



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

تیوتا

(Thiotepa)

تابستان ۱۴۰۴

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر امیر علی حمیدیه فوق تخصص خون سرطان و پیوند سلول های بنیادی کودکان

دکتر مریم بهفر فوق تخصص خون سرطان و پیوند سلول های بنیادی کودکان

دکتر محمد واعظی فوق تخصص خون سرطان و پیوند سلول های بنیادی کودکان

دکتر محمد معینی نوده فوق تخصص خون سرطان

لیلا حجازی پور سر پرستار بخش پیوند سلول های بنیادی خونساز مرکز طبی کودکان

حمیده کیگانی سر پرستار بخش پیوند سلول های بنیادی خونساز مرکز طبی کودکان

دکتر اله وردی کارشناس مرکز پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

دکتر محدثه معصومی متخصص داروسازی بالینی

دکتر رضا اسدالهی راد دکترای عمومی داروسازی

تأییدیه نهایی:

دکتر موسوی دبیر بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان

دکتر ابوالقاسمی دبیر بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر فرهان دبیر بورد رشته تخصصی رادیوانکولوژی

دکتر فرانوش دبیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

با همکاری:

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

دفتر نظارت و پایش فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو

تحت نظر:

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

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
 راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو
تیوتپا (thiotepa) پودر برای محلول تزریقی 15mg, 100mg	بستری	فوق تخصص خون و سرطان	بیماران مبتلا به حساسیت شدید به تیوتپا مصرف همزمان با واکسن های زنده یا ضعیف شده	پیوند سلولهای بنیادی خونساز اتولوگ	داخل وریدی: ۳/۸ میلی گرم بر کیلوگرم تا ۸/۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت یک انفوزیون روزانه، از ۲ تا ۴ انفوزیون متوالی متغیر است. روزها قبل از HPCT اتولوگ بسته به ترکیب با سایر ترکیبات دارویی شیمی درمانی، بدون تجاوز از حداکثر دوز تجمعی ۲۴/۳۲ میلی گرم بر کیلوگرم در طول کل درمان.

راهنمای تجویز off-label دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو
(thiotepa) تیوتپا پودر برای محلول تزریقی 15mg, 100mg	بستری	فوق تخصص خون و سرطان	بیماران مبتلا به حساسیت شدید به تیوتپا مصرف همزمان با واکسن های زنده یا ضعیف شده	برای کاهش خطر رد پیوند هنگام استفاده همراه با بوسولفان و سیکلوفسفامید با دوز بالا به عنوان یک رژیم آماده سازی برای پیوند سلول های بنیادی خونساز (HSCT) در کلاس ۳ تا لاسمی بنتا	داخل وریدی: تجویز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم است که به صورت داخل وریدی با فاصله تقریباً ۱۲ ساعت در روز ششم قبل از HSCT آلوتینیک همراه با بوسولفان و سیکلوفسفامید با دوز بالا تجویز می شود.
		فوق تخصص خون و سرطان		رژیم آماده سازی پیوند سلول های خونساز برای بدخیمی CNS	داخل وریدی: به عنوان تک درمانی با دوز ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن هر ۱۲ ساعت برای ۶ دوز تجویز شود. ۹۶ ساعت بعد تکمیل تزریق تیوتپا انفوزیون سلول صورت می گیرد. در همراهی با بوسولفان و سیکلوفسفامید (رژیم TBC) با دوز ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه برای ۳ روز، از ۹ روز قبل پیوند اتولوگ آغاز شود. در

