

## مرکز ثبت و بررسی عوارض نا خواسته داروها (ADR)

بیمار آقای ۷۸ ساله با سابقه بیماری مولتیپل میلوم و آرتریت روماتوئید در تاریخ ۹۳/۶/۱ آمپول **VELCADE® (bortezomib)** با دوز ۲/۵ میلی گرم را به صورت وریدی دریافت نموده است.

عارضه دارویی مشاهده شده: سرکوب شدید مغز استخوان بطور غیر قابل قبول که در طول زمان بهبود یافته و نوروپاتی شدید محیطی که حرکت و کارهای شخصی بیمار را مختل کرده است.

سایر داروهای مورد مصرف بیمار در زمان ایجاد عارضه:

امپول دگزامتازون، قرص سلژیلین، قرص کلونازپام

بحث:

موارد و مقدار مصرف

درمان مالتیپل میلوما در بیمارانی که علی‌رغم یک دوره درمان قبلی همچنان بیماری آنها پیشرفت می‌کند.

بزرگسالان  $2 \text{ mg/m}^2$ ، ۱،۳ به صورت بولوس وریدی دو بار در هفته برای دو هفته (روزهای ۱، ۴، ۸ و ۱۱) تجویز شده و سپس یک دوره ۱۰ روزه (روزهای ۱۲ تا ۲۱) استراحت درمانی داده می‌شود. مجموعه این سه هفته یک سیکل درمانی محسوب می‌شود. در مواردی که بیش از ۸ سیکل درمانی مورد نیاز است، دارو به صورت هفتگی برای ۴ هفته (روزهای ۱، ۸، ۱۵ و ۲۲) تجویز شده و سپس یک دوره ۱۳ روزه (روزهای ۲۳ تا ۳۵) استراحت درمانی داده می‌شود. دوزهای پشت سر هم دارو با فاصله حداقل ۷۲ ساعت از هم تجویز شوند.

تنظیم دوز: در صورت بروز سمیت غیر خونی درجه ۳ یا خونی درجه ۴ (به جز نوروپاتی) دارو را متوقف کنید. زمانی که عوارض دارو برطرف شد، با مقادیر ۲۵٪ کمتر دارو را شروع کنید. در صورت بروز دردهای نوروپاتی یا نوروپاتی محیطی طبق جدول زیر دوز دارو را تنظیم کنید:

شدت نوروپاتی	دوز
درجه یک (پارستزی، کاهش رفلکس $R+4$ ؛ها یا هر دو، بدون درد یا کاهش عملکرد)	عدم تغییر
درجه یک با درد یا درجه دو (اختلال در عملکرد به جز فعالیت $R+4$ های روز مره)	دوز را به $1 \text{ mg/m}^2$ کاهش دهید.
درجه دو با درد یا درجه سه (اختلال در انجام فعالیت $R+4$ ؛های روزمره)	دارو را تا برطرف شدن عوارض متوقف کرده و سپس به میزان $0.7 \text{ mg/m}^2$ ، هفتگی شروع کنید.
درجه چهار (آسیب دائم عملکرد حسی که باعث اختلال در عملکرد شود)	دارو را متوقف کنید.

موارد منع مصرف و احتیاط:

موارد منع مصرف: حساسیت به دارو، boron، مانتیول یا دیگر ترکیبات فرمولاسیون.

موارد احتیاط: دارو می تواند باعث نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی شدید می شود. احتمال این عارضه در پلاکت کمتر از ۷۵۰۰۰ افزایش می یابد، در صورت پلاکت کمتر از ۲۵۰۰۰ دارو متوقف شود. خونریزی (گوارشی و مغزی) به دلیل پلاکت پایین گزارش شده است. دارو همچنین باعث افت فشارخون می شود؛ در بیماران با سابقه دهیدراتاسیون، سابقه سنکوپ، با احتیاط به کار می رود. دارو باعث بدتر شدن نارسایی قلبی می شود، در این گروه از بیماران نیز با احتیاط به کار رود. طولانی شدن فاصله QT نیز به دنبال مصرف دارو گزارش شده است.

فعال شدن مجدد هرپس (زونا و آبله مرغان) به دنبال مصرف دارو گزارش شده است، به صورت پروفیلاکسی از داروهای ضد ویروس استفاده شود.

**دارو باعث ایجاد نوروپاتی محیطی (اغلب حسی ولی گاهی حسی - حرکتی) می شود.**

مصرف قبلی یا همزمان داروهای نورو توکسیک باعث تشدید این عارضه می شود.

اختلالات ریوی شامل پنومونیت، پنومونی بینایی، انفیلتراسیون ریوی و سندرم لکوانسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر (RPL) به ندرت به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است. علائم این سندرم شامل کانفیوژن، سردرد، افزایش فشارخون، لتارژی، تشنج، کوری یا دیگر تغییرات بینایی و اختلالات نورولوژیک می باشد. در صورت بروز این سندرم مصرف دارو قطع شود.

سندرم لیزتومور به دنبال مصرف دارو گزارش شده است. مواردی از افت یا افزایش قندخون در بیمارانی که داروهای کاهنده قندخون دریافت می کنند، گزارش شده است. تنظیم دوز داروها در این مورد لازم است.

در بیماران با نارسایی کبدی یا کلیوی با احتیاط تجویز شود.

عوارض جانبی:

اعصاب مرکزی: اضطراب، ضعف، سرگیجه، دیس استزی، تب، سردرد، بی خوابی، پارستزی، نوروپاتی محیطی، لرز.

