



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

راهنمای تجویز داروی

اریتروپوئیتین

زمستان ۱۳۹۹

تنظیم و تدوین :

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها

گروه درمان بیماریهای خاص،

گروه تخصصی فارماکوتراپی

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی

راهنمای تجویز داروی اریتروپویتین در بالغین

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
اریتروپویتین ^۱ (ESAs) Solution Prefilled Syringe, Injection Dose: ۱۰۰۰ U/ml ۱۰۰۰۰ U/ml ۲۰۰۰ U/۰,۴ ml ۲۰۰۰ U/ml ۲۰۰۰۰ U/ml ۴۰,۰۰۰ U/ml ۴۰۰۰ U/۰,۳ ml ۴۰۰۰ U/۰,۴ ml ۴۰۰۰ U/ml ۲۰۰۰ U/۰,۳ ml ۱۰۰۰۰ U/۰,۶ ml ۲۰۰۰۰ U/۰,۶ ml ۴۰۰۰۰ U/۰,۶ ml ۴۰۰۰ U/۰,۵ ml	سرپایی بستری بستری موقت	-نفرولوژیست ها -متخصص داخلی دوره دیده و آموزش دیالیز -هماتولوژیستها انکولوژیست ها	۱- آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه (CKD) در بیماران دیالیزی و غیر دیالیزی ۲- مبتلایان به بیماری لوسمی اریترئوئید ۳- در فشارخون های کنترل نشده ۴- حساسیت به آلومین انسانی بسته به نوع فرآورده مصرفی از نظر حضور آلومین در فرآورده ۵- در موارد PRCA که به علت مصرف اریتروپویتین ایجاد شده باشد	۱- در تمام بدخیمی هایی که احتمال بهبودی وجود دارد و یا صرفاً تحت درمان با داروهای هورمونی، بیولوژیکی و یا رادیو تراپی در غیاب درمان های میلوساپرسیو باشند. ۲- در فشارخون های کنترل نشده ۳- حساسیت به آلومین انسانی بسته به نوع فرآورده مصرفی از نظر حضور آلومین در فرآورده ۴- در موارد PRCA که به علت مصرف اریتروپویتین ایجاد شده باشد	بیمارستان، مطب، کلینیک درمانگاه دیالیز	۱- در بیماران همودیالیزی که دارو عموماً به صورت وریدی تجویز می شود (زیر جلدی هم امکان پذیر است) بهتر است به فواصل کم و با دوزهای منقسم در هر جلسه دیالیز تزریق شود. به این صورت که در بیماران همودیالیزی عموماً با دوز ۵۰-۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، سه بار در هفته بعد از هر جلسه همودیالیز شروع می شود و سپس بر اساس پاسخ آزمایشگاهی و تغییرات هموگلوبین دوز دارو تنظیم می شود. در بیماران غیر همودیالیزی از جمله دیالیز صفاقی دارو عموماً به صورت زیر جلدی یک بار در هفته و با دوز ۵۰-۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (ویا به صورت ۲۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحد هفتگی و یا یک هفته در میان) تجویز می شود. نهایت دوز تزریقی زیر جلدی ۳۰۰ IU/kg در هفته و در نوع تزریق وریدی ۴۵۰ IU/kg در هفته می باشد.	در تمام بیماران CKD و ESRD که در آن ها میزان هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم بر دسی لیتر باشد و ذخایر آهن تأمین شده باشد، درمان با اریتروپویتین باید شروع شود. در این مورد توصیه میشود قبل از شروع دارو، ذخایر آهن بیمار بررسی شود و در صورت کمبود جبران شود. هدف این است که فریتین در رنج بالای ۱۰۰ (در CKD های غیر همودیالیزی) و بالاتر از ۲۰۰ (در دیالیزی ها) و TSAT بالاتر از ۲۵-۳۰ درصد حفظ شود. در صورتی که ذخایر آهن تکمیل شد و کماکان بیمار هموگلوبین زیر ۱۰ داشت، می توان ESA را شروع کرد. در بیماران قلبی، قبل از افت هموگلوبین به کمتر از ۱۰ باید درمان شروع شود

