



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

تنوفویر آلفامید

Tenofovir alafenamide

بهار ۱۴۰۴

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر باقری لنگرانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی گوارش و کبد

دکتر طبرسی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های عفونی و گرمسیری

دکتر اشرف زاده دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های اطفال

دکتر مخدومی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های داخلی

دکتر فرهمند رییس انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران

دکتر آمیتیس رمضانی دبیر انجمن علمی متخصصین عفونی و گرمسیری ایران

دکتر علیمردانی متخصص داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با همکاری:

دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو

مرکز مدیریت بیماری های واگیر معاونت بهداشت

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 labeled دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
تنوفویر آلفانامید قرص ۲۵ میلی گرم	بستری/سرپایی	فوق تخصص گوارش و کبد، متخصص داخلی و کلیه فوق تخصص ها و فلوشیپ های مربوطه متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری فوق تخصص گوارش و کبد کودکان فوق تخصص عفونی کودکان	منع مصرف در موارد حساسیت به دارو یا هریک از اجزاء فرمولاسیون در سیروز کبدی جبران نشده Child-Pugh B یا C توصیه نمی شود. در کلیرانس کراتینین $15 >$ ml/min که تحت همودیالیز نیستند توصیه نمی شود.	هپاتیت B مزمن	خوراکی: ۲۵ میلی گرم یک بار در روز بعد از غذا. طول مدت درمان: مدت درمان تحت تاثیر وضعیت HBeAg، مدت مهار ویروس هپاتیت B و وجود سیروز/سیروز جبران نشده می باشد. <u>بیماران بدون سیروز:</u> ● HBeAg مثبت- با ایمنی فعال: تا زمان سروکانورشن (از بین رفتن HBeAg و ایجاد آنتی بادی) درمان شود. پس از سروکانورشن، درمان تحکیمی (کانسالیديشن) طولانی مدت اغلب برای جلوگیری از عود هپاتیت مورد نیاز است. طول مدت درمان تحکیمی بهینه ناشناخته است. با این حال، درمان تحکیمی معمولاً تا حداقل ۱۲ ماه ALT نرمال مداوم و سطوح غیرقابل شناسایی سرمی HBV DNA پس از سروکانورشن HBeAg ادامه می یابد.	در بیمارانی که تنوفویر دیسپروکسیل فومارات به دلیل هایپوفسفاتمی، استئوپروزیس و افزایش کراتینین سرم منع مصرف دارند این دارو تجویز میشود.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					● هپاتیت مزمن ایمنی فعال HBeAg منفی: درمان ضد ویروسی به مدت نامحدود پیشنهاد می شود مگر اینکه منطق قانع کننده ای برای قطع دارو (تصمیم بر اساس ریسک/سودمندی) وجود داشته باشد. ممکن است در بیمارانی که HBSAg از دست داده اند، قطع درمان در نظر گرفته شود. با این حال، شواهد کافی برای تصمیم گیری در این بیماران وجود ندارد. بیماران مبتلا به سیروز جبران شده: ● (HBeAg) مثبت- با ایمنی فعال : در بیمارانی که تحت درمان سروکانورشن روی می دهد، درمان ضد ویروسی را به طور نامحدود به دلیل نگرانی در مورد سیروز جبران نشده و مرگ ادامه می دهند، مگر اینکه منطق قوی برای قطع دارو وجود داشته باشد. هپاتیت مزمن ایمنی فعال HBeAg منفی: به دلیل احتمال وقوع سیروز جبران نشده و مرگ (داده های محدود) قطع درمان توصیه نمی شود.	

