

DCI SIROLIMUS

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicații

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
 - examen CTSau
- Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezența celulelor epitelioide)
- Sau
- Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml
- Vârsta peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) $\leq 70\%$ față de valoarea normală (post-bronhodilatator)

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

Atenționări speciale:

- Valori anormale ale testelor hematologice și hepatice
- Funcție renală anormală
- Infecții intercurrente la momentul inițierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei
- Pacienții cu hiperlipidemie deja instalată.

In situațiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

- 1. Doza** inițială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

2. Precauții de administrare

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sirolimus la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii și adolescenți.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus și cresc nivelurile acestuia, și includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu** (**diltiazem, verapamil, nicardipină**), anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiți **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir**), **antagoniști ai receptorilor dopaminei** (**bromcriptină**), **cimetidină și danazol**.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus și reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii CYP3A4 includ anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum)**, **anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină**.

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere. Se

recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au aratat ca în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în laptele.

Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene și tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

Este necesara precautie in cazul in care pacientul primeste oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina – medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (Hypericum perforatum).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentrațiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentrațiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Sirolimus este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, scaderea în greutate, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcție pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic și/ sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicități inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv național desfășurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.