



«قسمت سوم»

داروهای تایید شده توسط FDA در سال ۲۰۱۲

دکتر لیلا صفاییان، نیلوفر رفیع نظری، حسین منتظری
گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

بار در روز به مدت ۷ روز متوالی طی ۲۸ روز می‌باشد. در صورت سمیت اصلاح مقدار مصرف ضروری است.

□ هشدارها و احتیاطها

■ به دلیل احتمال تضعیف مغز استخوان و در نتیجه ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و آنمی شدید و کشنده کنترل منظم پارامترهای خونی باید انجام گیرد.

■ احتمال ترومبوسیتوپنی شدید و افزایش خطر خونریزی، خونریزی مغزی کشنده و شدید و خونریزی گوارشی شدید وجود دارد.

■ احتمال هیپرگلیسمی و عدم تحمل گلوکز وجود دارد.

■ این دارو می‌تواند موجب سمیت جنینی کشنده و آسیب به جنین شود. به زنان باید توصیه شود که از بارداری جلوگیری کنند.

■ Omacetaxine mepesuccinate (Synribo®)

این داروی تزریقی در ۲۶ اکتبر ۲۰۱۲ برای درمان افراد بالغ مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن که نسبت به دو یا چند مهارکننده تیروزین کیناز مقاوم شده‌اند یا قادر به تحمل آن‌ها نیستند، مورد تأیید گرفت. این کاربرد براساس میزان پاسخ به دارو است. هیچ کارآزمایی که نشان‌دهنده بهبودی علائم بیماری یا افزایش شانس زنده ماندن با این دارو باشد، در دسترس نیستند.

□ مقدار و نحوه مصرف

مقدار مصرف اولیه دارو $1/25\text{mg}/\text{m}^2$ به صورت تزریق زیر جلدی دو بار در روز به مدت ۱۴ روز متوالی طی ۲۸ روز است. دوز نگهدارنده، تجویز $1/25\text{mg}/\text{m}^2$ به صورت تزریق زیر جلدی دو

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی (با فراوانی ۲۰ درصد) عبارتند از: ترومبوسیتوپنی، آنمی، نوتروپنی، اسهال، تهوع، خستگی، ضعف، واکنش در محل تزریق تب و عفونت.

■ Tofacitinib (Xeljanz®)

این دارو در ۶ نوامبر برای درمان افراد بالغ مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید که به متوترکسات پاسخ لازم را نمی‌دهند یا قادر به تحمل آن نیستند، به تصویب رسید. توفاسیتینیب یک مهارکننده آنزیم Janus kinase 3 (JAK3) است، بدین معنی که در مسیرهای سیگنالی JAK-STAT که اطلاعات خارج سلولی را به هسته سلول منتقل می‌کنند، مداخله کرده و بر رونویسی DNA اثر می‌گذارد.

□ مقدار و نحوه مصرف

به صورت یک قرص دو بار در روز تجویز می‌گردد.

□ هشدارها و احتیاطها

■ خطر ابتلا به عفونت‌های جدی از جمله عفونت‌های فرصت‌طلب، سل، سرطان و لنفوما افزایش می‌یابد.

■ احتمال افزایش کلسترول، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و کاهش گلبول‌های خونی وجود دارد.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین واکنش‌های جانبی عبارتند از: عفونت‌های مسیر تنفسی فوقانی، سردرد، اسهال و التهاب در حلق و بینی.

■ Cabozantinib (Cometriq®)

این دارو یک مهارکننده کیناز است که در ۲۹ نوامبر ۲۰۱۲ برای درمان سرطان تیروئید مدولاری متاستاتیک پیشرونده مورد تأیید قرار گرفت.

□ مقدار و نحوه مصرف

مقدار مصرف پیشنهادی ۱۴۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و یک بار در روز است. به بیمار باید تذکر داده شود که حداقل ۲ ساعت قبل از مصرف دارو و ۱ ساعت بعد از مصرف آن، غذا نخورد.

□ هشدارها و احتیاطها

■ در شرایط سکنه قلبی و مغزی یا دیگر وقایع مهم ترومبوآمبولی شریانی، مصرف دارو باید قطع شود.

■ در صورت وقوع جراحی، بحران فشارخون نکرروز استخوان فک، پروتئینوری، سندروم نفروتیک و سندروم لکوانسفالوپاتی مصرف دارو باید قطع شود.

