

■ INTRODUCTION —

- مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی و عصبی سیستم مرکزی با واسطه ایمنی است که عامل اصلی ناتوانی در بزرگسالان و جوانان است.
- طیف وسیعی از مشکلات علامتی ممکن است در بیماران مبتلا به ام اس رخ دهد. اختلال عملکرد شناختی، افسردگی، خستگی و اختلال در راه رفتن که به طور فزاینده ای با پیشرفت بیماری رایج است. اسپاستیسیته، لرزش، تشنج، اختلال عملکرد اسفنکتر، و اختلال عملکرد جنسی نیز ممکن است بیماری را پیچیده کند.

MS Symptoms



متاسفانه قبل از اینکه دارو های DMT وارد بازار شوند EDSS در ۸۰٪ بیماران در سن ۶۵ سالگی برابر ۶ بود .

بعد از اینکه دارو های DMT با potency کمتر وارد بازار شدند این مقدار به ۵۰٪ رسید .

امروزه با وجود دارو های جدیدتر با efficacy و potency بیشتر به حدود ۲۰ تا ۳۰٪ رسیده است

MS HUG
 SPASMS
 SENSORY PROBLEM
 MOTOR PROBLEM
 EXTREME FATI
 BRAIN
 SPAS
 REMI
 TIN
 PAIN
 WE
 NERVE
 NUME
 MS
 SLEEP DISOR
 HEARING PROBLEM
 SENSORY PROBLEMS
 INFLAMMATION
 MULTIPLE SCLEROSIS
 NERVE FIBRES

	1993	interferon beta-1a
	1996	glatiramer acetate
	2000	mitoxantrone
	2002	interferon beta-1β
	2004	natalizumab
	2010	fingolimod
	2010	dalfampridine
	2012	teriflunomide
	2013	dimethyl fumarate
	2014	PEG-interferon beta-1a
	2014	alemtuzumab
	2016	Zinbryta

MS
 CLEROSIS
 SYSTEM
 NE MYELIN
 WEAKNESS
 BRAIN

DISEASE-MODIFYING THERAPY —

- تعدادی از عوامل تعدیل کننده ایمنی ، از جمله:
- اینترفرون بتا،
- گلاتیرامر استات،
- ناتالیزوماب، آلمتوزوماب، او کرلیزوماب،
- دی متیل فومارات، تری فلونوماید و فینگولیمود و ... میباشند.



■ Interferon beta-1a:

- Brand Names:
- ● Avonex;
- ● Rebif



Avonex Pen®

(interferon beta-1a)
 Injection
 30 mcg/0.5 mL Single-Use Prefilled Autoinjector
 For Intramuscular Injection
 Once a Week



Contents:
 4 Avonex Pen® Administration Dose Packs
ATTENTION PHARMACIST: Each patient is required to receive the enclosed Medication Guide.
 This Product Contains Dry Natural Rubber.
 Rx only

Store refrigerated at 2-8°C (36-46°F).
 Do not freeze or expose to high temperatures.
 Protect from light.
 The recommended dosage of Avonex® is 30 mcg injected intramuscularly once weekly.
 See package insert for full prescribing information.





■ مکانیسم عمل :

- اینترفرون بتا بیان عوامل پیش التهابی و ضد التهابی را در مغز متعادل می‌کند و تعداد سلول‌های التهابی را که از سد خونی مغزی عبور می‌کنند، کاهش می‌دهد. به طور کلی، درمان با اینترفرون بتا منجر به کاهش التهاب نوروں می‌شود. در شرایط آزمایشگاهی، اینترفرون بتا تولید سلول‌های Th17 را کاهش می‌دهد که زیرمجموعه‌ای از لنفوسیت‌های T هستند که اعتقاد بر این است که در پاتوفیزیولوژی MS نقش دارند.



