

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani la care intervenția chirurgicală nu a normalizat secreția de cortizol, preoperator la pacienții cu sindrom Cushing sever sau la pacienții la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune.

Sindromul Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipersecreție endogenă de cortizol și care netratată crește mortalitatea pacienților de 1,7-4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante care scad calitatea vieții pacienților și îi reduc supraviețuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

II. Criterii de includere și excludere

1. Categoriile de pacienți eligibili

- a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate și
- b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puțin două teste pozitive din următoarele trei:
 - lipsa supresiei cortizolului seric $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau $2 \text{ mg} \times 2$ zile
 - două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
 - pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00și
- c) Pacient aflat în una din situațiile următoare:
 - Postoperator, în condițiile persistenței hipercortizolismului
 - Preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing sever
 - Intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune datorită comorbidităților sau lipsei de localizare a tumorii

2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

- a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puțin două măsurători) sau
- b) Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: $2 \text{ mg} \times 2$ zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub $1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l)
- c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute și
- d) ACTH plasmatic

- e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar / suprarenale / alte localizări conform etiologiei)
- f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală
- g) Consultul cardiologic și EKG
- h) Evaluarea funcției hipofizare în cazul pacienților cu boala Cushing

3. Criterii de excludere

- a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere
- b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)
- c) Boli hepatice acute sau cronice
- d) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
- e) medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V-Atenționări și precauții speciale)
- f) Sarcină și alăptare
- g) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

III. Tratament

Tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.

Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de a doua linie, fiind rezervat pacienților la care intervenția chirurgicală nu a reușit vindecarea sindromului Cushing. La pacienții cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală și gonade prin inhibiția enzimei de clivaj a lanțurilor laterale ale colesterolului, 17 α hidroxilaza, 17,20 liaza și 11- β hidroxilaza, scăzând rapid producția și secreția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect și asupra celulelor corticotrofe la pacienții cu boală Cushing, inhibând secreția de ACTH, efect sugerat de studii in vitro și studii in vivo la șoareci.

1. Doze inițiere

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.

2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreținere a fost între 600 mg/zi și 800 mg/zi;

- După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni;
- În cazul apariției insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prolungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)

V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)

- Monitorizarea funcției hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcției suprarenale - insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepție - femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută.
- Potențială interacțiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la inițierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat

- Atenționare cu privire la excipienți – lactoză pentru pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea funcției suprarenale

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea țintă și este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3-6 luni.
- Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

2. Monitorizarea funcției hepatice

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline și bilirubinei trebuie efectuată:
 - săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
 - apoi lunar timp de 6 luni
 - săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

3. Monitorizarea intervalului QTc

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicațiilor clinice.
- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat și de medicul endocrinolog din teritoriu.

DCI ISAVUCONAZOLUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM

Introducere

Isavuconazolul este un triazol de a doua generație cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasă și orală, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

I. Indicația terapeutică

Pacienții adulți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiții particulare

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu aspergiloza invazivă sau mucormicoza dovedită micologic și care îndeplinesc minim una din condițiile de mai jos:

- la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată, cu adresabilitate pentru pacienții cu patologie în sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.
- la adulți pentru tratamentul aspergilozei invazive, cu adresabilitate pentru pacienții cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B sau Voriconazol este contraindicat.
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorită interacțiunii cu alte medicamente pe care acești pacienți le iau.
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eșec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă