



سازمان یر سلامت ایران
اداره گل یر سلامت استان فارس

باسم تعالی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

شماره: ۱۴۰۳/۱۶۳۳۲۲

تاریخ: ۱۴۰۳/۰۵/۲۷ ۱۱:۴۸

پیوست: دارد

۴-عادی

همش تولید با شرکت مردم

دارای گواهی نامه بین المللی مدیریت کیفیت

ISO-۹۰۰۱-۲۰۰۸

معاونین محترم غذا و داروی دانشگاه های علوم پزشکی شیراز، فسا، جهرم، لارستان و گراش
معاونین محترم درمان دانشگاه های علوم پزشکی شیراز، فسا، جهرم، لارستان و گراش
موضوع: ابلاغ راهنمای تجویز داروی فلودارابین فسفات

با سلام و احترام؛

با عنایت به ابلاغ راهنمای تجویز داروی فلودارابین فسفات توسط معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی طی نامه شماره ۱۰۴/۱۰۴۰/د مورخ ۱۳/۵/۱۴۰۳ ضمن ارسال راهنمای تجویز این دارو در قالب فایل پیوست، اهم موارد این راهنمای تجویز به شرح زیر به استحضار می رسد.

افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز:

پزشکان فوق تخصص خون و سرطان

اندیکاسیون مصرف:

- ۱- در خط اول درمان بیماران لوکمی لنفوسیتی مزمن کمتر از ۶۵ سال
- ۲- در درمان بیماران لوکمی لنفوسیت مزمن مقاوم به درمان که در خط اول فلودارابین فسفات را دریافت نکرده اند.
- ۳- در درمان موارد عود کرده لوکمی لنفوسیت مزمن مقاوم به درمان که در خط اول فلودارابین فسفات دریافت کرده اند و حداقل ۳۶ ماه از درمان گذشته باشد و بیماری خاموش بوده است.
- ۴- در بیماران با سندرم ریشر در ترکیب با سایر داروها
- ۵- در درمان لوکمی میلوئیدی حاد با poor risk cytogenetic بعنوان اینداکشن
- ۶- در درمان موارد مقاوم یا عود کرده لوکمی حاد میلوئیدی یا لنفوئیدی
- ۷- در موارد عود کرده یا مقاوم به درمان لنفوم فولیکولر و سایر لنفوم های indolent
- ۸- در بیماران علامت دار ماکروگلوبولینمی والدنشتروم عود کرده یا مقاوم به خطوط قبلی درمان
- ۹- در رژیم آماده سازی پیوند مغز استخوان

موارد منع مصرف:

ش.س: ۷۴۰۶۶۳۸



شیراز- خیابان اوصال شمالی کد پستی: ۷۱۳۳۹-۱۴۲۹۷ صندوق پستی: ۱۶۱-۷۱۶۴۵ تلفن: ۰۷۱-۳۳۳۳۳۴۶۶-۰۷۱

پست الکترونیکی: info.fr@ihio.gov.ir وب سایت: <http://fr.ihio.gov.ir> تلفن گویا: ۱۶۶۶

شماره: ۱۴۰۳/۱۶۳۳۲۲

تاریخ: ۱۱:۴۸ ۱۴۰۳/۰۵/۲۷

پیوست: دارد

۴-حادی

جشن تولید با مشارکت مردم

دارای گواهی نامه بین المللی مدیریت کیفیت

ISO-۹۰۰۱-۲۰۰۸

این دارو در موارد زیر قابل تأیید نیست:

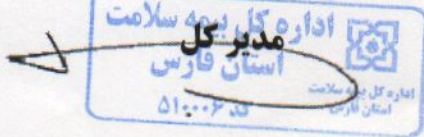
- نارسایی کلیوی با کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه

- کم خونی همولیتیک جبران نشده

- سابقه ازدیاد حساسیت به دارو یا اجزای آن

- تجویز همزمان با پنتوستاتین

دکتر علی محمد جعفر پور



رونوشت:

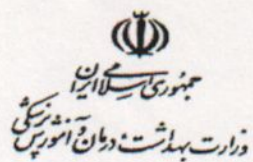
انجمن محترم داروسازان استان فارس جهت استحضار به انضمام پیوست

ش.ش. ۷۴۰۶۶۳۹



شیراز-خیابان وصال شملی که پستی: ۱۴۳۹۷-۷۱۳۳۹۱ صندوق پستی: ۱۶۱-۷۱۶۴۵ تلفن: ۰۷۱-۲۳۳۳۳۱۲-۰۷۱-۲۳۳۳۳۵۴

