



Uno de *estudio de Cushing independiente de ACTH*

Está disponible en la literatura la información referente a 17 pacientes con tumores suprarrenales, así como a 2 pacientes con hiperplasia corticoadrenal nodular primaria (NAH, por sus siglas en inglés), tratados con ketocozazol; también están disponibles 17 notificaciones de caso individuales de pacientes con tumores benignos o malignos o con NAH, así como de 2 casos pediátricos del síndrome de McCune-Albright. Tras el inicio del tratamiento se observó una mejoría de los síntomas clínicos de la mayoría de los pacientes. No obstante, en los pacientes con carcinoma corticoadrenal, la mejoría del hipercortisolismo con ketocozazol fue, en algunos casos, limitada.

#### Población pediátrica

Está disponible en la literatura la información referente a 24 pacientes pediátricos con síndrome de Cushing endógeno tratados con ketocozazol, de ellos, 16 tenían más de 12 años y 8 tenían menos de 12 años.

Con el tratamiento con ketocozazol en los pacientes pediátricos se logró, en la mayoría de los casos, normalizar los niveles de cortisol libre en orina o obtener una mejoría clínica, incluida la recuperación de la velocidad de crecimiento y la función gonadal, así como la normalización de la tensión sanguínea, de los síntomas del síndrome de Cushing, y de la pérdida de peso. Las dosis que se usaron en los adolescentes de más de 12 años fueron similares a las usadas en pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

#### Estudios electrofisiológicos

Datos de algunos estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos y estudios de interacciones medicamentosas sugieren que dosis orales de ketocozazol de 200 mg, dos veces al día, durante 3 a 7 días pueden resultar en un pequeño incremento del intervalo QTc; con niveles plasmáticos pico de ketocozazol se observó una media máxima de incremento de 16 a 12 milisegundos, aproximadamente entre 1 a 4 horas de su administración. Esta pequeña prolongación del intervalo QTc, sin embargo, no es considerada clínicamente relevante.

#### Farmacocinética

Absorción: Los niveles plasmáticos estables promedio de aproximadamente 3,5 µg/ml se alcanzan 1 a 2 horas después de la administración oral de una sola dosis de 200 mg administrada durante una comida. La eliminación plasmática sustituyente es bifásica con una vida media de 2 horas durante las primeras 10 horas y 8 horas de allí en más.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas *in vivo*, principalmente a la fracción albumina, es de aproximadamente el 90%. Solo una porción despreciable del ketocozazol alcanza el líquido celolaguariano.

Metabolismo: Después de la absorción en el tracto gastrointestinal, ketocozazol se convierte en varios metabolitos inactivos.

Excreción: Aproximadamente un 13% de la dosis se excreta por orina, de los cuales 2 a 4% es droga no metabolizada. La principal vía de eliminación es a través de la bile hacia el tracto gastrointestinal.

#### Condiciones en poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática o renal no difiere en forma significativa la farmacocinética del ketocozazol cuando se lo comparó con la de sujetos sanos.

#### Posología y modo de administración

Ketocozazol debe ser administrado vía oral con las comidas para una máxima absorción. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o en medicina interna y que dispongan de las instalaciones y equipos adecuados para hacer un seguimiento de las respuestas bioquímicas, dado que hay que ajustar la dosis a las necesidades terapéuticas del paciente, en función de la normalización de los niveles de cortisol.

#### Posología

Inicio del tratamiento

La dosis recomendada para el inicio del tratamiento en adultos y adolescentes es de 400-600 mg/día, administrados por vía oral, en dos o tres dosis divididas. La dosis se puede aumentar rápidamente hasta 800-1200 mg/día en dos o tres dosis divididas.

Al inicio del tratamiento se debe controlar el nivel de cortisol libre en orina de 24 horas cada pocos días/pocas semanas.

Ajuste de la posología

La dosis diaria de Ketocozazol LAZAR se debe ajustar periódicamente en cada paciente, con el objetivo de normalizar los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma.

Se puede realizar un aumento de la dosis de 200 mg/día cada 7 - 28 días si los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma están por encima del rango normal, siempre que la dosis de Ketocozazol sea tolerada por el paciente.

Para lograr niveles normales de cortisol puede resultar necesario desde una dosis de 400 mg/día (dosis de mantenimiento) hasta una dosis máxima de 1200 mg/día por vía oral dividida en 2 - 3 dosis. En la mayoría de los casos publicados la dosis de mantenimiento oscila entre 600 mg/día y 800 mg/día. Una vez determinada la dosis eficaz de Ketocozazol LAZAR, se puede realizar el seguimiento de los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma cada 3 - 6 meses.