¹ Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
			۲-در بیماران بدخیمی که دچار آنمی ناشی از کموتراپی میلو ساپرسیو شده اند (نه آنمی ناشی از خود بدخیمی) و ممنوعیتی جهت دریافت دارو ندارند، در صورتی که هموگلوبین زیر ۱۰ باشد و هدف درمان بدخیمی، Cure نباشد و انتظار ادامه کموتراپی برای حداقل ۲ ماه آینده هم وجود داشته باشد، استفاده از ESA به عنوان یک گزینه درمانی مطرح است. در صورتی که هدف کموتراپی بیمار، Cure است، استفاده از ESA مطلوب نیست.	۶- در موارد ابتلا به بیماری ایسکمیک عروقی، بیماری های قلبی از جمله سکته اخیر، ترومبوز، منع مصرف استفاده از درمان های آنتی ترومبوتیک، سابقه تشنج و نارسایی مزمن کبدی باید با احتیاط مصرف شود		در صورت وجود اندیکاسیون بعد از ارزیابی کامل بیمار، دارو با دوز ۱۵۰-۱۰۰ U/kg سه بار در هفته (۴۰۰۰ واحد هفتگی) شروع می شود و سپس بر اساس پاسخ هموگلوبین تصمیم گرفته می شود. در صورتی که بعد از ۴ هفته از درمان افزایش در هموگلوبین به میزان 1gr/dl دیده نشود و کماکان هموگلوبین زیر ۱۰ بود، امکان افزایش دوز تا ۳۰۰ U/kg سه بار در هفته (۶۰۰۰ واحد هفتگی) وجود دارد. در صورتی که بعد از ۲ هفته افزایش در هموگلوبین بیش از 1gr/dl دیده شد یا سطح هموگلوبین به حدی رسید که بیمار نیاز به تزریق خون نداشته باشد، دوز دارو ۲۵ درصد کاهش یابد و مانیتورینگ منظم صورت گیرد. در صورتی که بعد از ۶-۸ هفته از دوز مناسب دارو، افزایش در هموگلوبین یا کاهش نیاز در تجویز خون دیده نشود، دارو قطع شود. در کل توصیه می گردد در این اندیکاسیون: دارو تا زمان کموتراپی بیمار ادامه یابد و بعد از قطع کموتراپی، قطع شود. سطح هدف هموگلوبین بیش از 12mg/dl نشود و از حداقل دوز موثر استفاده گردد.	در آنمی هایی که به دنبال کموتراپی نیستند، استفاده از ESA پیشنهاد نمی شود (مگر در مواردی که بیمار همزمان نارسایی کلیوی دارد و اندیکاسیون دریافت ESA داشته باشد و ریسک پایینی جهت MDS داشته باشد). استفاده از دارو در درمان آنمی در بیماران با انواع بدخیمی های خونی (مانند مالتیپل میلوما، NHL، CLL) باید با احتیاط زیاد و بعد از بررسی کامل بیمار صورت گیرد و در عمده این بیماران استفاده از ESA گزینه مطلوب نیست. همچنین باید ریسک حوادث ترومبوآمبولیک ناشی از دارو هم مد نظر باشد. در صورت نیاز، قبل از شروع دارو ذخایر آهن تکمیل شود.

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
			۳-آنمی ناشی از زیدوودین در بیماران مبتلا به HIV (به شرط سطح سرمی اریتروپویتین اندوژن کمتر و مساوی با 500 milliunits/ml و دوز زیدوودین کمتر و مساوی با ۴۲۰۰ میلی گرم در هفته)			۳- به فرم زیرجلدی و یا وریدی: در صورت وجود اندیکاسیون بعد از ارزیابی کامل بیمار، دارو با دوز ۱۰۰ U/kg سه بار در هفته شروع می شود و دز صورتی که بعد از ۸ هفته میزان هموگلوبین افزایش پیدا نکرد، افزایش دوز به میزان ۵۰ تا ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در فواصل هر ۴ تا ۸ هفته، تا زمان رسیدن هموگلوبین به سطح 12mg/dl. ماکسیمم دوز: 300 units/kg اگر هموگلوبین بیش از 12mg/dl افزایش یابد، درمان موقتاً قطع و زمانی که هموگلوبین به کمتر از 11mg/dl رسید، درمان مجدد با دوز ۲۵٪ کمتر از دوز قبلی ادامه یابد. چنانچه پاسخ درمانی با دوز 300 units/kg برای ۸ هفته دیده نشود، درمان قطع می گردد.	در این اندیکاسیون توصیه می گردد از حداقل دوز موثر برای کفایت سطح هموگلوبین جهت جلوگیری از انفوزیون RBC استفاده گردد. در این سطح هموگلوبین نباید بیش از ۱۲ گرم در دسی لیتر گردد.

