



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی اینوتوزومب

اوزوگالمه سین

مهر ۱۴۰۵

تدوین و تایید نهایی:

دکتر موسوی دبیر **بورده** **رشته فوق تخصصی خون و سرطان بالغین**

دکتر ابوالقاسمی دبیر **بورده** **رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان**

دکتر محمد فرانش **فوق تخصص خون و سرطان کودکان**

دکتر سلام زاده دبیر **بورده** **تخصصی داروسازی بالینی**

دکتر ماریا توکلی اردکانی، متخصص داروسازی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظر:

دکتر سید سجاد رضوی **عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان**

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو
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																																												
اینوتوزومب اوزوگامایسین INOTUZUMAB OZOGAMICIN (IO) 0.9 میلی گرم	سرپایی و بیمارستان- لوکمی لنفوسیتی حاد Acute Lymphocytic Leukemia	فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان (هماتولوژی انکولوژی بزرگسالان)	حساسیت به INOTUZUMAB OZOGAMICIN یا هر یک از اجزای تشکیل دهنده دارو (برخی محصولات حاوی پلی سوربات ۸۰ هستند که میزان واکنش های حساسیتی تاخیری را افزایش میدهد)	(اینوتوزومب اوزوگامایسین) از هم‌جوشی یک آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن CD22 و یک داروی سایتوتوکسیک تشکیل شده و در درمان بزرگسالان و اطفال بالای یکسال مبتلا به لوکمی لنفوسیتی حاد (ALL) عودکرده (relapsed) یا مقاوم به درمان (refractory) با پیش‌ساز B cell کاربرد دارد.	<table><tr><td></td><td>روز ۱</td><td>روز ۸</td><td>روز ۱۵</td></tr><tr><td colspan="4">رژیم دوزینگ برای سیکل اول همه‌ی بیماران</td></tr><tr><td>دوز</td><td>mg/m^۲ ۰/۸</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td></tr><tr><td>طول سایکل- تعداد ویال/سایکل</td><td colspan="3">۲۱ روز، ممکن است جهت رسیدن به CR یا CRi و یا جهت بهبود از سمیت آن تا چهار هفته طول بکشد- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)</td></tr><tr><td colspan="4">رژیم دوزینگ برای سایکل‌های بعدی، وابسته به پاسخ به درمان</td></tr><tr><td colspan="4">الف. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) رسیده‌اند</td></tr><tr><td>دوز</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td></tr><tr><td>طول سایکل</td><td colspan="3">۲۸ روز- متوسط ۳ ویال (بر حسب BSA)</td></tr><tr><td colspan="4">ب. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) نرسیده‌اند</td></tr><tr><td>دوز</td><td>mg/m^۲ ۰/۸</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td><td>mg/m^۲ ۰/۵</td></tr><tr><td>طول سایکل</td><td colspan="3">۲۸ روز- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)</td></tr></table>		روز ۱	روز ۸	روز ۱۵	رژیم دوزینگ برای سیکل اول همه‌ی بیماران				دوز	mg/m ^۲ ۰/۸	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵	طول سایکل- تعداد ویال/سایکل	۲۱ روز، ممکن است جهت رسیدن به CR یا CRi و یا جهت بهبود از سمیت آن تا چهار هفته طول بکشد- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)			رژیم دوزینگ برای سایکل‌های بعدی، وابسته به پاسخ به درمان				الف. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) رسیده‌اند				دوز	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵	طول سایکل	۲۸ روز- متوسط ۳ ویال (بر حسب BSA)			ب. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) نرسیده‌اند				دوز	mg/m ^۲ ۰/۸	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵	طول سایکل	۲۸ روز- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)			قبل از دریافت هر دوز بیماران بایستی با یک کورتیکواستروئید(متیل پردنیزولون)، تب‌بر (استامینوفن) و آنتی‌هیستامین(دیفن‌هیدرامین) pre-medicate شوند. انفوزیون وریدی بایستی طی مدت حداقل یک ساعت (با سرعت 50 ml/hour) انجام شود. (اینوتوزومب اوزوگامایسین) یک داروی hazardous محسوب می‌شود. محتویات هر ویال باید با ۴ سی‌سی آب استریل به آرامی و با حرکات دورانی حل و سپس با سدیم کلراید ۰/۹٪ رقیق شود (تکان ندهید). برای دوزهای بیشتر یا مساوی و کمتر از ۰/۵mg به ترتیب از bag انفوزیون (حجم نهایی ۵۰ سی‌سی) و سرنگ انفوزیون (حجم ۲ تا ۵۰ سی‌سی) استفاده شود. در تمام مدت نگهداری، آماده‌سازی و تزریق به دور از نور و یخ‌زدگی باشد. (اینوتوزومب اوزوگامایسین) هیچ ماده preservative و محافظ ضد میکروبی ندارد. شرایط نگهداری و پایداری: ویال‌های باز نشده در یخچال (۲ تا ۸ درجه) نگهداری شود. پس از بازسازی (حل کردن ویال با ۴ سی‌سی آب استریل)، محلول یا بلافاصله استفاده
	روز ۱	روز ۸	روز ۱۵																																															
رژیم دوزینگ برای سیکل اول همه‌ی بیماران																																																		
دوز	mg/m ^۲ ۰/۸	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵																																															
طول سایکل- تعداد ویال/سایکل	۲۱ روز، ممکن است جهت رسیدن به CR یا CRi و یا جهت بهبود از سمیت آن تا چهار هفته طول بکشد- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)																																																	
رژیم دوزینگ برای سایکل‌های بعدی، وابسته به پاسخ به درمان																																																		
الف. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) رسیده‌اند																																																		
دوز	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵																																															
طول سایکل	۲۸ روز- متوسط ۳ ویال (بر حسب BSA)																																																	
ب. بیمارانی که به رمیشن کامل (CR) یا رمیشن کامل با ریکاوری ناکامل تعداد سلول‌های خونی (CRi) نرسیده‌اند																																																		
دوز	mg/m ^۲ ۰/۸	mg/m ^۲ ۰/۵	mg/m ^۲ ۰/۵																																															
طول سایکل	۲۸ روز- متوسط ۴ ویال (بر حسب BSA)																																																	