- انواع inf تولیدی در ایران :
- اکتووکس
- سینووکس
- رسیژن
- اکتوریف

■ Brand Names: IRAN

■ اکتوریف

■ سینووکس (cinnovex)

■ ماده موثره: اینترفرون بتا-۱ آنوترکیب

■ نام های شرکتی دیگر: آوونکس ((Avonex، اکتووکس ((Actovex)

■ رسیژن ((Recigen

■ ماده موثره: اینترفرون بتا-۱ آنوترکیب

■ نام های شرکتی دیگر: ربیف ((Rebif



آوونکس /سینووکس

اینترفرون بتا-1a می باشد که ترکیبات آن شامل: آلبومین سرم انسانی، کلرید سدیم، سدیم فسفات منوبازیک و دی فازیک

موارد مصرف

برای درمان MS نوع عود کننده مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو باعث کاهش پیشرفت بیماری و تعداد دفعات حمله می شود.

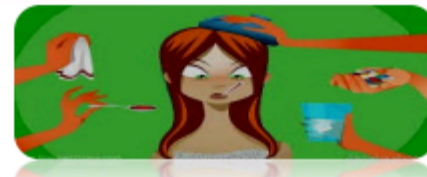
دستورالعمل مصرف دارو

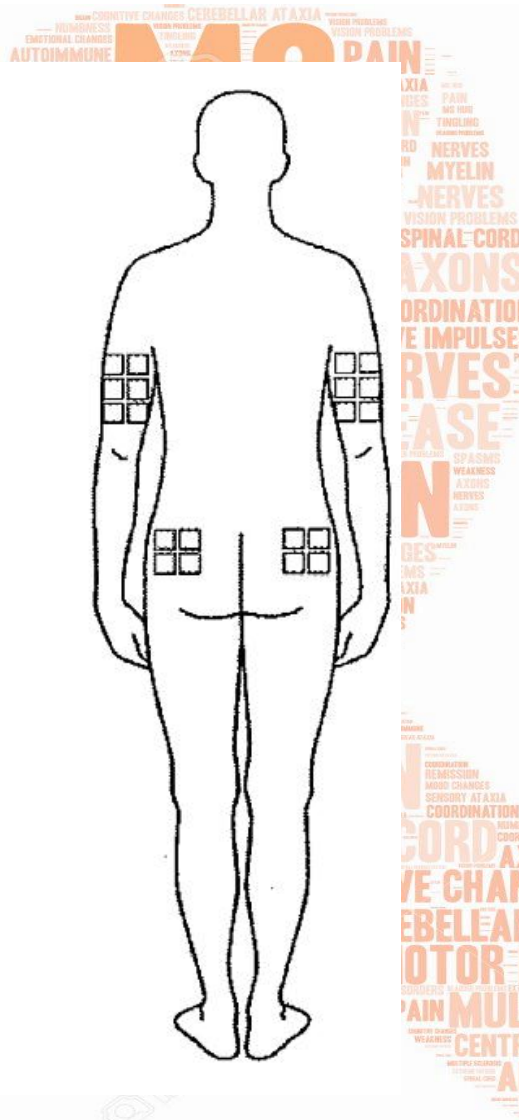
- ✓ دوز معمول آوونکس /سینووکس، ۳۰ میکروگرم، برای تزریق یک بار در هفته
- ✓ دارو را هفته ای یک بار در روز و ساعت مشخص مصرف کنید.
- ✓ تزریق آوونکس /سینووکس عضلانی می باشد.
- ✓ محل های قابل تزریق پشت بازو، روی ران می باشد.
- ✓ محل های تزریق بایستی هفتگی تغییر داده شود.
- ✓ از تزریق دارو در محلی که قرمزی، زخم، عفونت و یا مشکلات دیگری دارد اجتناب کنید.



بیمارانی که اولین بار از داروی آونکس/اسینوکس استفاده می کنند جهت کاهش بروز علائم شبه انفولانزا به صورت زیر عمل نمایند:

- ✓ قبل از تزریق دستها حتما با آب و صابون شسته شود.
- ✓ نیم ساعت قبل از تزریق از مواد حاوی ویتامین C نظیر مرکبات و قرص های ویتامین C استفاده شود.
- ✓ یک ساعت قبل از مصرف دارو و هر ۴-۶ ساعت یک بار تا ۲۴ ساعت بعد از مصرف دارو استفاده از مسکن جهت کاهش عوارض
- ✓ ۲۰ دقیقه قبل از طریق دارو را از یخچال خارج کرده تا هم دمای محیط گردد.
- ✓ قبل از طریق از کمپرس سرد و بعد از تزریق از کمپرس سرد یا گرم استفاده نمایید.