■ این دارو می‌تواند باعث سمیت جنینی و آسیب به جنین شود.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین واکنش‌های جانبی گزارش شده (بیش از ۲۵ درصد) عبارتند از: اسهال، التهاب زبان، کاهش وزن، کاهش اشتها، تهوع، خستگی، درد در ناحیه دهان، تغییرات رنگ مو، اختلال چشایی، افزایش فشارخون، درد شکمی و یبوست. شایع‌ترین تغییرات در آزمون‌های آزمایشگاهی (بیش از ۲۵ درصد) عبارتند از: افزایش AST و ALT، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها، افزایش آلکالن فسفاتاز، هیپوکالمی نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، هیپوفسفاتمی و افزایش بیلی‌روبین خون.

دستگاه گوارش، در بیمارانی که قرار است جراحی شوند، موقتاً مصرف دارو باید قطع شود.

■ این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود.

■ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی غیرهماتولوژیک (بیش از ۲۰ درصد) عبارتند از: ازدیاد فشارخون، بثورات پوستی، درد شکمی، خستگی، سر درد، خشکی پوست، یبوست، درد مفاصل، تهوع و تب. عوارض جانبی هماتولوژیک شامل ترومبوسیتوپنی نوتروپنی، آنمی، لنفوپنی و لکوپنی می‌باشند.

■ تداخل‌های دارویی

در صورت تجویز هم‌زمان مهارکننده‌های قوی CYP3A، دوز پوناتینیب باید کاهش یابد.

■ Raxibacumab

این دارو در ۱۴ دسامبر برای درمان سیاه‌زخم استنشاقی که در اثر تنفس اسپورهای باکتری باسیلوس آنتراسیس ایجاد می‌گردد، تأیید شد که باید همراه با آنتی‌بیوتیک مناسب به کار رود. هم‌چنین برای پیشگیری از سیاه‌زخم استنشاقی هنگامی که سایر درمان‌های جایگزین موجود نبوده یا مناسب نباشند، به کار می‌رود. محدودیت‌هایی برای کاربرد راکسیباکوماب وجود دارد از جمله این‌که مؤثر بودن آن فقط براساس اثربخشی در مدل‌های حیوانی سیاه‌زخم استنشاقی است. هیچ مطالعه‌ای در اطفال کمتر از ۱۶ سال صورت نگرفته است. این دارو از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند و در جلوگیری یا درمان مننژیت مؤثر نیست. راکسیباکوماب باید همراه با داروی ضد باکتری مناسب به کار رود.

■ Ponatinib (Iclusig®)

این دارو یک مهارکننده کیناز است که در ۱۴ دسامبر ۲۰۱۲ برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن و نیز مبتلایان به لوسمی لنفوبلاستیک حاد که نسبت به داروهای مهارکننده تیروزین کیناز مقاومت یا عدم تحمل دارند مورد تأیید قرار گرفت. این کاربرد بر پایه میزان پاسخ به دارو است. هیچ کارآزمایی که نشان‌دهنده بهبودی علائم بیماری یا افزایش شانس زنده ماندن با این دارو باشد، در دسترس نیستند.

■ مقدار و نحوه مصرف

۴۵ میلی‌گرم روزانه همراه با غذا یا بدون غذا تجویز می‌گردد. در صورت سمیت هماتولوژیک یا غیرهماتولوژیک، مقدار مصرف باید اصلاح شود یا مصرف دارو متوقف گردد.

■ هشدارها و احتیاط‌ها

■ در صورت بروز نارسایی احتقانی قلبی، ازدیاد فشارخون یا آریتمی قلبی، علائم بیمار باید کنترل و درمان شوند.

■ در صورت بروز پانکراتیت و خونریزی شدید ایجاد وقفه در مصرف دارو یا قطع مصرف دارو باید انجام گیرد.

■ به دلیل سرکوب مغز استخوان، احتمال ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و آنمی وجود دارد. تعداد سلول‌های خونی هر دو هفته یک بار به مدت ۳ ماه و سپس به صورت ماهانه بررسی شود. در صورت لزوم، مقدار مصرف دارو کاهش یافته یا وقفه در مصرف دارو ایجاد شود.

■ به دلیل اختلال در ترمیم زخم و ایجاد سوراخ در

■ مقدار و نحوه مصرف

قبل از کاربرد دارو، دیفن‌هیدرامین تجویز می‌شود. دارو رقیق شده و به صورت انفوزیون وریدی طی ۲ ساعت و ۱۵ دقیقه تجویز می‌گردد. مقدار مصرف در افراد بالغ و بچه‌های بالای ۵۰ کیلوگرم ۴۰ mg/kg می‌باشد.

