

راهنمای تجویز داروی

سه گانه ترکیبی

(الگزاکفتور / تزاکفتور / ایواکفتور)

و

ایواکفتور

(Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor) and Ivacaftor

تدوین و تنظیم:

- مسئول تدوین: دکتر محمدرضا مدرسی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- گروه تدوین گران (به ترتیب حروف الفبا)
- ۱- دکتر سیما اخوان فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
 - ۲- دکتر اسماعیل ایدنی فوق ریه بزرگسالان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۳- دکتر محمد علی پورمیرزایی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
 - ۱- دکتر مریم حسن زاد فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۲- دکتر سهیلا حکم آبادی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 - ۴- دکتر امیرحسین جعفری روحی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 - ۵- دکتر قمرتاج خان بابایی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۶- دکتر بهمن خواجه فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی دزفول
 - ۷- دکتر عبدالحمید جعفری فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی یزد
 - ۸- دکتر نرگس خزایی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۹- دکتر فاطمه خزایی کوه پر فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی کرج
 - ۱۰- دکتر آذر دسترنجی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 - ۱۱- دکتر بشارت رحیمی فوق تخصص ریه بزرگسالان دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۱۲- دکتر روح الله روحانی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۱۳- دکتر اکبر زمانی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اراک
 - ۱۴- دکتر کورش فخمی درخشان فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی گیلان
 - ۱۵- دکتر نازنین فرح بخش فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۱۶- دکتر هما فرج خواه فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
 - ۱۷- دکتر سید سعید سادات منصوری فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 - ۱۸- دکتر جمشید سلام زاده بورد تخصصی داروسازان بالینی
 - ۱۹- دکتر سید جواد سیدی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مشهد
 - ۲۰- دکتر روح اله شیرزادی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۳- دکتر لعبت شاهکار فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی گلستان
 - ۴- دکتر سعید صدر فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۵- دکتر سید احمد طباطبایی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۶- دکتر فاطمه طریقت منفرد فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران



- ۷- دکتر عاطفه عابدینی فوق تخصص ریه بزرگسالان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۸- دکتر مهری عباسی مقدم فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- ۹- دکتر علیرضا عشقی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۱۰- دکتر مهدی علیزاده فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- ۱۱- دکتر علی سمیر فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۱۲- دکتر حسین علی غفاری پور فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۱۳- دکتر اعظم غلامی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی کرمان
- ۱۴- دکتر مصطفی قانعی فوق تخصص ریه بزرگسالان دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- ۱۵- دکتر سارا قهرمانی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۱۶- دکتر معصومه قاسم پور علمداری فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۱۷- دکتر حسین کاظمی زاده فوق تخصص ریه بزرگسالان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۱۸- دکتر نرگس کشور پرست فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
- ۱۹- دکتر مجید کیوانفر فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۲۰- دکتر شیلان محمدی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی کردستان
- ۲۱- دکتر ذلفا مدرسی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی یزد
- ۲۲- دکتر محمد رضا میرکریمی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۲۳- دکتر سید حسین میرلوحی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲۴- دکتر سعید هاشمی فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
- ۲۵- دکتر محمد نان بخش فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۲۶- دکتر محمد نیک پندار فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- ۲۷- دکتر صدیقه یوسف زادگان فوق تخصص ریه کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران

با همکاری: بنیاد بیماری سی اف ایران و مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریهای وزارت بهداشت

تحت نظر: دکتر سید سجاد رضوی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

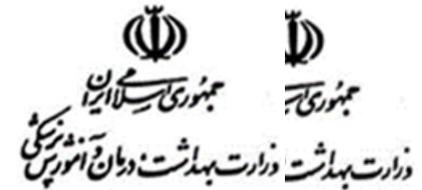
گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

بسمه تعالی

دستورالعمل و راهنمای تجویز داروی سه گانه ترکیبی (الگزاکفتور/تزاکفتور/ایواکفتور) و ایواکفتور

