DCI ISAVUCONAZOLUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 intravenoasa și orala, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

I. Indicația terapeutică

Pacienții adulti diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză in conditii particulare

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pacienti adulti cu aspergiloza invaziva sau mucormicoza dovedita micologic si care indeplinesc minim una din conditiile 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.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B sau Voriconazol este contraindicat.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorita interacțiunii cu alte medicamente pe care acesti pacienti le iau.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la esec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invaziva la:

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

- pacienții cu hemopatie malignă

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 substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii urmatori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienţi 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 acţiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină şi sunătoare sau cu inductori moderaţi ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină şi etravirină.

III. Tratament

Evaluarea preterapeutică

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinarile 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 tendinţă 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 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 si la examenul micologic se evidenteaza 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 intravenoasa (PEV) sau oral, dozele putand fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire şi 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 întreţinere 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 atenţie raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilităţii 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 indicaţii clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Cu toate acestea, experienţa clinică la pacienţii vârstnici este limitată.
- Copii și adolescenți Siguranţa şi eficacitatea Isavuconazolla copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficienţă renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficienţă hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară sau moderată (clasele ChildPugh A şi B). Isavuconazolnu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscurile.

IV. Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

Diminuarea pana la disparitia leziunilor descrise mai sus.

Monitorizarea urmatoarelor tulburari:

- Tulburări hematologice şi limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice şi de nutriţie- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriţie
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolenţă; Convulsii; Sincopă; Ameţeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice şi vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilaţie atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitaţii Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale - Dispnee; Insuficienţă respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greaţă; Durere abdominală Dispepsie; Constipaţie; 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-glutamiltransferazei
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat - Erupţie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteşii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale şi ale căilor urinare-Insuficienţă renală.

V. Prescriptori

Tratamentul se initiaza de catre medicii oncologi, hematologi, infecționiști, ORL-iști, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, 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.”