En caso de insuficiencia suprarrenal y en función de la gravedad, se debe reducir la dosis de ketocozazol LAZAR en 200 mg/día como mínimo, o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y/o añadirse un tratamiento con corticosteroides hasta que se resuelva dicho problema. Posteriormente se puede reanudar el tratamiento con Ketocozazol LAZAR a dosis más baja que la que provocó la insuficiencia.

Si se desea cambiar la estrategia terapéutica (por ejemplo, realizar una intervención quirúrgica), se puede detener bruscamente el tratamiento con Ketocozazol LAZAR. No se requiere un reducción progresivamente la dosis.

Pausas periódicas para el tratamiento de mantenimiento

El posterior tratamiento de mantenimiento se puede administrar de una de las dos maneras siguientes:

- Pauta de bloqueo: se puede proseguir con la dosis de mantenimiento de Ketocozazol LAZAR, tal y como se ha descrito anteriormente;
- Pauta de bloqueo y reemplazo: se puede aumentar la dosis de mantenimiento de Ketocozazol LAZAR en 200 mg y añadirse un tratamiento simultáneo de reemplazo de corticoides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ketocozazol LAZAR en niños menores de 12 años. No se puede hacer una recomendación posológica para los niños de menos de 12 años. La posología en adolescentes de más de 12 años es la misma que en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La información sobre el que se dispone sobre el uso de Ketocozazol en pacientes de más de 65 años es limitada, aunque no existen indicios de que pueda resultar necesario un ajuste de dosis específico en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Aunque los datos de los que se dispone son limitados, la farmacocinética de Ketocozazol no es significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal, comparada con la de los sujetos sanos. No se recomienda realizar un ajuste de dosis en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

El ketocozazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica.

Sero, peso y raza

No se ha llevado a cabo ninguna evaluación formal para investigar las posibles diferencias en la farmacocinética del ketocozazol entre hombres y mujeres, y la información disponible con la que se evalúa el efecto del peso sobre la farmacocinética del ketocozazol es muy limitada.

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Hipersensibilidad a cualquier medicamento antidiabético insulínico.
- Hepatopatía aguda o crónica y/o si los niveles de enzimas hepáticas previos al tratamiento exceden de 2 veces el límite superior de normalidad,
- Embarazo.
- Lactancia.
- Prolongación del QTc documentada, ya sea congénita o adquirida.
- Tratamiento simultáneo con cualquiera de los siguientes medicamentos, que pueden interactuar y provocar efectos adversos que pueden ser potencialmente mortales: inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina y lovastatina), puesto que aumenta el riesgo de toxicidad en la musculatura esquelética, incluida la rabdomiolisis; epinefrina, puesto que aumenta el riesgo de hipotensión e hipotensión; principios activos cuyas concentraciones plasmáticas puede aumentar y, posiblemente, prolongar el QTc: metadona, dispramidina, quinidina, dromedrona, piroxicam, sertralina, suqualina (squalin)/ritonavir 1000/100 mg, dos veces al día, ranitidina, moxifloxacina, haloperidol, dabigatran, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias; ticlopidina, alprazolam y midazolam por vía oral, puesto que se puede ocasionar una sedación prolongada si aumentada y alterada; anestésicos: analgésicos tipo controlado del centro por ejemplo, clonazepam, clonidina, clorazepato, argometina terpinolol, argometina y metilergometina (metelergometina), puesto que aumenta el riesgo de ergonismo y de otras reacciones adversas vasoespásticas graves: lurasidona, quetiapina, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad, tiorantidina y dantrolina, en pacientes con insuficiencia renal grave, puesto que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y de prolongación del intervalo QT; telitoprida, risperidona, puesto que aumenta el riesgo de edema y de insuficiencia cardíaca congestiva; colchicina, en pacientes con insuficiencia renal, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas graves; inotoloxina, a causa de una elevación en la metabolización de dicho medicamento; everolimus, sirolimus (también conocido como rapamicina), a causa de un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos; vandetanib, en hombres de más de 75 años, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas; paracetamol/ombitasvir (ritonavir), puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas; tescoretina y sulfonamida, en pacientes con insuficiencia renal; toleptatin, que se usa para tratar una enfermedad específica llamada "síndrome de reacción inadecuada de hormona antidiurética". La lista anterior no es una lista completa de los compuestos que pueden interactuar con ketocozazol y provocar reacciones potencialmente mortales.

#### Advertencias

Ketocozazol LAZAR (compromiso) debe indicarse solamente cuando no se dispusiera de otros tratamientos eficaces, o cuando éstos no fueran tolerados y se considere que los potenciales beneficios del uso de ketocozazol justifican sus posibles riesgos.

