

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

2. Criterii de excludere

Pacienți la care datele clinice, și biologice, microbiologice, imagistice și histopatologice nu susțin forma invazivă de aspergiloza

Pacienți 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 și la examinarea CT în dinamică, deplasarea micetomului, care „cade” în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.
 - Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracoscopia 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 și la examenul micologic se evedentează *aspergillus*.
 - 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 intravenoasa (PEV) sau oral, dozele putand 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 orala 200 mg la 8 ore, in 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 orala la cea intravenoasa 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 Isavuconazolla 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 ChildPugh A și B). Isavuconazolnu 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 - Erupecie 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 inițiază de către medicii oncologi, hematologi, infecționiști, ORL-iști, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant și nominalizate prin ordin al ministrului sănătății, medici din specialități clinice conform competențelor și poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialitățile clinice, conform competențelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata indicate în aceasta.”