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	کنتر اندیکاسیون	شرایط تجویز
داروی ترکیبی Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor و Ivacaftor	بستری/سرپایی	فوق تخصص ریه کودکان و بزرگسالان	این داروها شامل Elexacaftor و Tezacaftor (اصلاح کننده های پروتئین تنظیم کننده رسانایی غشایی فیبروز کیستیک) و Ivacaftor (باز کننده کانال کلراید) می باشند که در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیز (CF) با هر شدتی که تمامی شرایط زیر را داشته باشند (۱)، کاربرد دارد: 1. تشخیص CF قطعی بر اساس معیارهای استاندارد (تست عرق، ژنتیک، یا یافته های بالینی معتبر) داشته باشد. 2. سن ۲ سال و بالاتر از آن 3. در ژنوتیپ بیمار حداقل یکی از موارد زیر را داشته باشد: (a) وجود حداقل یک آلل F508del I. F508del / F508del	1. بین ۲ الی ۶ سال (a) <u>وزن کمتر از ۱۴ کیلوگرم:</u> • صبح ۱ عدد ساشه (الگزاکفتور ۸۰ میلی گرم/تزاکفتور ۴۰ میلی گرم/ایواکفتور ۶۰ میلی گرم) • عصر یک عدد ساشه ایواکفتور ۵۹٫۵ میلی گرم (b) <u>وزن بالای ۱۴ کیلوگرم:</u> • صبح ۱ عدد ساشه (الگزاکفتور ۱۰۰ میلی گرم/تزاکفتور ۵۰ میلی گرم/ایواکفتور ۷۵ میلی گرم) • عصر یک عدد ساشه ایواکفتور ۷۵ میلی گرم 2. بین ۶ الی ۱۲ سال (a) <u>وزن بین ۱۴ الی ۳۰ کیلوگرم:</u>	منع مصرف در القاکننده های قوی CYP3A مانند: • Rifampin • Carbamazepine • phenytoin	1. قرص به صورت کامل بلعیده شود و از نصف/خرید کردن آن خودداری شود. 2. ۱۲ ساعت فاصله ی زمانی بین مصرف قرص ها در نوبت صبح و عصر رعایت شود. 3. همراه یا بلافاصله پس از مواد غذایی چرب (شیر پرچرب، کره، پنیر، تخم مرغ، کره بادام زمینی، ماست پرچرب) مصرف شود. 4. در صورتیکه بیش از ۶ ساعت از زمان مصرف دارو

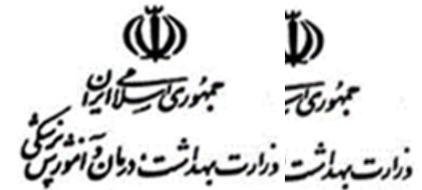
<p>گذشت، دارو در آن وعده استفاده نشود.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • صبح ۱ عدد قرص (الگزاکتور ۵۰ میلی گرم / تراکتور ۲۵ میلی گرم / ایواکتور ۳۷,۵ میلی گرم) • عصر یک عدد قرص ایواکتور ۷۵ میلی گرم <p>(b) <u>وزن بین ۳۰ الی ۴۰ کیلوگرم:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • صبح ۲ عدد قرص (الگزاکتور ۵۰ میلی گرم / تراکتور ۲۵ میلی گرم / ایواکتور ۳۷,۵ میلی گرم) • عصر یک عدد قرص ایواکتور ۷۵ میلی گرم <p>(c) <u>وزن بالای ۴۰ کیلوگرم:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • صبح ۲ عدد قرص (الگزاکتور ۱۰۰ میلی گرم / تراکتور ۵۰ میلی گرم / ایواکتور ۷۵ میلی گرم) • عصر یک عدد قرص ایواکتور ۱۵۰ میلی گرم <p>۳. <u>بالای ۱۲ سال</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • صبح ۲ عدد قرص (الگزاکتور ۱۰۰ میلی گرم / تراکتور ۵۰ میلی گرم / ایواکتور ۷۵ میلی گرم) • عصر یک عدد قرص ایواکتور ۱۵۰ میلی گرم 	<p>II. جهش دیگر / F508del (heterozygous)</p> <p>(b) در صورت عدم وجود (F508del) وجود جهش‌هایی که به‌طور آزمایشگاهی یا بالینی نشان داده شده‌اند که به Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor پاسخ می‌دهند (۲)</p> <p>چه بیمارانی شامل این دارو نمی‌شوند؟ بیماران با:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. عدم وجود هرگونه جهش پاسخ‌دهنده تأیید شده 2. کودکان زیر ۲ سال 3. بیماران با نارسایی شدید کبدی (معمولاً منع مصرف دارند) 		
--	--	--	--	--	--



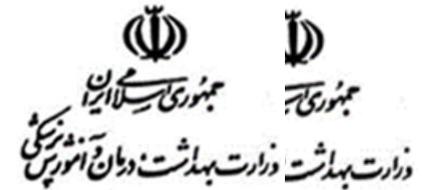
۱. شدت بیماری شرط لازم نیست یعنی بیمار می تواند FEV1 طبیعی یا کاهش یافته، و یا علائم خفیف یا شدید داشته باشد.
۲. این جهش ها در لیست رسمی FDA/CFF به عنوان Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor -responsive mutations ذکر شده اند، شامل برخی جهش های نادر است که با تست های عملکردی (Therotyping) پاسخ پذیر تشخیص داده شده اند.