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
						شود یا حداکثر ۴ ساعت در یخچال نگهداری شود. پس از رقیق سازی (اضافه کردن به نرمال سالین)، محلول یا بلافاصله استفاده شود یا حداکثر ۶ ساعت در دمای اتاق (۲۰ تا ۲۵ درجه) یا یخچال (۲ تا ۸ درجه) نگهداری شود. اگر محلول رقیق شده در یخچال نگهداری شده، پیش از تزریق حدود ۱ ساعت در دمای اتاق قرار گیرد تا به دمای محیط برسد. حداکثر زمان مجاز از لحظه بازسازی (آغاز انحلال) تا پایان انفوزیون ۸ ساعت است، با این شرط که فاصله بین بازسازی و رقیق سازی حداکثر ۴ ساعت باشد. حداکثر تعداد سیکل های درمان در بیمارانی که کاندیدای پیوند هستند ۲ سیکل و در افرادی که امکان پیوند ندارند، ۶ سیکل است. با داروهای دیگر مخلوط یا تجویز نکنید. پس از تزریق، ست تزریق را با نرمال سالین بشویید تا از تجویز کامل دوز اطمینان حاصل شود.

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

۱. در کلیه ی بیماران بایستی تست های عملکرد کبدی شامل سطح AST، ALT، بیلی روبین توتال و آلکالین فسفاتاز قبل و بعد از دریافت هر دوز (اینوتوزومب اوزوگامایسین) انجام شود. افزایش سطح هر یک از این موارد می تواند به کاهش دوز، قطع موقت یا دائمی درمان با منجر شود. برای بیمارانی که تحت پیوند سلول های خونساز (HSCT) قرار می گیرند، آزمایش های عملکرد کبد را حداقل هفتگی در طول ماه اول پس از HSCT و سپس با فواصل کمتر، طبق روال پزشکی استاندارد، کنترل کنید.

