

معاون محترم درمان دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ...

موضوع: دستورالعمل مصرف فاکتور ۸ نو ترکیب کوآگیت

با سلام و احترام

پیرو ورود فاکتور ۸ نو ترکیب طولانی اثر کوآگیت به سید دارویی بیماران هموفیلی، دستورالعمل تجویز دارو توسط انجمن ترومبوز هموستاز ایران تهیه شده است. نکات و توصیه های علمی جهت درمانهای on demand پروفیلاکسی و موارد جراحی جهت اطلاع رسانی و دسترسی مناسب به مراکز درمانی و پزشکان درمانگر (پرستاران، پزشکان هماتولوژیست و سایر پزشکان همکار حوزه هموفیلی) ارسال می گردد.

دستورالعمل و توصیه های مهم در تجویز فاکتور هشت نو ترکیب طولانی اثر (کوآگیت)

تدوین شده توسط انجمن ترومبوز هموستاز ایران

۱۴۰۲/۸/۱۴

الف - نتایج مطالعه:

- مطالعه مقایسه این دارو با مشابه خارجی از لحاظ ویژگی دارویی و عوارض به اتمام رسیده است و نتایج اولیه مطالعه فاکتور ۸ طویل الاثر تولید داخل "کوآگیت" از سوی سازمان غذا و دارو وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی شباهت ویژگی های دارویی آن را با داروی مشابه خارجی نشان داده است. بر اساس اطلاعات موجود عارضه مهمی از دارو در این مطالعه دیده نشده است.
- در خصوص مطالعه مقایسه دو سو کور این دارو با مشابه برند Eloctate، اثر بخشی مشابه و عدم بروز عوارض جانبی مهم در هر دو بازو مشاهده گردید. برنامه درمان با داروهای موجود اعم از پلاسمایی، نو ترکیب معمول و نو ترکیب طویل الاثر در دسترس، به شرح زیر و مبتنی بر شواهد موجود (مونوگراف رسمی و مطالعات موجود منتشره داروی برند مشابه Eloctate®) که پس از بحث و تبادل نظر علمی با اساتید هیئت مدیره انجمن ترومبوز و هموستاز ایران به تایید اجماعی رسیده است را در چهار بند به شرح زیر اعلام می دارد:
- طول مدت اثر و طول عمر این دارو در بدن حدود ۱.۵ برابر بیشتر از فاکتور های پلاسمایی و نو ترکیب موجود بوده و دفعات تزریق کمتری لازم دارد.

- مطالعات درخصوص ایجاد مهارکننده با داروی کواگیت هنوز انجام نشده است ولی داروی مشابه خارجی در بیمارانیکه بیش از ۱۵۰ روز مواجهه فاکتور دریافت کرده اند بروز مهارکننده نسبت به سایر بیماران افزایش واضحی نداشته اند.
- با توجه به احتمال حساسیت به هر داروی جدید، اولین تزریق الزاما و تا ۵ تزریق بعد ترجیحا باید در بیمارستان و تحت نظر پزشک صورت گیرد.

ب- افراد واجد شرایط مصرف:

- **روز مواجهه: exposure day**
- این دارو صرفا به بیمارانیکه حداقل ۱۵۰ روز مواجهه با فاکتور ۸ انعقادی اعم از پلاسمایی و نو ترکیب داشته اند تجویز می شود.
- در بیمارانی که کمتر از ۵۰ روز مواجهه دارند فقط فرآورده های پلاسمایی
- در بیمارانی که ۵۰ تا ۱۵۰ روز مواجهه فاکتورهای ۸ انعقادی موجود اعم از پلاسمایی و نو ترکیب، ایرانی یا وارداتی تزریق می شود.