توصیه ها:

۱. شروع تجویز این دارو باید توسط متخصصین مربوطه در مراکز تخصصی درمان فیبروز سیستیک و پس از تایید ژنوتایپ مناسب بیمار انجام شود. (براساس موارد مندرج در ستون افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز دارو)
۲. سنجش پارامترهای کبدی قبل از شروع مصرف و هر سه ماه یکبار در سال اول شروع مصرف اکیداً توصیه می گردد. در صورت افزایش پارامترهای کبدی، تنظیم دوز دارو یا توقف مصرف به صورت مقطعی توصیه می گردد.
۳. در بیماران با اختلال کبدی متوسط ضمن شروع دارو با دوز پایین، پایش بسیار نزدیک کبد توصیه می شود. ولی در اختلالات کبدی شدید مصرف دارو معمولاً توصیه نمی شود مگر با نظر فوق تخصص CF.
۴. در موارد افزایش سریع یا پیشرونده ALT/AST به بیش از ۵ برابر حد بالای طبیعی و یا در صورت بروز علائم بالینی آسیب کبدی همانند افزایش بیلیروبین، خستگی شدید یا درد ربع فوقانی راست شکم دارو فوراً قطع شود. از سرگیری درمان تنها پس از بازگشت مقادیر آنزیمهای کبدی به محدوده قابل قبول و بر اساس ارزیابی دقیق نسبت فائده به خطر مجاز است.
۵. معاینه سالیانه چشمی بدلیل بروز عارضه نادر آب مروارید توسط این دارو خصوصاً در کودکان و نوجوانان توصیه می شود.
۶. در هفته های اول ممکن است بیمار افزایش خلط، سرفه بیشتر و احساس تنگی نفس را تجربه کند. این حالت معمولاً گذرا است و نشانه بهبود عملکرد CFTR می باشد، نه شکست درمان.
۷. به علت اینکه افزایش وزن سریع و افزایش فشار خون خفیف در برخی بیماران گزارش شده است، توصیه می شود وزن، BMI و فشار خون به ویژه در نوجوانان و بزرگسالان پایش گردد.



۸. با توجه به اینکه دارو از جفت عبور می‌کند در شیر مادر ترشح می‌شود مصرف در بارداری و شیردهی باید با ارزیابی سود/خطر فردی و ترجیحاً در مراکز تخصصی CF انجام شود.
۹. با توجه به اینکه دارو از جفت عبور می‌کند در شیر مادر ترشح می‌شود مصرف در بارداری و شیردهی باید با ارزیابی سود/خطر فردی و ترجیحاً در مراکز تخصصی CF انجام شود.
۱۰. قطع ناگهانی دارو ممکن است باعث افت سریع عملکرد ریوی و افزایش تشدیدهای ریوی شود لذا در صورت بروز عارضه، کاهش دوز یا قطع موقت تحت نظر پزشک انجام شود.
۱۱. شروع و مصرف تریکفتا جایگزین درمان‌های پایه و استاندارد CF از قبیل فیزیوتراپی قفسه سینه، آنزیم‌های پانکراسی، ویتامین‌های محلول در چربی و درمان‌های استنشاقی نمی‌شود مگر با تصمیم تیم درمان.
۱۲. آموزش بیمار و خانواده آموزش دقیق درباره زمان‌بندی مصرف تداخلات دارویی علائم هشدار کبدی (زردی، خستگی شدید، ادرار تیره) نقش مهمی در موفقیت درمان طولانی مدت دارد.
۱۳. در صورت بروز هرگونه علائم یا نشانه‌های واکنش حساسیتی شدید حین درمان مصرف دارو فوراً قطع و پس از اقدامات درمانی لازم، در خصوص شروع مجدد درمان باید بر اساس ارزیابی دقیق نسبت فائده به خطر توسط تیم تخصصی تصمیم‌گیری شود.
۱۴. عوارض مطرح این دارو به شرح زیر است:
- (a) بسیار شایع (> ۱۰٪ بیماران):
- سردرد
 - عفونت دستگاه تنفسی فوقانی
 - درد معده، تهوع یا اسهال
 - راش پوستی
 - خستگی
- (b) متوسط / کمتر شایع:
- افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT/AST)



- آب مروارید (به ویژه در کودکان)
 - علائم شبه آنفلوآنزا
 - علائم تنفسی (سرفه، گرفتگی بینی)
- (c) جدی / نادر:
- آسیب شدید کبدی (هیپاتوتوکسیسیته)
 - واکنش‌های آلرژیک (راش، تورم، خارش)
 - افزایش فشار خون

منابع:

1. European Medicines Agency. Kaftrio Summary of Product Characteristics. 2023.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Guidelines. 2024.
3. EMA. Public Assessment Report – Kaftrio. 2023.
4. US FDA. Drug Approval Package – Trikafta. 2023.
5. Medscape. CF Treatment Overview.
6. WHO. Model List of Essential Medicines. 2023.
7. PubMed. CFTR Modulator Meta-Analysis. 2024.
8. <https://www.drugs.com/trikafta.html#dosage>
9. <https://www.tga.gov.au/resources/artg/330423>