۲. آزمایش شمارش تعداد سلول‌های خونی (CBC)، باید پیش از دریافت هر دوز INOTUZUMAB OZOGAMICIN انجام شود. همچنین بایستی بیمار به لحاظ ظهور علائمی مانند تب، عفونت و خونریزی، تحت نظارت دقیق قرار گیرد.
 ۳. به مدت یک ساعت پس از تزریق هر دوز باید بیمار را به لحاظ بروز واکنش‌های ناشی از تزریق مانند تب و لرز، راش، مشکلات تنفسی مانیتور کرد.
 ۴. قبل از شروع درمان، پس از شروع هر دارویی که QTc را طولانی می‌کند و به صورت دوره‌ای طبق دستورالعمل بالینی در طول درمان، الکترولیت‌ها را چک و از بیمار ECG بگیرد.
 ۵. سطح آمیلاز و لیپاز بایستی در بیماران مورد نظارت قرار گیرد.
 ۶. بیمار بایستی پیش از تجویز دارو به لحاظ مثبت بودن CD22 بررسی شود.
 ۷. برای بیمارانی که در جریان خون محیطی لنفوبلاست دارند، پیش از تجویز دوز اول، برای کاهش تعداد بلاست به ۱۰۰۰۰ عدد و کمتر در هر میلی‌تر مکعب، ترکیب دارویی هیدروکسی‌اوره، استروئید و/یا وین کریستین توصیه می‌شود.
۱. توصیه‌ها :
۱. زنانی که در سن باروری هستند باید پیش از شروع درمان با (اینوتوزومب اوزوگامایسین)، به استفاده از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری در طول و حداقل ۸ ماه پس از دریافت آخرین دوز درمان توصیه شوند. همسران مردانی که تحت درمان با (اینوتوزومب اوزوگامایسین) هستند نیز در طول دوره‌ی درمان و تا ۵ ماه پس از دریافت آخرین دوز باید از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنند. زنان باردار باید از جهت احتمال بروز خطر برای جنین تحت بررسی قرار گیرند.
 ۲. باید به زنانی که شیردهی انجام می‌دهند توصیه کرد در طول زمان درمان و حداقل دو ماه پس از آخرین دوز، از شیر دادن به نوزاد خودداری کنند.
 ۳. مصرف همزمان واکسن‌های زنده (Live Vaccines) در طول درمان با اینوتوزومب اوزوگامایسین مطلقاً ممنوع است، زیرا این دارو ممکن است اثر درمانی واکسن را کاهش داده و خطر عفونت ناشی از واکسن را افزایش دهد. واکسن‌های غیرزنده (Non-Live) نیز در صورت امکان حداقل دو هفته قبل از شروع درمان تزریق شوند؛ در صورت تزریق این واکسن‌ها در کمتر از ۱۴ روز قبل از شروع درمان یا در حین درمان، باید حداقل سه ماه پس از اتمام درمان مجدداً تزریق گردند. واکسن آنفولانزا نیز حداقل دو هفته قبل از شروع درمان تزریق شود و در صورت تزریق در فاصله کمتر از دو هفته قبل یا در حین درمان، حداقل سه ماه پس از قطع درمان (در صورت بازگشت توان ایمنی) مجدداً تزریق گردد.