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو
					ترکیب با کارموستین (رژیم TT-BCNU) با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز یا ۵ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۱۲ ساعت برای ۲ روز، ۵ روز قبل پیوند اتولوگ تجویز شود.
		فوق تخصص خون و سرطان متخصص رادیوتکنولوژی	بیماران مبتلا به حساسیت شدید به تیوپتا مصرف همزمان با واکسن های زنده یا ضعیف شده	برای درمان آدنوکارسینوم پستان یا تخمدان.	داخل وریدی: دوز توصیه شده برای درمان آدنوکارسینوم پستان یا تخمدان ۰.۳ تا ۰.۴ میلی گرم بر کیلوگرم است. دوزها باید در فواصل ۱ تا ۴ هفته داده شوند. در ابتدا دوز بالاتر در محدوده داده شده معمولا تجویز می شود. دوز نگهدارنده باید هر هفته بر اساس شمارش سلولهای خونی قبل از درمان و شمارش سلولهای خون بعد از تزریق تنظیم شود. دوزهای نگهدارنده نباید بیشتر یک بار در هفته تجویز شوند

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو
		فوق تخصص خون و سرطان متخصص رادیولوژی	بیماران مبتلا به حساسیت شدید به تیوپتا مصرف همزمان با واکسن های زنده یا ضعیف شده	برای کنترل افیوژن های ثانویه داخل حفره ای در بیماری های نتوپلاستیک منتشر یا موضعی	داخل حفره ای: دوز توصیه شده برای درمان افیوژن بدخیم ۰٫۶ تا ۰٫۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به داخل حفره است. تزریق معمولاً از طریق همان لوله ای انجام می شود که برای خارج کردن مایع از حفره درگیر استفاده می شود. دوزها باید در فواصل ۱ تا ۴ هفته داده شوند. در ابتدا دوز بالاتر در محدوده داده شده معمولاً تجویز می شود. دوز نگهدارنده باید هر هفته بر اساس شمارش سلولهای خونی قبل از درمان و شمارش سلولهای خون بعد از تزریق تنظیم شود. دوزهای نگهدارنده نباید بیشتر یک بار در هفته تجویز شوند.

نام دارو	محل تجوین و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجوین	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو
		فوق تخصص خون و سرطان متخصص رادیوآنکولوژی	بیماران مبتلا به حساسیت شدید به تیوپتا مصرف همزمان با واکسن های زنده یا ضعیف شده	برای درمان کارسینوم پاپیلاری سطحی مثانه	داخل مثانه: دوز توصیه شده برای درمان کارسینوم پاپیلاری سطحی مثانه ۶۰ میلی گرم در ۳۰ تا ۶۰ میلی لیتر کلرید سدیم است که توسط کاتتر به مثانه تزریق می شود. محلول باید به مدت ۲ ساعت بماند. دوره معمول درمان یک بار در هفته به مدت ۴ هفته است. دوره ممکن است در صورت لزوم تکرار شود، اما دوره دوم و سوم باید با احتیاط تجوین شود زیرا ممکن است موجب سرکوب مغز استخوان و خونسازی در بیمار شود.

* راهنمای تجوین off-label داروی مذکور تا زمان بازنگری به قوت خود باقی است.

- اقدامات مورد نیاز قبل از تجوین دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)
- درمان پیشگیرانه با داروهای ضد باکتریایی، قارچی، ویروسی باید برای پیشگیری و مدیریت عفونت ها در طول دوره نوتروپنی در نظر گرفته شود.
- عملکرد کبد بیمار با بررسی سطح آنزیم ترانس آمیناز، آلکالین فسفاتاز و بیلی روبین سرم قبل از شروع دوره شیمی درمانی برای جلوگیری از سمیت کبدی الزامیست.
- در بیمارانی که سابقه بیماری های قلبی دارند باید احتیاط کرد و در بیمارانی که تیوپتا دریافت می کنند باید عملکرد قلبی به طور منظم کنترل شود.