#### Hepatotoxicidad

La probabilidad de que ketocozazol ocasione toxicidad hepática grave es de 1/15,000. Se han observado lesiones hepatocelulares agudas, principalmente en forma de lesión colestásica o como patión de toxicidad mixta. Se han notificado casos mortales, especialmente cuando se prosigue con el tratamiento pese a la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Se observaron aumentos de los niveles de enzimas hepáticas en aproximadamente 13,5 % (hasta 5 veces el valor normal) y 2,5% (más de 5 veces el valor normal) de los pacientes, que aparecen principalmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Los niveles de enzimas hepáticas volvieron a la normalidad dentro de un plazo de 2-12 semanas posterior a una reducción de la dosis o de la interrupción del tratamiento con ketocozazol. La hepatotoxicidad no parece ser dependiente de la dosis. Al plantearse un tratamiento con Ketocozazol LAZAR (compromiso) se deben tener en cuenta todos los posibles factores de hepatotoxicidad asociados, y detectarse todo nivel anormal de las enzimas hepáticas, antes del inicio del tratamiento. Ketocozazol LAZAR no se debe administrar si los niveles de enzimas hepáticas están no más del doble del límite superior de normalidad; tampoco se debe administrar junto con otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe realizar un seguimiento de los niveles de enzimas hepáticas una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y, después, una vez al mes durante 6 meses. En caso de detectarse un aumento de los niveles de enzimas hepáticas que sea inferior a 3 veces el límite superior de normalidad, se debe realizar un seguimiento más estrecho de la función hepática, y en lo posible reducir la dosis diaria. En caso de que el aumento de los niveles de enzimas hepáticas sea más de 3 veces el límite superior de normalidad, se debe detener inmediatamente el tratamiento con Ketocozazol LAZAR (compromiso), que no se debe reanudar, dado el riesgo de toxicidad hepática grave.

#### Control de la función suprarrenal

Se debe hacer un seguimiento de la función suprarrenal a intervalos regulares, puesto que puede aparecer insuficiencia suprarrenal durante el tratamiento en condiciones de un déficit relativo de cortisol causado por un aumento de la demanda de glucocorticoides (por ejemplo, en caso de estrés, intervención quirúrgica o infección); y/o en caso de un ceses de tratamiento con Ketocozazol LAZAR (en los pacientes tratados con una pauta que sea exclusivamente para bloquear); o si la terapia de reemplazo de glucocorticoides es insuficiente (en los pacientes tratados con una pauta para bloquear y reemplazar). Se debe hacer un seguimiento de los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en suero o plasma y/o en saliva, como mínimo dentro del plazo de una semana tras el inicio del tratamiento con Ketocozazol LAZAR, y de manera periódica después. Cuando los niveles de cortisol libre en orina y cortisol en suero/plasma sean normales y estén cerca de los niveles deseados, y una vez determinada la dosis eficaz de Ketocozazol LAZAR, se puede realizar un seguimiento cada 3 - 6 meses.

Se debe hacer un seguimiento de todos los síntomas, así como informar, a todos los pacientes, acerca de los signos y síntomas asociados al hipercortisolismo (por ejemplo, distensión, fatiga, ansiedad, náuseas, vómitos, pérdida de peso, hipotensión, hipertrofia, hiperglucemia e hipoglucemia). Si de los síntomas clínicos se desprende que puede existir insuficiencia suprarrenal, se deben medir los niveles de cortisol e interrumpir temporalmente el tratamiento con Ketocozazol LAZAR o reducir la dosis, y si es necesario, iniciar la terapia de reemplazo de corticoides. Posteriormente puede reanudarse el tratamiento con Ketocozazol LAZAR a dosis menores que las que ocasionaron la insuficiencia.

#### Pauta de bloqueo y reemplazo

A los pacientes tratados con una pauta de bloqueo y reemplazo se les debe enseñar a ajustar su dosis de la terapia de reemplazo de corticoides en condiciones de estrés. Además, se les debe proporcionar una tarjeta para emergencias y un conjunto de glucocorticoides de emergencia.

#### Hipersensibilidad

Se ha comunicado anafilaxia luego de la primera dosis. También se han comunicado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria.

#### Aumento de sedación

La coadministración de ketocozazol con midazolam, ticlopidina o alprazolam por vía oral ha producido elevadas concentraciones plasmáticas de dichos drogas, lo cual puede potenciar y prolongar la acción hipnótica y sedante, especialmente con la administración crónica o de dosis repetidas de estos fármacos. Se contraindica el uso concomitante de ketocozazol con estos fármacos.

#### Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. No hay estudios disponibles sobre su uso en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Ketocozazol (compromiso) no debe ser administrado durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: Dado que ketocozazol se excreta por la leche, a aquellas madres que se encuentren bajo tratamiento no deberían amamantar.

#### Reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.