قلبی - عروقی: ادم، افت فشارخون.

چشم، گوش، حلق و بینی: تاری دید.

دستگاه گوارش: دردهای شکمی، یبوست، کاهش اشتها، اسهال، سوءهاضمه، تغییر طعم دهان، تهوع، استفراغ.

خونی: آنمی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی.

عضلانی - اسکلتی: آرترالژی، درد کمر، دردهای استخوانی، کرامپ های عضلانی، میالژی.

تنفسی: سرفه، تنگی نفس، پنومونی، عفونت های دستگاه تنفس فوقانی.

یبوست: راش، خارش.

سایر عوارض: دهیدراتاسیون، زونا، پیرکسی.

تداخل دارویی:

مصرف همزمان با سایر داروهای کاهنده فشارخون باعث افت فشارخون می‌شود.

مصرف همزمان با مهارکننده‌ها یا القاءکننده‌های آنزیم CYP 4A3 باعث افزایش عوارض یا کاهش اثربخشی دارو می‌شود.

مصرف همزمان با داروهای خوراکی ضد دیابت باعث افت یا افزایش قندخون می‌شود.

**داروهای ایجادکننده نوروپاتی محیطی مانند آمیودارون، ضد ویروس‌ها، ایزونیازید، نیتروفورانتوئین، استاتین‌ها در مصرف همزمان با این دارو باعث تشدید نوروپاتی می‌شوند.**

مکانیسم اثر:

اثر ضد نئوپلاسم: دارو با مهار S 26 پروتئوزوم باعث اختلال در مکانیسم‌های هموستاتیک داخل سلولی می‌شود. این پروتئوزوم باعث تنظیم سطح پروتئین‌های مشخصی شده که منجر به آپیتوز و مرگ سلولی می‌شوند.

فارماکوکینتیک:

پخش: دارو به میزان ۸۳٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود.

متابولیسم: دارو در کبد توسط سیتوکروم P 450 متابولیزه می‌شود.

دفع: نیمه عمر دارو در بدن ۹ تا ۱۵ ساعت است.

اشکال دارویی:

mg3,5Injection, Powder, Lyophilized :

اطلاعات دیگر:

طبقه‌بندی فارماکولوژیک: مهارکننده پروتئوزوم

طبقه‌بندی درمانی: ضد نئوپلاسم

طبقه‌بندی مصرف در بارداری: D

نام‌های تجاری Velcade :

ملاحظات اختصاصی

۱- تهیه دارو با احتیاط و تحت شرایط استریل انجام گیرد. برای جلوگیری از تماس پوستی از دستکش استفاده شود.

۲- ویال حاوی دارو با ۳/۵ میلی لیتر نرمال سالین رقیق شده و در عرض ۸ ساعت از تهیه به صورت بولوس وریدی تجویز شود.

۳- علائم نوروپاتی مانند احساس سوزش، هایپراستزی، هایپواستزی، پارستزی و دردهای نوروپاتیک را مانیتور کنید.

۴- بیمارانی که علائم جدید یا پیشرونده نوروپاتی را پیدا می کنند، نیاز به تغییر دوز بورتزومیب دارند.

۵- به دلیل ایجاد تهوع، استفراغ، اسهال و یبوست به دنبال تجویز دارو، بیماران ممکن است، نیاز به داروی ضد استفراغ، ضد اسهال یا هر دو داشته باشند.

۶- جهت پیشگیری از دهیدراتاسیون جایگزینی مایع و الکترولیتها صورت گیرد.

۷- در بیماران با نارسایی کبدی یا کلیوی، عوارض دارو را به دقت مانیتور کنید.

۸- جهت کنترل افت فشارخون وضعیتی ناشی از دارو، دوز داروهای ضد فشارخون را تنظیم کرده و از مایعات و در صورت لزوم مینرالوکورتیکوئیدها استفاده کنید.

۹- به دلیل بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو، CBC و تعداد پلاکت بیمار را در طی درمان به خصوص در روز یازدهم مانیتور کنید.

۱۰- داروی رقیق شده تا ۳ ساعت در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی گراد قابل نگهداری است، کل زمان نگهداری داروی رقیق شده در شرایط عادی نباید از ۸ ساعت تجاوز کند.

۱۱- ویالهای رقیق نشده دارو در دمای اتاق و دور از نور نگهداری شوند.

نکات قابل توصیه به بیمار

۱- علائم جدید یا پیشرونده نوروپاتی را گزارش کنید.

۲- خانمها در طی مصرف دارو از روشهای پیشگیری از بارداری استفاده کرد و از شیردهی به نوزاد خودداری کنند.

۳- به بیمار آموزش دهید که از دهیدراتاسیون پرهیز کرده و علائم سرگیجه، سبکی سر را گزارش دهد.

۴- به دلیل ایجاد احساس خستگی، سرگیجه، غش کردن، سبکی سر، دوبینی یا تاری دید، طی مصرف دارو احتیاطات کافی به عمل آید.

مصرف در شیردهی: ترشح دارو در شیر مشخص نیست. ضمن مصرف دارو، شیردهی صورت نگیرد.

مصرف در بارداری: ایمنی و اثربخشی دارو اثبات نشده است. بهتر است ضمن مصرف دارو، بارداری صورت نگیرد.

اثر بر آزمایشهای تشخیصی

دارو باعث کاهش هموگلوبین، نوتروفیل و پلاکتها می شود.