- در بیماران با سابقه بیماری کلیوی باید احتیاط کرد و در طول درمان با تیوتپا باید نظارت دوره ای بر عملکرد کلیه در نظر گرفته شود.
- برای پیشگیری از تهوع و استفراغ، از داروهای ضد تهوع قبل تجویز دارو استفاده شود.
- **شرایط تجویز:**
- تیوتپا یک داروی سیتوتوکسیک است و به روشی منطبق با سایر داروهای سیتوتوکسیک آماده سازی شود.
- دوز دارو و مدت زمان درمان و/یا فواصل درمانی به اندیکاسیون درمانی، طرح درمان، وضعیت سلامت عمومی بیمار و عملکرد اعضای بدن و نتایج پایش آزمایشگاهی (به ویژه نظارت بر شمارش کامل سلول های خونی) بستگی دارد.
- تیوتپا در بیماران پیوند سلولهای بنیادی خونساز از طریق یک کاتتر ورید مرکزی به مدت ۳ ساعت با استفاده از یک مجموعه انفوزیون مجهز به یک فیلتر ۰.۲ میکرونی تزریق می شود. قبل و بعد از هر انفوزیون، کاتتر با ۵ میلی لیتر محلول تزریقی کلرید سدیم ۰.۹٪ شستشو داده شود.
- تیوتپا از طریق پوست بیماران تحت درمان با دوز بالا دفع می شود. برای جلوگیری از مسمومیت پوستی اقدامات احتیاطی انجام پذیرد.
- در بیماران مبتلا به کارسینوم پاییلاری سطحی مثانه اگر بیمار تحمل ۶۰ میلی لیتر را به مدت ۲ ساعت نداشته باشد، دوز ممکن است در حجم ۳۰ میلی لیتر تجویز شود. بیمار ممکن است هر ۱۵ دقیقه یکبار برای حداکثر تماس با ناحیه تغییر موقعیت دهد.
- ویال ۱۵ میلی گرمی تیوتپا با ۱.۵ میلی لیتر آب مقطر استریل برای تزریق رقیق شود. با استفاده از یک سرنگ مجهز به سوزن، ۱.۵ میلی لیتر آب استریل برای تزریق را به صورت آسپتیک بردارید. م
- ویال ۱۰۰ میلی گرمی تیوتپا را با ۱۰ میلی لیتر آب مقطر استریل برای تزریق رقیق شود. با استفاده از یک سرنگ مجهز به سوزن، ۱۰ میلی لیتر آب استریل برای تزریق را به صورت آسپتیک بردارید.
- اگر بلافاصله پس از رقیق سازی از ویال تیوتپا استفاده نشود، ویال به مدت ۸ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد (۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت) پایدار است.
- محلول رقیق شده هیپوتونیک است و باید قبل از تجویز در محلول نمکی رقیق شود.
- قبل از تجویز، ویال رقیق شده با حجم مناسب محلول کلرید سدیم ۰.۹٪ مطابق جدول زیر رقیق گردد تا غلظت نهایی بین ۰.۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر به دست آید.

دوز محاسبه شده تیوتپا	حجم رقت (محلول تزریقی ۰.۹٪ کلرید سدیم)
کمتر از ۲۵۰ میلی گرم	حجم مناسب برای به دست آوردن غلظت نهایی ۰.۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر
۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرم	۵۰۰ میلی لیتر یا حجم مناسب برای به دست آوردن غلظت نهایی ۰.۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر

بیش از ۵۰۰ میلی گرم ۱۰۰۰ میلی لیتر یا حجم مناسب برای به دست آوردن غلظت نهایی ۰.۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر

- پس از رقیق شدن، محلول دارویی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد (۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت) و برای ۴ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد (۷۷ درجه فارنهایت) پایدار است.
- قبل از مصرف محلول رقیق شده را از نظر وجود ذرات معلق و تغییر رنگ بررسی کنید. از محلول های رقیق شده تیوپتیا فقط در صورتی استفاده کنید که فاقد ذرات قابل مشاهده باشد. قبل از تزریق با استفاده از یک فیلتر ۰.۲ میکرونی فیلتر کنید. فیلتر کردن قدرت محلول دارویی را تغییر نمی دهد.