شرایط تجویز	دوز و تواتر مصرف دارو	محل تجویز دارو	شرط تجویز		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	کاربرد دارو	نام دارو
			کنترا اندیکاسیون	اندیکاسیون			
	تزریق زیرجلدی، دوز شروع: 300 units/kg/day برای ۱۵ روز (شروع از ۱۰ روز قبل جراحی، روز جراحی و ادامه تا ۴ روز بعد از جراحی) یا دوز 600 units/kg هفتگی برای ۴ دوز (روز ۲۱، روز ۱۴ و روز ۷ قبل از عمل و یک دوز در روز عمل)			۴- کاهش آلونژیک RBC ترانسفیوژن تحت جراحی الکتیو، غیر قلبی، غیر عروقی (با هدف درمان: هموگلوبین قبل از عمل بین ۱۰ تا ۱۳ میلی گرم در دسی لیتر) همراه با پروفیلاکسی برای DVT			

راهنمای تجویز داروی اریتروپویتین در کودکان

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندىكاسيون	كنترا اندىكاسيون			
اریتروپویتین SolutionPrefilled Syringe, Injection Dose: ۱۰۰۰ U/ ml ۱۰۰۰۰ U/ ml ۲۰۰۰ U/ ۰,۴ ml ۲۰۰۰ U/ ml ۲۰۰۰۰ U/ ml ۴۰,۰۰۰ U/ ml ۴۰۰۰ U/ ۰,۳ ml ۴۰۰۰ U/ ۰,۴ ml ۴۰۰۰ U/ ml ۲۰۰۰ U/ ۰,۳ ml ۱۰۰۰۰ U/ ۰,۶ ml ۲۰۰۰۰ U/ ۰,۶ ml ۴۰۰۰۰ U/ ۰,۶ ml ۴۰۰۰ U/ ۰,۵ ml	سرپایی بستری بستری موقت	-هماتولوژیست و انکولوژیست کودکان - فوق تخصص کلیه کودکان (نفرولوزی اطفال) و متخصصین اطفال در صورت نبود فوق تخصص کلیه کودکان در شهر مربوطه	۱-آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه (CKD) در بیماران دیالیزی و غیر دیالیزی	مشابه بالغین	بیمارستان، مطب، کلینیک درمانگاه دیالیز	۱-دوز شروع در نوزادان و افراد ۱۶ سال به پایین: به صورت زیر جلدی و وریدی: 50 واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، سه بار در هفته دوز شروع در بیماران بالای ۱۶ سال: به صورت زیر جلدی و وریدی: 100-50 واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، سه بار در هفته تنظیم دوز مشابه با بالغین	-شروع درمان در هموگلوبین سرمی کمتر از 10gr/dl -کاهش دوز وقتی سطح هموگلوبین بیش از 12gr/dl در سن ۱۶ سال به پایین و سطح هموگلوبین بیش از 11gr/dl در موارد همودیالیزی و بیش از 10gr/dl در موارد غیر همودیالیزی در سن بالای ۱۶

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندىکاسیون	کنترا اندىکاسیون			
			۲-در بیماران بدخیمی که دچار آنمی ناشی از کموتراپی میلوساپرسیو شده اند (مشابه بالغین).			۲-در افراد ۵ سال به بالا: دارو با دوز ۶۰۰ U/kg یک بار در هفته تا زمان اتمام شیمی درمانی شروع می شود و سپس بر اساس پاسخ هموگلوبین تصمیم گرفته می شود. در صورتی که بعد از ۴ هفته از درمان افزایش در هموگلوبین به میزان 1gr/dl دیده نشود و کماکان هموگلوبین زیر ۱۰ بود، امکان افزایش دوز تا ۹۰۰ U/kg سه بار در هفته (۶۰۰۰ واحد هفتگی) وجود دارد. در صورتی که بعد از ۶-۸ هفته از دوز مناسب دارو، افزایش در هموگلوبین یا کاهش نیاز در تجویز خون دیده نشود، دارو قطع شود. در صورتی که بعد از ۲ هفته افزایش در هموگلوبین بیش از 1gr/dl دیده شد یا سطح هموگلوبین به حدی رسید که بیمار نیاز به تزریق خون نداشته باشد، دوز دارو ۲۵ درصد کاهش یابد و مانیتورینگ منظم صورت گیرد . در کل توصیه می گردد: دارو تا زمان کموتراپی بیمار ادامه یابد و بعد از قطع کموتراپی، قطع شود.	در این اندىکاسیون توصیه می گردد از حداقل دوز موثر برای کفایت سطح هموگلوبین جهت جلوگیری از انفوزیون RBC استفاده گردد در این سطح هموگلوبین نباید بیش از ۱۲ گرم در دسی لیتر گردد.

