

2. Criterii de excludere

Pacienti la care datele clinice, si biologice, microbiologice, imagistice si histopatologice nu sustin forma invaziva de aspergiloza

Pacienti cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții următori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină.

III. Tratament

Evaluarea preterapeutică

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
 - pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
 - pacienții cu hemopatie malign
 - pacienții cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.
- Radiografia toracică ce evidențiază opacități pneumonice cu tendință la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.
 - CT torace ce descrie o cavitate ce conține în interior o masă cu “semnul lunei” sau semnul Monad si la examinarea CT in dinamica, deplasarea micetomului, care „cade” în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal in decubit anterior.
 - Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracosopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă și însămânțare de culturi ce vor fi pozitive pentru *A. fumigatus*.
 - Examenul ORL ce decelează infecție a canalului auditiv cu secreții verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări si la examenul micologic se evidentteaza aspergilus.
 - Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros și frotiuri Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitros.

- Test PCR pozitiv.
- Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv.

Doza de administrare

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire și diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreținere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.
- Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Isavuconazol la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B). Isavuconazolul a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.

IV. Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

Diminuarea până la dispariția leziunilor descrise mai sus.

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice și limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice și de nutriție- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolență; Convulsii; Sincopă; Amețeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice și vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitații Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale - Dispnee; Insuficiență respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greață; Durere abdominală Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare -Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamyltransferazei
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat - Erupție cutanată tranzitorie; Prurit; Peteșii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale și ale căilor urinare-Insuficiență renală.

V. Prescriptori

Tratamentul se initiaza de catre medicii oncologi, hematologi, infectiionisti, ORL-isti, medicii specialisti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant si nominalizate prin ordin al ministrului sanatății, medici din specialitati clinice conform competentelor si poate fi continuat, pentru administrarea orala in ambulatoriu de medici din specialitatile clinice, conform competentelor sau de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale, in dozele si pe durata indicate in aceasta.”

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM

ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL]

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg-săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.