• توصیه ها :

- پیامد درمان با دوزهای بالای تیوپتیا همراه با سایر داروهای شیمی درمانی در رژیم آماده سازی پیوند سلولهای بنیادی خونساز به سرکوب شدید خونسازی منجر می گردد، در طی دوره شیمی درمانی شمارش کامل سلولهای خون را کنترل شود و مراقبت های حمایتی را برای عفونت ها، کم خونی و ترومبوسیتوپنی تا زمان موفقیت آمیز پیوند می بایست کنترل شود.
- تیوپتیا تا حدی از طریق پوست دفع شود و ممکن است باعث تغییر رنگ پوست، خارش، تاول، پوسته ریزی در کشاله ران، زیر بغل، چین های پوستی، در ناحیه گردن و شود. توصیه می شود حداقل دو بار در روز ۴۸ ساعت پس از تجویز تیوپتیا بیمار استحمام نماید. پانسمان انسدادی را تعویض شود و پوست ناحیه پانسمان را حداقل دو بار در روز تا ۴۸ ساعت پس از تجویز تیوپتیا تمیز شود. در طول درمان هر روز ملحفه تخت را عوض شود.
- واکنش های پوستی مرتبط با مواجهه تصادفی با تیوپتیا نیز ممکن است رخ دهد. در صورت تماس با پوست، پوست به طور کامل با آب و صابون شستشو داده شود.
- انسفالوپاتی کشنده در بیماران تحت درمان با دوزهای بالای تیوپتیا رخ داده است. سایر مسمومیت های سیستم عصبی مرکزی، مانند سردرد، عقب ماندگی روانی حرکتی، سردرد گمی، گیجی، فراموشی، توهم، خواب آلودگی، تشنج، کما، رفتار نامناسب و فراموشی گزارش شده است که به صورت وابسته به دوز در طول یا مدت کوتاهی پس از آن رخ می دهد. تجویز تیوپتیا با دوز بالا در بیماران اطفال همراه با بوسولفان و سیکلوفسفامید، ۸٪ دچار مسمومیت سیستم عصبی مرکزی (تشنج و خونریزی داخل جمجمه) شدند. اگر مسمومیت شدید یا تهدید کننده حیات سیستم عصبی مرکزی رخ داد، تجویز دارو را قطع کرده و مراقبت های حمایتی انجام شود.
- عوارض گوارشی دارو شامل تهوع و استفراغ (ریسک متوسط)، ایجاد موکوزیت و خطر ایجاد سندرم انسداد سینوزوئیدال کبدی (SOS) می باشد. در صورت بروز اقدامات حمایتی صورت گیرد.

- در بیماران با نارسایی کلیوی متوسط (کلرانس کراتینین ۳۰ میلی لیتر در دقیقه تا ۵۹ میلی لیتر در دقیقه)، کاهش دفع کلیوی ممکن است منجر به افزایش سطح پلاسمایی تیوپتا و ممکن است منجر به افزایش سمیت شود. توصیه می شود بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی متوسط تا شدید ($ClCr < 30$) میلی لیتر در دقیقه) را از نظر علائم و نشانه های مسمومیت پس از درمان با برای مدت طولانی تحت نظر بگیرید. در بیماران تحت همودیالیز **dialyzable** است.
- تیوپتا به طور گسترده در کبد متابولیزه می شود. بیماران مبتلا به اختلال کبدی متوسط (سطح بیلی روبین بیش از ۱,۵ برابر تا ۳ برابر حد بالای طبیعی) این ممکن است منجر به سمیت شود. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی متوسط تا شدید (سطح بیلی روبین بیش از ۳ برابر حد طبیعی) می بایست از نظر علائم و نشانه های مسمومیت پس از درمان برای مدت طولانی تحت نظر باشند.
- به دلیل اثرات سرکوب خونساز داروی تیوپتا در صورت بروز خونریزی یا تب، فوراً اقدامات درمانی انجام پذیرد.
- در بیماران در سن باروری، حداقل ۶ ماه پس از دوز نهایی تیوپتا نباید اقدام به باروری نمایند.
- در بیماران در سن باروری، در خانم ها حین درمان و حداقل ۶ ماه پس از دوز نهایی و در آقایان حین درمان و حداقل ۱۲ ماه پس از دوز نهایی تیوپتا نباید اقدام به باروری نمایند.

• منابع:

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208264s000lbl.pdf
- دارونامه رسمی ایران