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					<u>بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده:</u> برای افراد مبتلا به سیروز جبران نشده، بدون در نظر گرفتن سطح HBV DNA، وضعیت HBeAg یا سطح ALT، درمان نامحدود توصیه می‌شود. <u>پیشرفت ویروسی:</u> برای بیمارانی که پیشرفت ویروسی تایید شده دارند ($\text{HBV DNA} \geq 100$) واحد در میلی لیتر با سطوح قبلی غیرقابل تشخیص [> 10 واحد در میلی لیتر] یا $\log 1 <$ افزایش در DNA HBV در مقایسه با مقدار ناچیز)، یا تغییر به یک داروی تک درمانی ضد ویروسی جایگزین با مانع ژنتیکی بالا در برابر مقاومت یا اضافه کردن یک عامل ضد ویروسی دوم با پروفایل مقاومت مکمل به درمان حاضر.	
				کودکان: هپاتیت B مزمن (با بیماری کبدی جبران شده):	کودکان بالای ۱۲ سال و نوجوانان: خوراکی: ۲۵ میلی گرم یک بار در روز. درمان ضد ویروسی خوراکی به مدت ۱ تا ۴ سال در کارآزمایی‌ها ادامه یافته است. سروکانورشن HBeAg به عنوان یک نقطه پایان درمانی و پس از ۱۲ ماه درمان تحکیمی اضافه پیشنهاد شده است.	

موارد مصرف Off-Label دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
				پیشگیری از فعال سازی مجدد ویروس هپاتیت B، بیماران دچار نقص ایمنی	خوراکی: ۲۵ میلی گرم یک بار در روز.	
				پیشگیری از عفونت مجدد ویروس هپاتیت B، پس از پیوند کبد (با یا بدون گلوبولین ایمنی هپاتیت	خوراکی: ۲۵ میلی گرم یک بار در روز.	
تنوفویر آلافنامید قرص ۲۵ میلیگرم	بستری/سرپایی	-متخصص عفونی و گرمسیری. -پزشک عمومی درمانگر HIV (دوره دیده) مورد تایید وزارت متبوع -فوق تخصص عفونی اطفال -متخصص داخلی و کلیه فوق	در کلیرانس کراتینین کمتر از 10ml/min که تحت همو دیالیز نیستند، توصیه نمی شود. در بیماران تحت همودیالیز ، دوز تجویزی تفاوتی ندارد بیماران روز دیالیز ، پس از انجام دیالیز مصرف کنند	بیماری HIV/AIDS این دارو در رژیم های دارویی درمانی، رژیم های دارویی پیشگیری پس از تماس و پیش از تماس قابل تجویز است	خوراکی: ۲۵ میلیگرم روزانه یک بار در روز که بصورت تکی یا قرص ترکیبی، بصورت بخشی از رژیم درمانی ضد رتروویروسی، تجویز می شود دارو بصورت منفرد در رژیم دارویی و یا بصورت قرص ترکیبی با امتریسیتابین تجویز می شود. طول مدت درمان: رژیم های دارویی در افرادی که با HIV زندگی می کنند تا پایان	تجویز در بارداری ممنوعیتی ندارد

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
		تخصص ها و فلوشیپ های مربوطه			عمر است و این دارو نیز، تا زمانی که مقاومتی به آن گزارش نشده باشد، ادامه دارد	

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

- **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...):**
- تبصره: در بیماران زیر، تجویز داروی تنوفویر آلفنامید نسبت به داروی تنوفویر دیسوپروکسیل فومارات ارجحیت دارد:
- (۱) در بیمارانی که کراتین بالا دارند یا در حین مصرف Tenifovir Disproxil Fumarate افزایش کراتین داشته اند.
- (۲) در بیمارانی که فسفر خون پایین دارند.
- (۳) در بیمارانی که پوکی استخوان دارند.
- کراتینین سرم، کلیرانس کراتینین، فسفر خون (در بیماران CKD)، گلوکز ادرار، پروتئین ادرار، آزمایش HIV (قبل از شروع)، تست های عملکرد کبدی و در هپاتیت B مزمن: DNA ویروس و ALT (سنجش DNA ویروس معمولاً هر ۳ ماه یکبار انجام می شود تا زمانی که قابل تشخیص نباشد و سپس هر ۳ تا ۶ ماه سنجیده می شود). آنتی ژن e هپاتیت B (HBeAg)، anti-HBe (در بیمارانی که HBeAg مثبت هستند برای نظارت بر سروکانورشن) HBSAg، بعد از اتمام درمان نیز از نظر وقوع مجدد ویروسی، بالا رفتن ALT و بازگشت سرمی آنتی ژن هر ۳ ماه یکبار به مدت حداقل ۱ سال پیگیری می شود.

