونریزی و فیبریلاسیون دهلیزی

توصیه ها :

در صورت نیاز به جراحی، مصرف دارو ۳ تا ۷ روز قبل و بعد از جراحی با توجه به ریسک خونریزی قطع شود.

- در صورت مصرف همزمان با مهارکننده‌های متوسط CYP3A، کاهش دوز مدنظر قرار گیرد.
- از مصرف همزمان با القاکننده‌های قوی CYP3A پرهیز شود.