بیمارانی که اولین بار از داروی آوونکس/اسینووکس استفاده می کنند جهت کاهش بروز علائم شبه انفولانزا به صورت تزریقی را انجام دهند: شرایط نگهداری دارو :

هفته	دوز مصرف دارو
هفته اول	۱/۴ دارو
هفته دوم	۱/۲ دارو
هفته سوم	۳/۴ دارو
هفته چهارم	کل دارو

شرایط نگهداری دارو :

- ✓ آوونکس/اسینووکس را در یخچال در دمای ۲ تا ۸ درجه نگهداری نمایید.
- ✓ در صورتی که نمی توانید آوونکس/اسینووکس را در یخچال نگهداری کنید برای ۳۰ روز می توانید آن را در دمای ۲ تا ۲۵ درجه نگهداری کنید.
- ✓ بعد از مخلوط کردن ، می توانید تا ۶ ساعت در یخچال دارو را نگه دارید .
- ✓ دارو نباید یخ بزند .
- ✓ دارو را دور از دسترس کودکان نگه دارید .

■ مقدار مصرف: بزرگسالان

■ IM (Avonex): ۳۰ میکروگرم یک بار در هفته استفاده میشود.

■ برای کاهش علائم شبه آنفلانزا، ممکن است دوز یک بار در هفته را با ۷.۵ میکروگرم (هفته ۱) شروع کنیم، سپس دوز را با افزایش ۷.۵ میکروگرم یک بار در هفته (هفته های ۲ تا ۴) تا دوز توصیه شده (۳۰ میکروگرم یک بار در هفته) افزایش دهیم.

■ در ام اس عودکننده پیشرونده یا ام اس پیشرونده ثانویه با اختلال عملکرد عصبی عودکننده، ممکن است افزایش تا ۶۰ میکروگرم یک بار در هفته در نظر گرفته شود.

■ SubQ (Rebif): دوز هدف ۲۲ یا ۴۴ میکروگرم ۳ بار در هفته است. دوزها باید

حداقل ۴۸ ساعت از هم جدا شوند

اولین تزریق باید تحت نظارت یک متخصص مراقبت های بهداشتی انجام شود.

■ **Avonex: IM.** تعویض محل تزریق ؛

■ در ناحیه ای که پوست تحریک شده، قرمز، کبود، زخم یا عفونی شده است، تزریق نکنید.

■ دو ساعت پس از تزریق، محل را از نظر قرمزی، تورم یا حساسیت بررسی کنید.

■ **Rebif: SubQ** را در زمان مشخصی از روز در ۳ روز در هفته (به عنوان مثال، دوشنبه،

چهارشنبه، جمعه)، ترجیحا در اواخر بعد از ظهر یا عصر اجرا کنید. دوزها باید حداقل ۴۸

ساعت فاصله داشته باشند. چرخش محل تزریق؛ و در ناحیه ای که پوست تحریک شده،

قرمز، کبود یا زخم است تزریق نکنید.

■ Adverse Reactions

طیف و بروز واکنش ها به طور کلی بین محصولات مشابه است.

- سیستم عصبی مرکزی: سردرد (۵۸٪ تا ۷۰٪)، خستگی (۳۳٪ تا ۴۱٪)، افسردگی (۱۸٪ تا ۲۵٪)، درد (۲۳٪)، لرز (۱۹٪)، سرگیجه (۱۴٪).
- دستگاه گوارش: تهوع (۲۳٪)، درد شکم (۸٪ تا ۲۲٪)
- دستگاه تناسلی: عفونت ادراری (۱۷٪)
- هماتولوژیک و انکولوژیک: لکوپنی (۲۸٪ تا ۳۶٪)، لنفادنوپاتی (۱۱٪ تا ۱۲٪)
- کبدی: افزایش ALT سرم (۲۰٪ تا ۲۷٪)، افزایش AST سرم (۱۰٪ تا ۱۷٪)
- موضعی: واکنش محل تزریق (۳٪ تا ۹۲٪)
- عصبی عضلانی و اسکلتی: میالژی (۲۵٪ تا ۲۹٪)، کمردرد (۲۳٪ تا ۲۵٪)، ضعف (۲۴٪)، درد اسکلتی (۱۰٪ تا ۱۵٪)، سفتی (۶٪ تا ۱۳٪).
- چشمی: اختلال بینایی (۷٪ تا ۱۳٪)
- تنفسی: علائم شبه آنفلوآنزا (۴۹٪ تا ۵۹٪)، سینوزیت (۱۴٪)، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (۱۴٪).
- متفرقه: تب (۲۰٪ تا ۲۸٪)