۴. سمیت کبدی، از جمله VOD کشنده و تهدیدکننده زندگی، در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) عودکرده یا مقاوم به درمان که INOTUZUMAB OZOGAMICIN دریافت کرده‌اند، دیده شده است. خطر VOD در بیمارانی که پس از درمان INOTUZUMAB OZOGAMICIN تحت پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان قرار گرفتند، بیشتر است. استفاده از رژیم‌های آماده‌سازی (conditioning) HSCT حاوی ۲ عامل آلکیله‌کننده و آخرین سطح بیلی‌روبین کل بزرگ‌تر / مساوی بالاترین حد نرمال (ULN) قبل از HSCT به طور قابل توجهی با افزایش خطر VOD مرتبط است. سایر عوامل خطر VOD در بیماران تحت درمان با INOTUZUMAB OZOGAMICIN شامل بیماری کبدی مداوم یا قبلی، HSCT قبلی، افزایش سن، خطوط salvage متعدد و تعداد بیشتر سیکل‌های درمان INOTUZUMAB OZOGAMICIN بود. افزایش آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین ممکن است نیاز به قطع دوز، کاهش دوز یا قطع دائمی INOTUZUMAB OZOGAMICIN داشته باشد. در صورت بروز VOD با هر شدتی، درمان را به طور دائم قطع کنید. در صورت بروز VOD شدید، طبق روال پزشکی استاندارد درمان کنید.
۵. تعدیل دوز، قطع موقت یا دائمی درمان در صورت بروز سمیت‌های خونی و غیر خونی توصیه می‌شود.
۶. اینوتوزوماب اوزوگامیسین در بیمارانی که سابقه یا استعداد طولانی شدن فاصله QTc دارند، بیمارانی که داروهایی مصرف می‌کنند که باعث طولانی شدن فاصله QT می‌شوند، و/یا در بیمارانی که اختلالات الکترولیتی دارند، با احتیاط مصرف شود.

جدول ۱: تعدیل دوز اینوتوزومب اوزوگامیسین برای سمیت‌های هماتولوژیک

کرایتريا	راهنمای تعدیل دوز (اینوتوزومب اوزوگامیسین)
اگر پیش از شروع درمان با INOTUZUMAB OZOGAMICIN، تعداد مطلق نوتروفیل (ANC) بیشتر یا مساوی $\geq 1,000/\text{mm}^3$ باشد.	اگر ANC کاهش یابد، سیکل بعدی درمان را تا زمان بهبود ANC به $\geq 1,000/\text{mm}^3$ موقتاً متوقف کنید. اگر ANC پایین بیش از ۲۸ روز ادامه یابد و مشکوک به ارتباط با INOTUZUMAB OZOGAMICIN باشد، مصرف INOTUZUMAB OZOGAMICIN را قطع کنید.
اگر پیش از شروع درمان با INOTUZUMAB OZOGAMICIN، تعداد پلاکت $\geq 50,000/\text{mm}^3$ باشد.	اگر تعداد پلاکت کاهش پیدا کرد، سیکل بعدی درمان را تا زمانی که تعداد پلاکت‌ها به $\geq 50,000/\text{mm}^3$ افزایش پیدا نکرد، درمان را موقتاً متوقف کنید. اگر ترومبوسایتوپنی به مدت بیش از ۲۸ روز ادامه پیدا کرد، درمان با (اینوتوزومب اوزوگامیسین) را قطع کنید.

اگر تعداد مطلق نوتروفیل یا پلاکت کاهش پیدا کرد، درمان را موقتاً قطع کنید تا زمانی که یکی از موارد زیر اتفاق بیفتد:	اگر پیش از شروع درمان با INOTUZUMAB یا OZOGAMICIN، تعداد مطلق نوتروفیل ANC کمتر از $1,000/mm^3$ و/یا تعداد پلاکت کمتر $50,000/mm^3$ باشد.
- ANC و تعداد پلاکت دست کم به میزان پیش از درمان باز گردد، یا	
- ANC به بیشتر یا مساوی $1,000/mm^3$ و تعداد پلاکت به بیشترین مساوی از $50,000/mm^3$ افزایش پیدا کند، یا	
- بیماری فرد بر اساس آخرین بررسی مغز استخوان، stable یا بهبود یافته تلقی شود و کاهش تعداد پلاکت و ANC ثانویه به وضعیت بیماری باشد (نه عارضه‌ی درمان با (اینوتوزومب اوزوگامایسین)).	

ANC=absolute neutrophil count.