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو :

- ✓ آزمایشات CBC Diff ، Ferritin وضعیت آهن (سطح سرمی آهن، TIBC و TSAT) (میزان اشباع ترانسفرین) قبل از شروع درمان و سپس دوره ای
- ✓ مانیتور هموگلوبین به صورت هفتگی و یا هر ۲ تا ۴ هفته بسته به نظر پزشک معالج و یا به دنبال هر افزایش و یا تغییر دوز
- ✓ مانیتور فشار خون و علایم مشکوک به تشنج از قبیل سردرد های مداوم و اختلال بینایی با توجه به عوارض دارو مبنی بر افزایش فشار خون و کاهش آستانه تشنج
- ✓ بررسی تعداد مطلق رتیکولوسیت ها (Retic count) و سطح ویتامین B12 و فولات، بررسی Occult blood از طریق Stool exam.
- ✓ در موارد وجود بدخیمی، علاوه بر موارد فوق، بیمار باید از نظر هدف درمان بدخیمی، شدت بیماری، علت آنمی، ریسک حوادث ترومبوآمبولیک، و وجود یا عدم وجود انواع بدخیمی های خونی، عملکرد کلیوی، سطح پایه اریتروپویتین، سابقه بیماری خودایمنی ارزیابی شود. ۲.
- ✓ مانیتورینگ های پاسخ به درمان:
- ✓ هدف از درمان دارویی اریتروپویتین در بیماران CKD، اصلاح آنمی و رسیدن هموگلوبین به عدد ۱۰ الی ۱۲ گرم در دسی لیتر است و برای جلوگیری از حوادث ترومبوآمبولیتیک، در صورت افزایش Hb به بیش از ۱۲ گرم بر دسی لیتر گردد تدابیر ذیل اتخاذ گردد:
- ✓ در فاز شروع درمان هر ۲ تا ۴ هفته باید هموگلوبین چک شود و در صورت رسیدن به شرایط پایدار، در فاز نگهدارنده هر یک تا سه ماه یک بار چک می کنیم.
- ✓ در صورت افزایش هموگلوبین بین ۱۳-۱۲ gr/dl توصیه می شود مقدار اریتروپویتین (یا ESA) تا ۲۵٪ کاهش یابد.
- ✓ در صورتی که هموگلوبین به بیش از ۱۳ gr/dl افزایش یابد موقتا اریتروپویتین قطع و در صورت کاهش مجدد هموگلوبین، مجددا با مقدار ۲۵٪ یا ۵۰٪ دوز قبلی شروع و ۲ هفته بعد مجددا هموگلوبین چک گردد .
- ✓ در صورت افزایش هموگلوبین به بیش از ۱ gr/dl در طی یک ماه توصیه می شود مقدار ESA ۲۵٪ کاهش یابد.
- ✓ در صورت افزایش هموگلوبین به بیش از ۱ gr/dl در طی ۲ هفته توصیه می شود مقدار ESA ۲۵٪ و یا بیشتر کاهش یابد.

² in patients with chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, or a history of autoimmune disease, direct antiglobulin testing (eg, Coombs test) may be necessary (ASCO/ASH [Bohlius 2019]).

✓ در صورت پاسخ ناکافی و یا عدم پاسخ در طول ۱۲ ماه با وجود درمان با دوز مناسب و مصرف صحیح، نیاز به بررسی علل مختلف دارد و افزایش بیشتر دوز باعث بهبود پاسخ به درمان نمی شود و صرفاً عوارض دارو افزایش می یابد.

• توصیه ها:

- ✓ دارو به دو صورت وریدی و زیرجلدی تزریق می شود.
- ✓ دارو قابلیت تزریق داخل صفاقی را در افرادی که دیالیز صفاقی می شوند هم دارد.
- ✓ از تکان دادن شدید فرآورده قبل از مصرف خودداری گردد.
- ✓ دوز مورد نیاز در روش زیرجلدی ۳۰ درصد کمتر از تزریق وریدی و نیمه عمر دارو در فرم زیر جلدی بیشتر از فرم وریدی است.
- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.