■ موارد منع مصرف

■ حساسیت به اینترفرون بتا طبیعی یا نوترکیب، آلبومین انسانی (فقط فرمول‌های حاوی آلبومین) یا هر جزء دیگر فرمولاسیون

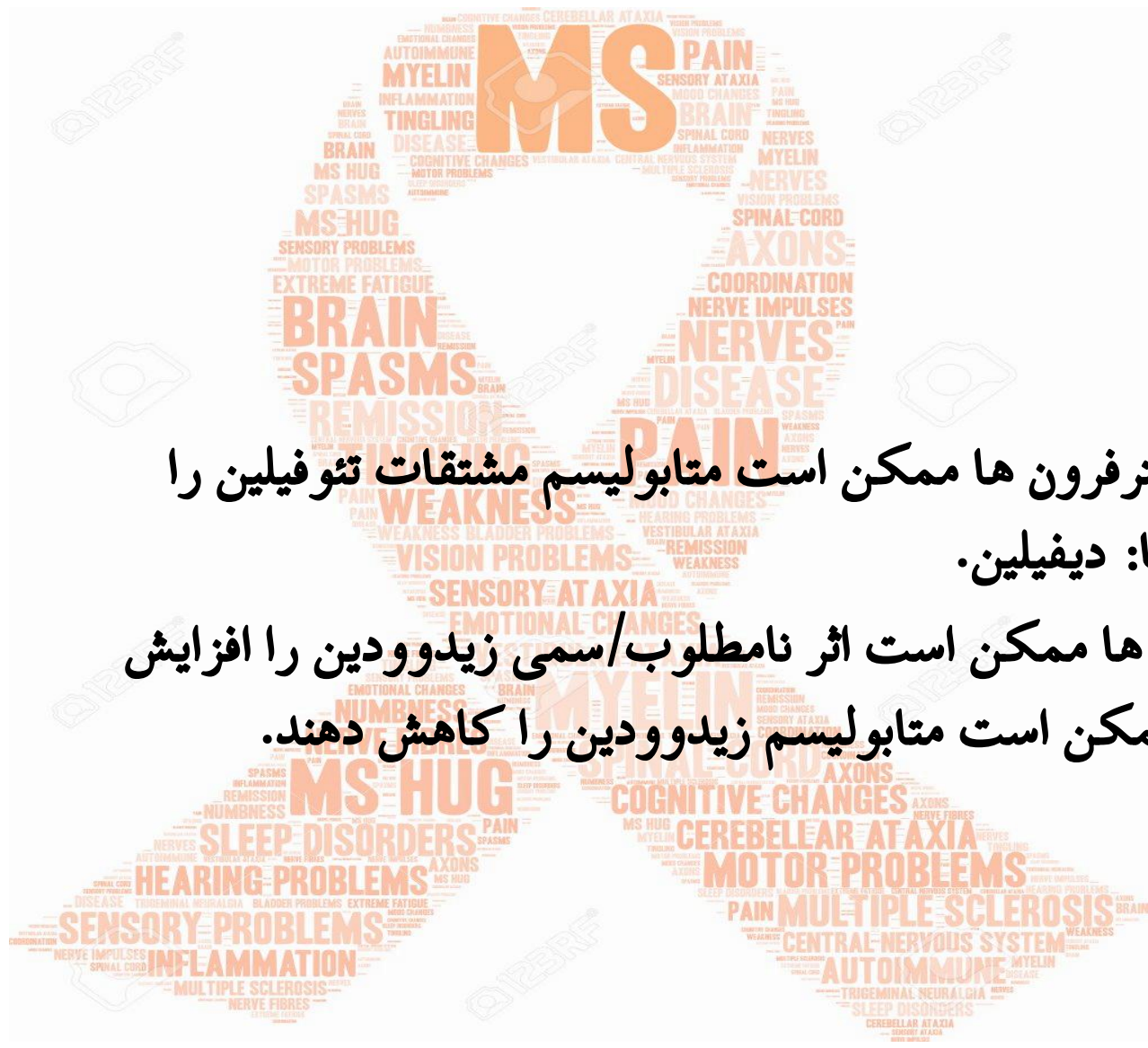
■ مستندات واکنش متقابل آلرژی زا برای اینترفرون ها محدود است. با این حال، به دلیل شباهت‌ها در ساختار شیمیایی و/یا اقدامات دارویی، امکان حساسیت متقاطع را نمی‌توان با قطعیت رد کرد.