• توصیه ها :

- لاکتیک اسیدوز / هپاتومگالی: لاکتیک اسیدوز و هپاتومگالی شدید همراه با استئاتوز، گاهی کشنده، با استفاده از آنالوگ های نوکلئوزیدی، به تنهایی یا همراه با سایر داروهای ضد رتروویروسی گزارش شده است. تعویق درمان در هر بیماری که یافته های بالینی یا آزمایشگاهی حاکی از لاکتیک اسیدوز یا سمیت کبدی شدید (افزایش شاخص ترنس آمینازها) داشته باشد پیشنهاد می شود.

- سمیت کلیوی: سمیت کلیوی (نارسایی حاد کلیه، سندرم فانکونی و/یا توبولوپاتی پروگزیمال کلیه) با استفاده از تنوفویر آلفنامید گزارش شده است. بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و کسانی که درمان همزمان یا اخیر نفروتوکسیک (از جمله استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) داشته اند در معرض خطر بیشتری هستند. در بیمارانی که از نظر بالینی کاهش قابل توجهی در عملکرد کلیه یا شواهدی از سندرم فانکونی دارند، مصرف را قطع گردد.
- عفونت همزمان HIV-1 و HBV: به دلیل خطر ایجاد مقاومت نباید به صورت تک دارو برای درمان HIV-1 استفاده شود.
- این دارو به عنوان بخشی از درمان پیشگیرانه پس از تماس و پیش از تماس با بیماران HIV می باشد.
- تجویز این دارو در دوره بارداری برای درمان بیماران بلامانع است.
- به دلیل اختلال در متابولیسم ویتامین D، کاهش تراکم معدنی استخوان (BMD) با تنوفویر آلفنامید (TAF) پس از ۴۸ هفته درمان مشاهده شده است. با این حال، بروز و تأثیر منفی بر تراکم استخوان کمتر از آنچه با تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات (TDF) رخ می دهد مشاهده شده است. علاوه بر این، TAF با سمیت کلیوی کمتری نسبت به TDF همراه است اما اثر ضد ویروسی برابری دارد و فرم انتخابی داروی تنوفویر است. بروز دیس لیپیدمی با TAF بیشتر از TDF گزارش شده است.
- دارو سوبسترای BCRP/ABCG2، OAT1/3، OATP1B1/1B3، PGP/ABCB1 (به طور عمده) می باشد و بنابراین تداخلات دارویی باید مد نظر قرار گیرد.

ارزیابی برای واجد شرایط بودن درمان:

۱. شدت بیماری کبد با استفاده از تست های غیر تهاجمی (APRI یا الاستوگرافی گذرا) بر اساس نظر پزشک معالج
۲. سطح ALT و HBV DNA
۳. سابقه پزشکی: غربالگری برای وجود عفونت های همزمان (مانند HIV، HDV یا HCV)، بیماری های همراه (مانند دیابت، بیماری کبدی استئاتوز) سرکوب سیستم ایمنی (مانند استروئیدهای طولانی مدت، پیوند)،
- تظاهرات خارج کبدی (مانند گلوومرولونفریت، واسکولیت)، یا سابقه خانوادگی سرطان یا سیروز کبد

اقدامات مراقبت عمومی:

۱. مشاوره در مورد سبک زندگی به عنوان مثال. مصرف الکل، رژیم غذایی و فعالیت بدنی
۲. آمادگی برای شروع درمان به عنوان مثال. حمایت از پایداری، عوامل خطر برای اختلال عملکرد کلیه b و پایه عملکرد کلیه (همانطور که نشان داده شد)
۳. اقدامات پیشگیرانه به عنوان مثال. غربالگری HBsAg اعضای خانواده و خانواده و تماس های جنسی، با واکسیناسیون HBV کسانی که منفی هستند

منابع:

- Uptodate: Tenofovir alafenamide Drug information