پست الکترونیکی: info.fr@ihio.gov.ir وبسایت: <http://fr.ihio.gov.ir> تلفن گویا



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

فلودارابین

FLUDARABINE

تابستان ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر لیلا مودب شعار

دکتر خاطره موسوی فاطمی

دکتر نسرین بیات

دکتر خاطره بابایی

خانم مهری احمدی

دکتر امیر علی حمیدیه

دکتر مریم بهفر

خانم لیلا حجازی پور

خانم حمیده کیکانی

آقای دکتر حمیدیه

خانم دکتر بهفر

آقای دکتر واعظی

دکتر امیر اله وردی

با همکاری کمیته مشورتی تشخیص و درمان سرطان معاونت درمان:

دکتر پرستو حاجیان

دکتر سید اسدالله موسوی

دکتر حجت الله شهبازیان

دکتر ملیحه دیانی

دکتر نگین فرشچیان

دکتر داریوش مسلمی

دکتر محسن وکیلی صادقی

دکتر شراره سیفی

دکتر حمیدرضا احدی

دکتر محمد معینی نوده

دکتر کامبیز نوین

دکتر محدثه شاهین

با همکاری:

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

تأییدیه نهایی:

دکتر ابوالقاسمی دبیر بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر امامی فوق تخصصی خون و سرطان بالغین و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر فرانش دیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

دکتر سالاری فوق تخصص خون و سرطان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز داروی فلودارابین

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو
Fludarabine Phosphate فلودارابین فسفات	سرپایی/بستری	فوق تخصص خون و سرطان	<p>۱. در خط اول درمان بیماران لوکمی لنفوسیتی مزمن کمتر از ۶۵ سال با پرفورمنس مناسب</p> <p>۲. در درمان بیماران لوکمی لنفوسیت مزمن مقاوم به به درمان که در خط اول فلودارابین را دریافت نکرده اند یا در موارد عود کرده که فلودارابین دریافت کرده اند و طولانی مدت بیماری خاموش بوده (حداقل ۳۶ ماه از درمان گذشته باشد) است.</p>	<p>نارسایی کلیوی با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه.</p> <p>کم خونی همولیتیک جبران نشده</p>	<p>داخل وریدی: برای بزرگسالان ۲۵ میلی گرم بر متر مربع در مدت ۳۰ دقیقه به مدت پنج روز متوالی تجویز می شود. هر دوره ۵ روزه درمان باید هر ۲۸ بار شروع شود.</p> <p>لوسمی میلوئیدی حاد تازه تشخیص داده شده : AML</p> <p>داخل وریدی: ۳۰ میلی گرم بر متر مربع برای ۵ روز در رژیم های FLAG, FA و FLAG-IDA موارد مقاوم یا پر خطر AML:</p> <p>داخل وریدی: ۳۰ میلی گرم بر متر مربع برای ۵ روز در رژیم FLAG یا FLAG-IDA</p>

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو
			<p>۳. در بیماران با سندرم ریشتر در ترکیب با سایر داروها کاربرد دارد</p> <p>۴. در درمان بیماران لوکمی میلوپیدی حاد با poor risk cytogenetic induction با رژیم ۳+۷ می تواند به کار رود.</p> <p>۵. در درمان بیماران مقاوم یا عود کرده لوکمی حاد میلوپیدی یا لنفوییدی</p> <p>۶. در موارد عود یا مقاوم به درمان لنفوم فولیکولر و سایر لنفوم های indolent</p> <p>۷. در بیماران علامت دار ماکروگلوبولینمی والدنشتروم</p>	<p>حساسیتی به دارو یا اجزای آن</p> <p>تجویز همزمان با پنتوستاتین</p>	<p>لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) مقاوم یا پیشرونده:</p> <p>وریدی: ۲۵ میلی گرم بر متر مربع روزانه برای ۵ روز متوالی در سیکل های ۲۸ روزه، قابل تکرار برای ۳ سیکل دیگر.</p> <p>خوراکی: ۴۰ mg/m² یک بار در روز برای ۵ روز متوالی در سیکل های ۲۸ روزه.</p> <p>لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL):</p> <p>رژیم FC: 30 میلی گرم بر متر مربع برای ۳ روز متوالی هر ۲۸ روز تا ۶ سیکل</p> <p>رژیم FCR: 25 میلی گرم بر متر مربع برای ۳ روز متوالی هر ۲۸ روز تا ۶ سیکل</p> <p>رژیم FR: 25 میلی گرم بر متر مربع برای ۵ روز متوالی هر ۲۸ روز تا ۶ سیکل</p>

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو
			عود کرده یا مقاوم به خطوط های قبلی درمان		
		فوق تخصص خون و سرطان	رژیم آماده سازی پیوند مغز استخوان	نارسایی کلیوی با کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه کم خونی همولیتیک جبران نشده	داخل وریدی: ۳۰ میلی گرم در متر مربع بدن بیمار به صورت روزانه و به مدت ۵ روز

توصیه ها:

آماده سازی دارو باید در شرایط خاص داروهای سایتوتوکسیک صورت گیرد.