■ Rebif: بارداری؛ بیماری کبدی جبران نشده

تداخلات دارویی

■ مشتقات تتوفیلین: اینترفرون ها ممکن است متابولیسم مشتقات تتوفیلین را کاهش دهند. استثناها: دیفیلین.

■ زیدوودین: اینترفرون ها ممکن است اثر نامطلوب/سمی زیدوودین را افزایش دهند. اینترفرون ها ممکن است متابولیسم زیدوودین را کاهش دهند.



Interferon beta-1b: Drug information

مکانیسم عمل

اینترفرون بتا-۱ b با یک جایگزین اسید آمینه منفرد و فقدان زنجیره های جانبی کربوهیدرات با پروتئین طبیعی انسانی متفاوت است. مکانیسم در درمان ام اس ناشناخته است. با این حال، اثرات تعدیل کننده ایمنی نسبت داده شده به اینترفرون بتا-۱ b شامل افزایش فعالیت سلول های T سرکوب کننده، کاهش سیتوکین های پیش التهابی، کاهش تظاهر آنتی ژن و کاهش نفوذ لنفوسیت ها به سیستم عصبی مرکزی است. ضایعات MRI را بهبود می بخشد، میزان عود و شدت بیماری را در بیماران مبتلا به ام اس پیشرونده ثانویه کاهش می دهد.

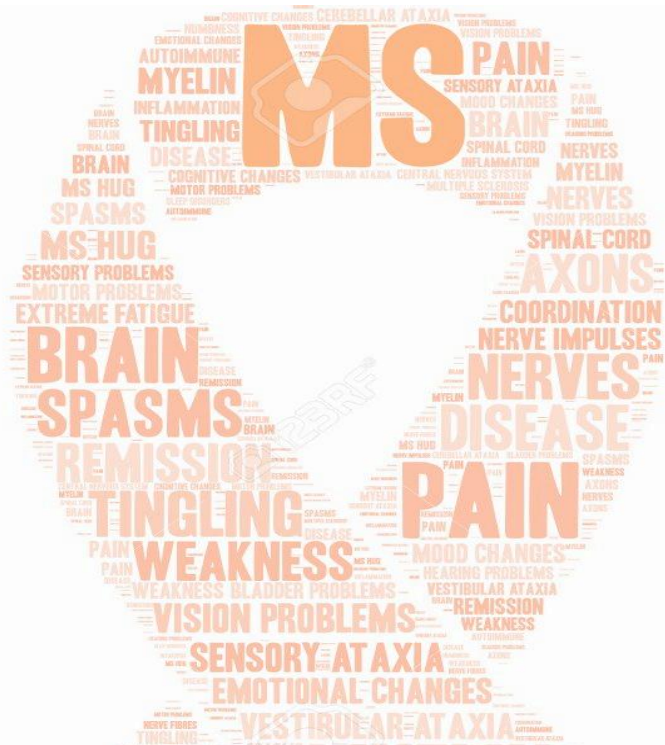


Brand Names

خارجی:

Betaseron;