- عدم سابقه حساسیت به فاکتور های نو ترکیب
- عدم سابقه مهارکننده
- درخواست کتبی تغییر داروی انعقادی مصرفی به کواگیت

ج- تجویز در درمان خونریزی های موردی:

مدت درمان (روز)	دوز و فواصل تکرار	دوز اولیه تزریق واحد/کیلوگرم	سطح فاکتور 8 مطلوب %	نوع ومحل خونریزی
تا کنترل نشانه های خونریزی	10-15U/kg >6Y: Q24-48 Hr <6Y: Q12-24Hr	20-30 U/kg	40-60%	Minor and Moderate: Joint, superficial muscle/NO neurovascular compromise (except iliopsoas), deep laceration and renal, superficial soft tissue, mucous membranes
تا کنترل کامل خونریزی (معمولا 7 تا 10 روز)	20-25 U/kg >6Y: Q12-24 Hr <6Y: Q8-24 Hr	40-50 U/kg	80-100%	Major: Life or limb threatening hemorrhage, iliopsoas hematoma ; deep muscle with neurovascular injury , retroperitoneum, intracranial, or gastrointestinal

○ محاسبه دوز مانند فاکتور 8 انعقادی معمولی است:

$$\text{Dose (IU)} = \text{body weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII Rise (IU/dL or \% of normal)} \times 0.5 \text{ (IU/kg per IU/dL)}$$

○ با توجه به تفاوت فارماکوکینتیک داروها در افراد مختلف در زمان درمان خونریزیها و بدلیل عدم امکان ارزیابی این تفاوتها در سطح کشور، جهت احتیاط در حفظ سطح مطلوب هموستاتیک بیماران در حال خونریزی در ابتدا کمترین فاصله زمانی مندرج در مونوگراف رسمی دارو (راهنمای بالینی حاضر) توصیه میشود. اگرچه در صورت پاسخ بالینی مناسب فردی یا ارزیابی فارماکوکینتیک فردی، فاصله زمانی طولانی تر ارجح است.

○ ضمناً بر اساس مبانی فارماکوکینتیک داروها دوز تکرار پس از یک نیمه عمر دارو باید نصف دوز اولیه محاسبه شود که در مونوگراف دارو ذکر نشده است. لذا در این راهنمای بالینی این موضوع رعایت و اعلام شده است.

د- آماده سازی انعقادی قبل و حین عمل جراحی:

نوع جراحی	سطح فاکتور 8 مطلوب %	دوز اولیه تزریق واحد/کیلوگرم	دوز و فواصل تکرار	مدت درمان (روز)
Minor: (For example: Uncomplicated tooth extraction)	50-80%	25-40U/kg	15-20 U/kg : >6Y : Q24 Hr <6Y: Q12-24 Hr	حداقل یک روز تا کنترل خونریزی و بهبود مناسب محل عمل
Major: (For example: Intracranial, intraabdominal, or joint replacement surgery)	80-120 % قبل و پس از عمل	قبل از عمل: 40-60 U/kg بعد از عمل: 40-50 U/kg پس از 8 تا 24 ساعت در افراد بالای 6 سال و 6 تا 24 ساعت در افراد زیر 6 سال دوزهای بعد از عمل: 40-50 U/kg هر 24 ساعت		حداقل 7 روز تا بهبود محل عمل

تعاریف:

○ جراحی ماژور:

هرگونه عمل جراحی در حفره های بدن از جمله شکم و قفسه صدری، باز کردن پلور، صفاق، سخت شامه مغز، برداشتن اندام یا تغییر در یک عضو آناتومیک، باز کردن فاسیا

○ جراحی مینور:

دستکاری در پوست، مخاط یا بافت نرم سطحی بدون ورود به بافت مزانشیمال

○ آن گونه که در مونوگراف دارو ذکر شده است در اعمال جراحی ماژور دوز دوم معادل دوز اول است. این امر می تواند بدلیل خونریزی حین اعمال جراحی و کاهش هموستاتیک سطح مطلوب دارو باشد. لیکن برای دوز های بعدی در تمام سنین فاصله ۲۴ ساعته توصیه شده است. در این راهنما این توصیه مونوگراف فعلا تغییری نکرد.