جدول ۲: تعدیل دوز اینوتوزومب اوزوگامایسین برای سمیت‌های غیر هماتولوژیک

راهنمای تعدیل دوز (اینوتوزومب اوزوگامایسین)	کرایتریای برای سمیت غیرخونی
ممکن است نیاز به قطع دوز، کاهش دوز یا قطع دائمی دارو باشد.	خونریزی
بایستی درمان با (اینوتوزومب اوزوگامایسین) برای همیشه قطع شود.	VOD یا هر نوع مسمویت شدید کبدی
درمان با اینوتوزومب اوزوگامایسین تا زمانی که توتال بیلی‌روبین کمتر یا مساوی $1,5$ برابر حداکثر سطح طبیعی و سطح AST و ALT به کمتر یا مساوی $2,5$ برابر حداکثر میزان نرمال پیش از دوز بعدی بهبود پیدا نکرد، قطع شود، مگر اینکه غیر طبیعی بودن LFT، ثانویه به سندروم گیلبرت یا همولیز تشخیص داده شود. بایستی درمان با اینوتوزومب اوزوگامایسین در صورتی که توتال بیلی‌روبین به کمتر یا مساوی $1,5$ برابر حداکثر سطح طبیعی و سطح AST و ALT به کمتر یا مساوی $2,5$ برابر حداکثر میزان نرمال بهبود پیدا نکند، برای همیشه قطع شود.	مقدار توتال بیلی‌روبین بیش از $1,5$ برابر حداکثر سطح طبیعی (ULN) و مقادیر ترنس‌آزهای کبدی (ALT و AST) بیشتر از $2,5$ برابر حداکثر میزان نرمال
ممکن است نیاز به قطع دوز، کاهش دوز یا قطع دائمی دارو باشد.	عفونت (شدید)
در صورت بروز، انفوزیون را قطع کرده و مداخلات استاندارد را برای مدیریت واکنش صورت دهید. متناسب با شدت واکنش وابسته به انفوزیون، تصمیم‌گیری لازم را جهت متوقف کردن انفوزیون یا تجویز استروئید و آنتی‌هیستامین انجام دهید. در صورت بروز هر نوع واکنش تهدیدکننده‌ی حیات، درمان به طور کامل قطع گردد.	واکنش‌های وابسته به انفوزیون

مسمومیت غیر هماتولوژیک با درجه‌ی شدت (گرید) ۲ یا بیشتر	توقف موقت درمان تا زمانی که عارضه به گرید ۱ یا وضعیت پیش از درمان بهبود یابد.
--	---

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD=veno-occlusive disease

جدول ۳: راهنمای تعدیل دوز اینوتوزومب اوزوگامایسین بر اساس طول مدت توقف دوز به دلیل مسمومیت غیر هماتولوژیک

طول مدت توقف دوز به دلیل مسمومیت	راهنمای تعدیل دوز
کمتر از ۷ روز در طول یک سیکل	دوز بعدی به تعویق انداخته شود (حداقل فاصله‌ی زمانی بین دو دوز ۶ روز باشد).
بیشتر یا مساوی هفت روز	از تجویز دوز بعدی در همان سیکل صرف نظر کنید.
بیشتر یا مساوی ۱۴ روز	زمانی که بهبودی کامل (بر اساس کرایتریای جدول ۲) حاصل شد، دوز کلی را در سیکل بعدی به میزان ۲۵٪ کاهش دهید. چنانچه این راهکار کفایت نکرد، تعداد دوزهای دارو را در سیکل‌های بعدی به دو دوز کاهش دهید. اگر هر دو راهکار (ابتدا کاهش ۲۵ درصدی دوز و بعد تجویز دو دوز در سیکل بعد، مسمومیت را کنترل نکرد، درمان با اینوتوزومب اوزوگامایسین را به طور کامل قطع کنید
بیشتر از ۲۸ روز	قطع دائمی درمان را در نظر بگیرید

۲. منابع:

1. INOTUZUMAB OZOGAMICIN (injection, USP). Prescribing information. Pfizer, 2024.
<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=9503>
2. www.uptodate.com
3. NCCN guideline V.3.2026