Extavia



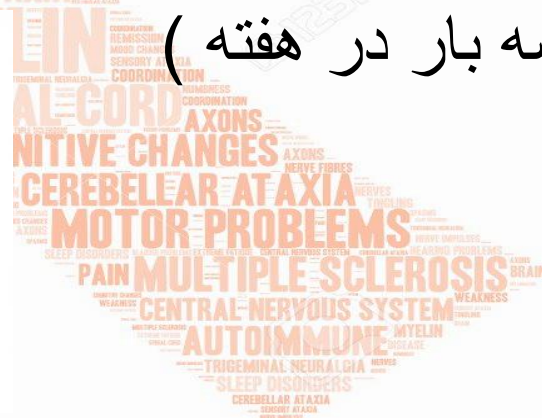
برند های داخلی :

اکنتوفرون (8 m)

زیفرون (سه بار در هفته)



زیفرون
بازار دارو



Administration

■ برای مدیریت SubQ اولین تزریق باید تحت نظارت یک متخصص مراقبت های بهداشتی انجام شود. دوز محلول بازسازی شده را از ویال داخل یک سرنگ استریل مجهز به سوزن ارائه شده در بسته بندی سازنده خارج کنید و محلول را به صورت زیر جلدی تزریق کنید. پس از اینکه ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی تنظیم عمق و تکنیک تزریق مناسب را انتخاب کرد، می توان از خود تزریق کننده Betaconnect با سرنگ های آماده شده Betaseron استفاده کرد.

■ محل های خود تزریق شامل سطح خارجی بازوها، شکم (به جز ناحیه ۲ اینچی اطراف ناف)، باسن و ران ها است. اگر بیمار خیلی لاغر است، فقط از ران یا سطح بیرونی بازوها استفاده کنید. محل تزریق SubQ را بچرخانید. در ناحیه ای که پوست کبود، عفونی یا شکسته است تزریق نکنید. بیمار باید به خوبی هیدراته شود. اگر یک دوز فراموش شد، به محض یادآوری تجویز شود. در ۲ روز متوالی تجویز نکنید. دوزهای بعدی هر ۴۸ ساعت.

■ واکنش های نامطلوب

■ < ۱۰٪:

■ قلبی عروقی: ادم محیطی (۱۲٪ تا ۱۵٪)، درد قفسه سینه (۹٪ تا ۱۱٪)

■ سیستم عصبی مرکزی: سردرد (۵۰٪ تا ۵۷٪)، درد (۴۲٪ تا ۵۱٪)، هیپرتونی (۴۰٪ تا ۵۰٪)، میاستنی

(۴۶٪)، لرز (۲۱٪ تا ۲۵٪)، سرگیجه (۲۴٪). بی خوابی (۲۱٪ تا ۲۴٪)، آتاکسی (۱۷٪ تا ۲۱٪)

■ درماتولوژیک: بثورات پوستی (۲۱٪ تا ۲۴٪)، بیماری پوستی (۱۰٪ تا ۱۲٪).

■ دستگاه گوارش: تهوع (۲۷٪)، یبوست (۲۰٪)، اسهال (۱۹٪)، درد شکم (۱۶٪ تا ۱۹٪)، سوء هاضمه

(۱۴٪).

■ ادراری تناسلی: فوریت ادرار (۱۱٪ تا ۱۳٪)، خونریزی رحم (۹٪ تا ۱۱٪)

■ هماتولوژیک و انکولوژیک: لنفوسیتوپنی (۸۶٪ تا ۸۸٪)، لکوپنی (۱۳٪ تا ۱۸٪)، نوتروپنی (۱۳٪ تا ۱۴٪).

■ موضعی: واکنش محل تزریق (۷۸٪ تا ۸۵٪؛ از جمله التهاب [۵۳٪]، درد [۱۸٪]، نکرورز بافتی [۴٪ تا

۵٪]، واکنش حساسیتی [۴٪]، تورم [۲٪ تا ۳٪]، جرم باقیمانده [۲٪])

■ عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف (۵۳٪ تا ۶۱٪)، آرترالژی (۳۱٪)، میالژی (۲۳٪ تا ۲۷٪).

■ تنفسی: علائم شبیه آنفلوآنزا (در طول دوره درمان کاهش می یابد؛ ۵۷٪ تا ۶۰٪).