۵- پروفیلاکسی منظم

براساس روش پیشنهادی و فارماکوکینتیک رسمی اعلام شده مونوگراف داروی اصلی و در نظر گرفتن تاثیر سن کمتر و بیشتر از 6 سال در این ویژگی دارو از یکسو و سابقه پاسخ بیماران به برنامه جاری کشوری " پیشگیری مستمر اولیه با دوز و دفعات پایین و پلکانی " از سوی دیگر روش زیر برای بیماران توصیه میشود:

دوز و فواصل پیشنهادی شروع پروفیلاکسی با کواگیت

سابقه پروفیلاکسی موفق 1 تا حال حاضر			سن
سابقه سه بار در هفته	سابقه دو بار در هفته	سابقه یک بار در هفته	
از دوز موفق فعلی 2 تا 65 واحد/کیلوگرم 3	از دوز موفق فعلی 2 تا 65 واحد/کیلوگرم 3	شروع از دوز موفق فعلی 2 تا 50 واحد/کیلوگرم	بالتر از 6 سال
65 واحد/کیلوگرم 3	یک بار در هفته	یک بار در هفته	
دو بار در هفته	از دوز موفق فعلی 2 تا 80 واحد/کیلوگرم 3	شروع از دوز موفق فعلی 2 تا 80 واحد/کیلوگرم 3	مساوی یا کمتر از 6 سال
	یک بار در هفته	یک بار در هفته	

نکات و ملاحظات جدول:

۱- تعریف موفقیت در پروفیلاکسی و شرایط تشدید درمان در بیمار:

هدف موفق در پروفیلاکسی بخصوص در کودکان، خونریزی سالیانه " صفر " است که البته ممکن است در صورت عدم تنظیم دقیق فارماکوکینتیک فردی پروفیلاکسی به سادگی قابل دستیابی نباشد. لذا در صورت بروز موارد زیر ضمن ارزیابی تیتراژ مهار کننده، روش تشدید درمان به معنای افزایش دوز یا دفعات هفتگی توصیه میشود:

• 3 خونریزی مفصلی خود بخودی

• 4 خونریزی مهم بافت نرم خودبخودی

• یک خونریزی خطرناک خود بخودی

۲- تشدید درمان به یکی از دو روش زیر اعمال می گردد:

- افزایش دفعات: به دو بار در هفته با همان دوز قبلی (روش ترجیحی)
- افزایش دوز: با همان دفعات قبلی

۳- دوز شروع: در صورت سابقه درمان پروفیلاکسی شروع درمان با کواگیت با دوزاژ موفق فعلی شروع میشود و دفعات کاهش می یابد. در صورت عدم سابقه دوز میانگین 50 واحد /کیلوگرم میتواند بصورت 1 بار در هفته برای سنین بالاتر از 6 سال و 2 بار در هفته برای سنین کمتر از 6 سال شروع خوبی باشد ولی باید با ارزیابی بالینی و/یا فارماکوکینتیک پایش شود و در صورت لزوم دفعات یا دوزاژ افزایش یابد.

۴- احتیاطات در دوز بالاتر از 50 واحد/کیلوگرم: با توجه به نتایج نهایی منتشر نشده مطالعه فارماکوکینتیک کواگیت و موفقیت در افزایش سطح پلاسمایی (Incremental recovery) بیشتر و مساوی 3 IU/dL per IU/kg و نیمه عمر حدود 19 ساعت (مشابه بازوی داروی برنند) در جمعیت بیماران ایرانی تحت مطالعه، پایش حداقلی فارماکوکینتیک فردی دارو برای هر بیماری که دوز بالاتر از 50 واحد/کیلوگرم در نظر گرفته شده است با اندازه گیری سطح پلاسمایی فاکتور 8 در دقایق 0، 15 و در صورت امکان ساعت 72 در صورت دسترسی توصیه میشود و در صورتیکه سطح فاکتور دقیقه 15 بالاتر از 150 IU/dL و افزایش سطح پلاسمایی (Incremental recovery) بیشتر و مساوی 3 IU/dL per IU/kg بود از تجویز دوز بالاتر از 50 واحد/کیلوگرم اجتناب شود چون احتمال افزایش سطح فاکتور به بیش از 200٪ وجود خواهد داشت.

۵- علاوه بر موارد عدم پاسخ به درمان، توصیه میشود هر 5 روز مواجهه تا 20 روز و سپس هر 10 تا 50 روز مواجهه و نهایتاً سالی یک تا دوبار مهارکننده چک شود.

دکتر امیر حسام علی رضائی
رئیس مرکز مدیریت پیوند
و درمان بیماریها