■ هشدارها و احتیاطها

واکنش‌های انفوزیون ممکن است رخ دهد بنابراین، دیفن‌هیدرامین قبل از کاربرد دارو باید تجویز شود. انفوزیون آهسته یا متناوب بوده و درمان براساس شدت واکنش صورت گیرد.

■ عوارض جانبی

واکنش‌های جانبی شایع در افراد سالم (بیش از ۱/۵ درصد) شامل بثورات پوستی، درد در دست‌ها و پاها، خارش و خواب‌آلودگی بوده است (۲).

■ Pasereotide (Signifor®)

این دارو یک آنالوگ سوماتوستاتین جهت درمان افراد مبتلا به کوشینگ است که جراحی هیپوفیز برای آن‌ها مناسب نیست. سیگنیفور در ۱۴ دسامبر توسط FDA به تصویب رسید.

■ مقدار و نحوه مصرف

مقدار مصرف اولیه پیشنهادی ۰/۶ یا ۰/۹ میلی‌گرم به صورت تزریق زیرجلدی دو بار در روز است. محدوده مقدار مصرف پیشنهادی از ۰/۳ تا ۰/۹ میلی‌گرم دو بار در روز است. مقدار مصرف را براساس پاسخ درمانی (کاهش معنادار در کورتیزول آزاد ارادر ۲۴ ساعتی و علائم بیماری) و تحمل بیمار را باید ارزیابی کرد. قبل از تجویز، باید قندخون ناشتا

هموگلوبین A_{1c} ، آزمایشات کبدی، الکتروکاردیوگرام (ECG) و سونوگرافی کیسه صفرا بررسی گردند.

■ هشدارها و احتیاطها

■ هیپوکورتیزولیس (کاهش سطح کورتیزول خون) ممکن است رخ دهد. کاهش مقدار مصرف سیگنیفور یا قطع مصرف آن و یا افزودن دوز کم گلوکوکورتیکوئید برای کوتاه‌مدت ممکن است لازم باشد.

■ هیپرگلیسمی و دیابت با شروع درمان رخ می‌دهد. بنابراین، کنترل دقیق قند خون توصیه می‌شود و ممکن است نیاز به درمان ضددیابت یا تنظیم آن وجود داشته باشد.

■ احتمال برادیکاردی و طولانی شدن QT وجود دارد. ECG پیش از درمان و در طول درمان بررسی شود و در بیماران در معرض خطر با احتیاط مصرف گردد.

■ احتمال بالا رفتن آزمون‌های کبدی وجود دارد و آنزیم‌های کبدی باید قبل و طی درمان ارزیابی شوند.

■ به دلیل احتمال تشکیل سنگ‌های صفراوی انجام سونوگرافی از کیسه صفرا قبل از شروع درمان و هر ۶ ماه توصیه می‌شود.

■ ایمنی و کارایی سیگنیفور در افراد زیر ۱۸ سال بررسی نشده است.

■ عوارض جانبی

شایع‌ترین واکنش‌های جانبی که در بیش از ۲۰ درصد رخ داده‌اند عبارتند از: اسهال، تهوع هیپرگلیسمی، سنگ‌های صفراوی، سردرد، درد شکمی، خستگی و دیابت.

□ تداخل‌های دارویی

هم‌زمان با داروهایی که OT را طولانی می‌کنند باید با احتیاط مصرف شود. در مصرف هم‌زمان با سیکلوسپورین پایش بیشتری باید منظور شود. در هنگام تجویز بروموکریپتین، دوز بروموکریپتین باید کاهش یابد.

■ Teduglutide (Gattex®)

یک آنالوگ پپتید ۲ - شبه گلوکاگون (با منشا DNA نوترکیب) است که در ۱۲ دسامبر جهت درمان بیماران بالغ مبتلا به سندروم روده کوتاه که وابسته به درمان تزریقی هستند، مورد تأیید قرار گرفت.

□ مقدار و نحوه مصرف

مقدار مصرف پیشنهادی ۰/۰۵mg/kg یک بار در روز به شکل تزریق زیرجلدی در ناحیه شکم ران‌ها یا بازوها می‌باشد.

□ هشدارها و احتیاطها

■ خطر تسریع رشد سرطانی وجود دارد. کولونوسکوپی کامل روده‌ها و خارج کردن پولیپ‌ها پیش از شروع درمان و یک سال پس از آن باید انجام گیرد. در صورت بدخیمی در روده‌ها مصرف دارو باید قطع گردد.

■ در کسانی که به انسداد روده مبتلا شده‌اند مصرف دارو باید به‌طور موقت قطع گردد تا ارزیابی‌های بالینی و اقدامات لازم صورت پذیرد.