■ متفرقه: تب (۳۱٪ تا ۳۶٪)



■ تداخلات دارویی

■ مشتقات تئوفیلین: اینترفرون ها ممکن است متابولیسم مشتقات تئوفیلین را کاهش دهند.
استثناها: دیفیلین.

■ زیدوودین: اینترفرون ها ممکن است اثر نامطلوب/سمی زیدوودین را افزایش دهند. اینترفرون ها ممکن است متابولیسم زیدوودین را کاهش دهند.

ارزیابی آزمایشگاهی قبل از شروع اینترفرون ها :

CBC DIFF :

در صورت $HB > 9$ و $PLT > 75000$ و $ANC > 1500$ و $WBC > 3000$ و $LYM > 1000$ بلامانع است

LFT :

مشاوره ی گوارش باید انجام گردد

در صورتی که آنزیم های کبدی ALT و AST :

۱ تا ۲.۵ برابر ULM شد \leq DOSE MANAGEMENT

۲.۵ تا ۵ برابر ULM شد \leq میتوان به طور موقت قطع شود یا کاهش دوز داده شود

۵ تا ۲۰ برابر ULM شد \leq موقت قطع شود اگر بعد از شروع دوباره باین مقدار رسید باید به طور دائم قطع گردد

بالای ۲۰ برابر ULM شد \leq قطع دائمی



■ بیلروبین :

■ افزایش تا ۲.۵ * مشکلی ندارد

■ در صورت افزایش بیشتر از ۲.۵ و یا علائم و زردی باید دائم قطع شود

■ TFT : در صورت داشتن علائم بیماری تیروئید یا سابقه بیماری تیروئید چک شود

■ مانیتورینگ حین درمان :

■ عوارض :

■ ۱- INJECTION SITE REACTION

■ در صورت عوارض mild مثل اریتم و ایندوراسیون مشکلی ندارد

■ در صورت عوارض ماژور مثل نکروز پوست قطع دائم شد

■ ۲- لیبوآتروفی در محل تزریق

■ جهت کاهش این عارضه چرخش محل تزریق و کمپرس سرد توصیه میشود

■ در صورت severe بودن (ایجاد در سه محل) قطع دائم

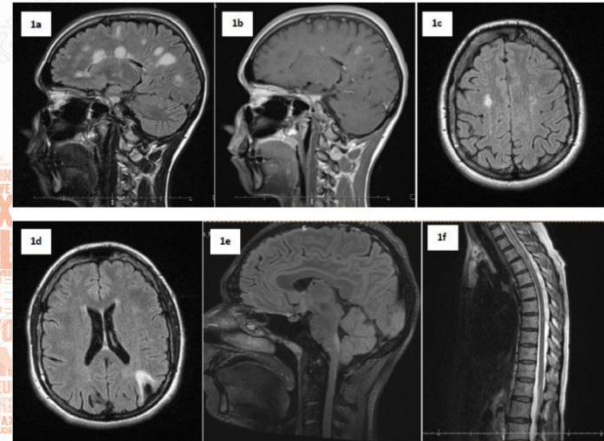
■ ۳- flu like syndrm

■ به صورت تب و میالژی و سردرد و ... است برای کاهش مصرف NSAID قبل و هر ۴-۶ ساعت

توصیه میشود

■ نظارت بر پاسخ به درمان -

■ پاسخ به درمان اصلاح کننده بیماری را می توان با پیگیری بالینی با توجه دقیق به تظاهرات احتمالی فعالیت بیماری ام اس از جمله حملات حاد (عود) و شروع یا پیشرفت ناتوانی پایدار بررسی کرد. بسیاری از پزشکان اطلاعات بالینی را با مطالعات تصویربرداری عصبی دوره ای (MRI) تکمیل می کنند تا بر توسعه ضایعات بدون علامت جدید نظارت کنند. پروتکل ترجیحی ما ارزیابی بیماران با مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (Expanded Disability Status Scale) هر ۳ ماه و MRI مغز هر ۱۲ ماه است.