پیش از تزریق دارو انجام تست های آزمایشگاهی ذیل ضرورت دارد: CBC&diff,AST,ALT,Cr,albumin,uric acid,HBV monitoring

دوز تعیین شده از فلودارابین باید در ۱۰۰-۱۱۲۵ mg سدیم کلراید ۰.۹٪ یا دکستروز ۵٪ پیش از تزریق رقیق سازی شود و محلول آماده سازی شده باید در مدت ۳۰ دقیقه مصرف شود.

بر اساس شواهد سمیت خونی یا غیرهماتولوژیک، دوز دارو ممکن است کاهش یا به تعویق بیفتد. پزشکان در صورت بروز مسمومیت عصبی، باید تجویز دارو را به تأخیر انداخته یا قطع نمایند.

تجویز فلودارابین فسفات پس از دستیابی به حداکثر پاسخ به درمان باید متوقف شود.

- از نظر علائم همولیز به دقت تحت نظر باشند و در صورت همولیز، قطع درمان با فلودارابین توصیه می شود. تزریق خون (اشعه دیده) و آماده سازی های آدرنوکور تیکوئیدها رایج ترین اقدامات درمانی برای کم خونی همولیتیک خودایمنی هستند.
- اثر تجویز مزمن فلودارابین بر سیستم عصبی مرکزی ناشناخته است. با این حال، بیماران دوز توصیه شده در برخی مطالعات را برای زمان های درمان نسبتاً طولانی مدت (تا ۲۶ دوره درمانی) تحمل کردند. بیماران باید از نظر علائم اثرات عصبی به دقت تحت نظر باشند.
- سندرم لیز تومور در بیماران CLL با حجم تومور بزرگ گزارش شده است. از آنجایی که فلودارابین می تواند در اوایل هفته اول درمان واکنش نشان دهد، در بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به این عارضه هستند باید اقدامات احتیاطی انجام شود و ممکن است در طول اولین دوره درمان برای این بیماران بستری شدن در بیمارستان توصیه شود.
- بیماری پیوند علیه میزبان مرتبط با انتقال خون (واکنش لنفوسیت های سیستم ایمنی تزریق شده به میزبان) پس از تزریق خون بدون تابش در بیماران تحت درمان با فلودارابین مشاهده شده است. پیامدهای کشنده ناشی از این بیماری با فراوانی بالا گزارش شده است. بنابراین، برای به حداقل رساندن خطر بیماری پیوند در مقابل میزبان مرتبط با انتقال خون، بیمارانی که نیاز به تزریق خون دارند و تحت درمان هستند، یا تحت درمان با فلودارابین قرار گرفته اند، باید فقط خون اشعه دیده دریافت کنند.
- فلودارابین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید با احتیاط تجویز شود. در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی متوسط (کلیرانس کراتینین بین ۳۰ تا ۷۰ میلی لیتر در دقیقه) دوز باید تا ۵۰٪ کاهش یابد و بیمار باید به دقت تحت نظر باشد. اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، درمان با فلودارابین منع مصرف دارد.
- فلودارابین نباید در دوران بارداری استفاده شود مگر اینکه ضروری باشد (مثلاً در شرایط تهدید کننده زندگی). این دارو توانایی ایجاد آسیب در جنین را دارد.