■ بیماران باید از لحاظ بیماری صفراوی و پانکراس هر ۶ ماه مورد ارزیابی آزمایشگاهی قرار گیرند و در صورت بروز اختلال، ادامه درمان مورد تجدید

نظر قرار گیرد.

■ احتمال تجمع مایع وجود دارد. این موضوع در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نیازمند تعدیل مناسب درمان تزریقی است.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی که در بیش از ۱۰ درصد افراد رخ داده‌اند عبارتند از: درد شکمی واکنش در محل تزریق، تهوع، سردرد، اتساع شکم عفونت مسیر تنفسی فوقانی، استفراغ و تجمع مایع.

■ Lomitapide (Juxtapid®)

این دارو در ۱۲ سپتامبر به‌عنوان درمان کمکی همراه با رژیم کم چرب و سایر درمان‌های پایین آورنده چربی جهت پایین آوردن سطح کلسترول LDL، کلسترول تام و آپولیپوپروتئین B در مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوس مورد تصویب قرار گرفت. ایمنی و کارایی این دارو در افراد مبتلا به سایر انواع هیپرکلسترولمی اثبات نشده است.

□ مقدار و نحوه مصرف

قبل از شروع درمان، باید ارزیابی ALT، AST، آلکالین فسفاتاز و بیلیروبین تام انجام گیرد و رژیم غذایی با کم چرب آغاز گردد. لومیتاپید به‌صورت کپسول‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی عرضه شده است. درمان با مقدار ۵mg یک بار در روز شروع می‌گردد. دوز را براساس ایمنی و تحمل می‌توان تا ۱۰mg بعد از حداقل ۲ هفته افزایش داد و سپس در فواصل حداقل هر ۴ هفته تا ۲۰، ۴۰ و حداکثر ۶۰mg در روز افزایش داد.

دارو با آب و بدون غذا حداقل ۲ ساعت بعد از شام مصرف می‌شود. به دلیل کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی و اسیدهای چرب، مکمل‌های اسید چرب مانند لینولئیک اسید و ویتامین E باید روزانه مصرف گردند.

■ هشدارها و احتیاطها

■ به دلیل اثرات سمی بر روی جنین، زنان در سن باروری باید قبل از شروع مصرف دارو نتیجه آزمون بارداری منفی داشته باشد و طی درمان از بارداری شدن پیشگیری نمایند.

■ عوارض گوارشی در ۹۳ درصد بیماران رخ می‌دهد و می‌تواند جذب داروهای همراه را تحت تأثیر قرار دهد.

■ مصرف لومیتاپید هم‌زمان با مهارکننده‌های قوی و متوسط CYP3A4 و در اختلال کبدی متوسط یا شدید ممنوع است.

■ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: اسهال تهوع، استفراغ و درد شکمی.

■ تداخل‌های دارویی

■ مهارکننده‌های CYP3A4 سطح لومیتاپید را افزایش می‌دهند و مصرف هم‌زمان مهارکننده‌های قوی و متوسط با این دارو ممنوع است. بیماران باید از مصرف آب گریپ‌فروت اجتناب ورزند. در صورت کاربرد هم‌زمان مهارکننده‌های ضعیف مانند آتورواستاتین یا ضدبارداری خوراکی، دوز دارو نباید از ۳۰mg در روز تجاوز کند.

■ لومیتاپید غلظت پلاسمایی وارفارین را افزایش می‌دهد. INR بایستی به‌طور منظم پایش شود.

■ سطح سیمواستاتین و لوواستاتین با لومیتاپید افزایش می‌یابد و دوز آن‌ها در مصرف هم‌زمان به دلیل خطر میوپاتی باید محدود شود.

■ به دلیل احتمال افزایش جذب سوبستراهی گلیکوپروتئین P (P-gp) با لومیتاپید، کاهش دوز این داروها باید مد نظر قرار گیرد.

■ مصرف لومیتاپید باید حداقل ۴ ساعت با ترکیبات متصل شونده به اسیدهای صفراوی فاصله داشته باشد.

■ Apixaban (Eliquis®)

این داروی ضدانعقاد یک مهارکننده فاکتور ۱۰ است که برای کاهش خطر سکته مغزی و آمبولی سیستمیک در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی غیردریجه ای در ۲۸ دسامبر مورد تأیید قرار گرفت.

■ مقدار و نحوه مصرف

این دارو به شکل قرص‌های ۲/۵ و ۵ میلی‌گرمی عرضه می‌شود. مقدار مصرف پیشنهادی ۵mg دو بار در روز است. در بیمارانی که حداقل دو مورد از ویژگی‌های زیر را داشته باشند: سن ۸۰ سال، وزن ۶۰ کیلوگرم یا کراتینین سرم ۱/۵mg/dL، مقدار مصرف پیشنهادی ۲/۵mg دو بار در روز است.