Glatiramer acetate: Drug information ■

- مکانیسم عمل
- گلاتیرامر مخلوطی از پلیمرهای تصادفی از چهار اسید آمینه است. ال-آلانین، ال-گلوتامیک اسید، ال-لیزین و ال-تیروزین، مخلوط حاصل از نظر آنتی ژنی شبیه پروتئین پایه میلین است که جزء مهمی از غلاف میلین اعصاب است.



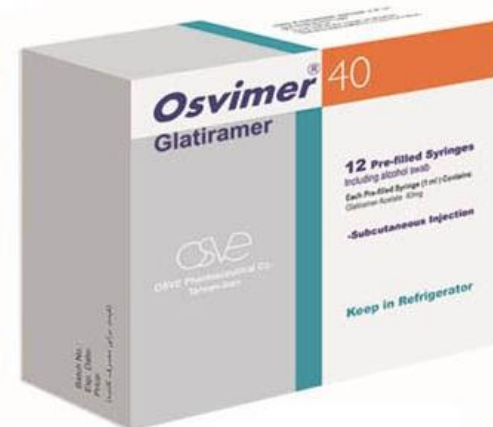
- Brand Names:
- Copaxone;
- Glatopa







برند های ایرانی :
کوپامر
سینومر
و ..



■ واکنش های نامطلوب

- قلبی عروقی: اتساع عروق (۳٪ تا ۲۰٪)، درد قفسه سینه (۲٪ تا ۱۳٪)
- سیستم عصبی مرکزی: درد (۲۰٪)، اضطراب (۱۳٪)
- درماتولوژیک: بثورات پوستی (۲٪ تا ۱۹٪)، دیافورز (۱۵٪)
- دستگاه گوارش: حالت تهوع (۲٪ تا ۱۵٪)
- حساسیت مفرط: حساسیت مفرط فوری (۲ تا ۱۶ درصد؛ پس از تزریق، از جمله گر گرفتگی، درد قفسه سینه، تپش قلب، اضطراب، تنگی نفس، انقباض گلو و/یا کهیر)
- ایمونولوژیک:
- عفونت: عفونت (۳۰٪)
- موضعی: التهاب در محل تزریق (۲٪ تا ۴۹٪)، اریتم در محل تزریق (۲۲٪ تا ۴۳٪)، درد در محل تزریق (۱۰٪ تا ۴۰٪)، خارش در محل تزریق (۶٪ تا ۲۷٪)، توده باقیمانده در محل تزریق (۶٪ تا ۲۷٪)، تورم (۱٪ تا ۱۹٪)
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف (۲۲٪)، کمردرد (۱۲٪)
- تنفسی: تنگی نفس (۳٪ تا ۱۴٪)، علائم شبه آنفولانزا (۳٪ تا ۱۴٪)، نازوفارنژیت (۱۱٪).

عوارض شایع :

۱ - عارضه محل تزریق که شایع ترین میباشد و management آن مانند اینترفرون میباشد.

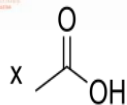
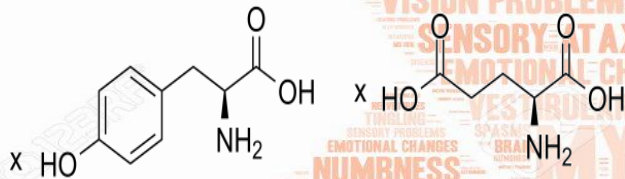
۲ -- idiosyncratic post injection reaction

شامل علائمی مانند اضطراب تنگی نفس درد قفسه سینه و افزایش HR و شبه MI میباشد که معمولاً بعد از ۳۰ دقیقه بهبود میابد و باید به بیمار اطمینان داده شود.

■ مولتیپل اسکلروزیس (MS) عودکننده): SubQ:

■ توجه: فرمولاسیون گلاتیرامر ۲۰ میلی گرم در میلی لیتر و ۴۰ میلی گرم در میلی لیتر است.

■ ام اس (عودکننده- فروکش کننده): ۲۰ میلی گرم یک بار در روز یا ۴۰ میلی گرم ۳ بار در هفته با فاصله حداقل ۴۸ ساعت





■ موارد منع مصرف

■ حساسیت به گلاتیرامر استات، مانیتول یا هر جزء فرمولاسیون



THANKS FOR YOUR ATTENTION