- زنان یا مردان در سنین باروری باید در طول درمان و حداقل به مدت ۶ ماه پس از قطع درمان، اقدامات پیشگیری موثر از بارداری را انجام دهند.
- در طول درمان با فلودارابین و پس از آن باید از واکسیناسیون با واکسن های زنده خودداری کرد.
- در دوز های تجمعی بالاتر از ۹۶ میلی گرم بر متر مربع ممکن است عوارضی مثل نایبایی تاخیری، کما و مرگ رخ دهد. در دوز های استاندارد هم عوارضی مثل بی قراری، کما و تشنج ممکن است دیده شود. عوارض عصبی می توانند تا ۲ ماه بعد از آخرین دوز دارو دیده شوند.
- لکوآنسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) با این دارو گزارش شده است
- عفونت های شدید و گاهی مرگ بار از جمله فعال شدن عفونت های فرصت طلب و برخی ویروس ها مانند VZV و ویروس اپشتین بار ممکن است در مصرف فلودارابین دیده شود. اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز (اقدامات پاراکلینیک و ...)
- برای شروع درمان با فلودارابین فسفات می بایست عملکرد کلیوی بیماران بررسی شود. سطح کراتینین خون در بیماران بررسی و کلرانس کراتینین بین ۳۰ تا ۷۹ میلی لیتر در دقیقه باشد.
- فلودارابین فسفات نباید با سایر داروها مخلوط شود.
- شرایط تجویز:
- دوز دارو و مدت زمان درمان و/یا فواصل درمانی به اندیکاسیون درمانی، طرح درمان، وضعیت سلامت عمومی بیمار و عملکرد اعضای بدن و نتایج پایش آزمایشگاهی (به ویژه نظارت بر شمارش کامل سلول های خونی) بستگی دارد.
- اثرات سمی واضح وابسته به دوز با فلودارابین فسفات دیده می شود.
- ایمنی و اثربخشی فلودارابین در کودکان زیر ۱۸ سال ثابت نشده است. بنابراین، فلودارابین برای استفاده در کودکان توصیه نمی شود.
- در افراد مسن تر از آنجایی که اطلاعات محدودی برای استفاده از فلودارابین در افراد مسن (بیش از ۷۵ سال) وجود دارد، باید در مصرف فلودارابین در این بیماران احتیاط کرد.
- در بیماران بالای ۶۵ سال، کلیرانس کراتینین باید اندازه گیری شود.
- در نارسایی کلیه در شکل داخل وریدی دارو به شکل زیر توصیه به کاهش دوز می شود.
 - ✓ $GFR \geq 80 \text{ ml/min}$ نیازی به کاهش دوز نیست.
 - ✓ $GFR 50-79 \text{ ml/min}$ کاهش به دوز ۲۰ mg/m²
 - ✓ $GFR 30-49 \text{ ml/min}$ کاهش به دوز ۱۵ mg/m²

- ✓ $GFR < 30 \text{ ml/min}$ توصیه نمی شود.
- در نوع خوراکی توصیه به کاهش دوز به صورت زیر است.
- ✓ در $GFR 30-70 \text{ ml/min}$ کاهش ۵۰ درصدی دوز
- ✓ در GFR زیر ۳۰ توصیه به منع مصرف.
- نارسایی کبدی: نیازی به تغییر دوز نیست.
- در سالمندان مانند بالغین و با پایش بیشتر از نظر بروز عوارض.
- در افراد چاق و یا چاقی مرضی مشابه افراد با وزن نرمال از وزن واقعی استفاده شود.
- تجویز فلودارابین داخل وریدی هیچ موردی گزارش نشده است که منجر به عوارض جانبی شدید موضعی شود.
- برای درمان CLL انفوزیون وریدی دارو طی مدت نیم ساعت توصیه می شود. در برخی رژیم ها تزریق بولوس یا انفوزیون مداوم هم قابل اجراست.

توصیه ها :

- ❖ فلودارابین فسفات یک عامل ضد نئوپلاستیک قوی با عوارض جانبی سمی بالقوه قابل توجه است و استفاده از فلودارابین فسفات منجر به سرکوب شدید مغز استخوان و در نتیجه بروز به ویژه کم خونی، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی می گردد. ارزیابی دوره ای شمارش خون محیطی برای تشخیص ایجاد کم خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی توصیه می شود.
- ❖ صرف نظر از هر گونه سابقه قبلی فرآیندهای خودایمنی یا وضعیت آزمایش کومبس، پدیده های خودایمنی در طول یا بعد از درمان با فلودارابین رخ می دهد می تواند کشنده باشد. اکثر بیمارانی که کم خونی همولیتیک را تجربه کردند، پس از درمان مجدد با فلودارابین دچار واکنش های همولیتیک می شوند.
- ❖ بیماران تحت درمان با فلودارابین باید از نظر علائم همولیز به دقت تحت نظر باشند و در صورت همولیز، قطع درمان با فلودارابین توصیه می شود. تزریق خون (اشعه دیده) و آماده سازی های آدرنو کور تیکوئیدها رایج ترین اقدامات درمانی برای کم خونی همولیتیک خودایمنی هستند.