■ هشدارها و احتیاطها

■ آپیکسابان می‌تواند موجب خونریزی شدید و کشنده شود، باید فوراً علائم و نشانه‌های خونریزی ارزیابی شوند.

■ در کسانی که دریچه مصنوعی قلب دارند، در دوران بارداری و مبتلایان به اختلال شدید کبدی توصیه نمی‌گردد.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه جانبی آن خونریزی است.

□ تداخل‌های دارویی

مهارکننده‌های قوی و دوگانه CYP3A4 و P-gp سطح خونی آپیکسابان را افزایش می‌دهند. از مصرف هم‌زمان باید خودداری کرد یا مقدار مصرف را به ۲/۵mg کاهش داد. برعکس القاکننده‌های قوی CYP3A4 و P-gp، سطح خونی آپیکسابان را کاهش می‌دهند.

■ Bedaquiline (Sirturo®)

این دارو یک آنتی‌مایکوباکتریال با ساختار دی‌آریل کینولین است که در ۲۸ دسامبر به‌عنوان جزئی از درمان ترکیبی در افراد بالغ (بالای ۱۸ سال) مبتلا به سل ریوی مقاوم به داروهای متعدد (MDR-TB) به تصویب رسید. این دارو زمانی باید مورد استفاده قرار گیرد که سایر رژیم‌های درمانی مؤثر نباشند. بداکوئیلین برای درمان سل نهفته خارج ریوی یا حساس به دارو به کار نمی‌رود.

□ مقدار و نحوه مصرف

به شکل قرص ۱۰۰mg عرضه می‌شود. ۴۰۰mg یک‌بار در روز به مدت ۲ هفته و سپس ۲۰۰mg سه بار در هفته به مدت ۲۲ هفته همراه با غذا تجویز می‌گردد.

□ هشدارها و احتیاط‌ها

■ احتمال طولانی شدن QT وجود دارد و پایش ECG به‌طور مکرر باید انجام گیرد. در صورت بروز آریتمی بطنی قابل توجه مصرف دارو باید قطع شود. ■ به‌دنبال مصرف دارو عارضه کبدی گزارش شده

است. ارزیابی آزمون‌های کبدی باید صورت پذیرد.

■ عدم تبعیت از رژیم درمانی می‌تواند موجب شکست درمان یا مقاومت شود.

■ مصرف دارو در مبتلایان به اختلال کلیوی یا کبدی شدید باید با احتیاط انجام گیرد.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی که در بیشتر از ۱۰ درصد بیماران گزارش شده‌اند عبارتند از: تهوع، درد مفاصل و سردرد. عوارضی نظیر هموپتیزی و درد قفسه سینه نیز در بعضی بیماران گزارش شده است.

□ تداخل‌های دارویی

از مصرف هم‌زمان القاکننده‌ها و مهارکننده‌های قوی CYP3A4 باید پرهیز شود.

■ Crofelemer (Fulyzaq®)

در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۲ این داروی ضداسهال برای درمان علامتی اسهال غیرعفونی در افراد مبتلا به ایدز که درمان ضدرترو ویروس دریافت می‌کنند مورد تأیید قرار گرفت.

□ مقدار و نحوه مصرف

این دارو به شکل قرص ۱۲۵mg آهسته رهش عرضه می‌شود و نحوه مصرف آن یک قرص دو بار در روز همراه یا بدون غذا است.

□ هشدارها و احتیاط‌ها

■ قبل از شروع درمان با فولیزاک احتمال علل عفونی باید رد شود.

■ براساس مطالعات حیوانی، کاربرد در دوران بارداری می‌تواند به جنین آسیب برساند.

■ ایمنی دارو در افراد زیر ۱۸ سال اثبات نشده است.

□ عوارض جانبی

مسیر تنفسی فوقانی، برونشیت، سرفه، نفخ و افزایش بیلیروبین.

شایع‌ترین عوارض جانبی که در بیشتر از ۳ درصد بیماران گزارش شده‌اند عبارتند از: عفونت

منابع

1. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities of 2012 [cited 2013 Jan 28]; Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm336115.htm>.
2. Highlights of Prescribing Information [cited during 2012]; Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/pdf.
3. Flume PA. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142 (3): 718-724.
4. DeRuiter J, Holston PL. New Drug Review 2012. *US Pharmacist* 2012; 37(10): 46-55.
5. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, Caracta CF. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141(3):745-752.
6. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11):1702-1712.

