

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 406, cod (H02CA02): DCI OSILODROSTATUM

Introducere

Sindromul Cushing endogen este o afecțiune rară caracterizată prin expunerea cronică a țesuturilor la niveluri suprafiziologice de cortizol, consecutiv disfuncției axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, cu pierderea mecanismului de feedback negativ și perturbarea ritmului circadian al secreției de cortizol. Această afecțiune se asociază cu morbiditate crescută (obezitate centrală, hipertensiune arterială/boală cardiovasculară, dislipidemie, rezistență la insulină/diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi, miopatie proximală, tulburări psihice etc.) și cu mortalitate crescută față de populația generală.

Conform clasificării etiologice utilizate în protocolul de diagnostic al sindromului Cushing endogen, hipercortizolismul endogen poate fi determinat de:

- cauze ACTH-dependente hipofizare (boala Cushing);
- cauze ACTH-dependente ectopice (secreție ectopică de ACTH sau extrem de rar CRH);
- cauze ACTH-independente suprarenaliene (adenoame/carcinoame corticosuprarenaliene secretante de cortizol, respectiv hiperplazii suprarenale ACTH-independente).

Osilodrostatum este un inhibitor potent, selectiv și reversibil al enzimei 11 β -hidroxilază (CYP11B1), responsabilă de conversia 11-deoxicortizolului în cortizol la nivelul cortexului suprarenalian. Prin inhibarea acestei etape finale a steroidogenezei, Osilodrostatum determină scăderea sintezei cortizolului și normalizarea expunerii tisulare la glucocorticoizi. Tratamentul are ca obiectiv obținerea controlului biochimic al hipercortizolismului, cu ameliorarea manifestărilor clinice și reducerea riscului cardiovascular, metabolic și osteo-muscular asociat expunerii cronice la exces de cortizol.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Osilodrostatum este indicat în tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți (ACTH-dependent sau ACTH-independent), în următoarele situații:

- a) intervenția chirurgicală nu este o opțiune terapeutică (neoperabilitate, comorbidități severe, lipsa localizării tumorii sau alte situații documentate medical);
- b) intervenția chirurgicală este contraindicată;
- c) intervenția chirurgicală a eșuat și există hipercortizolism persistent sau recidivat;
- d) tratament preoperator la pacienții cu sindrom Cushing endogen sever, în vederea controlului hipercortizolismului și reducerii riscului perioperator, atunci când este justificat clinic.

În concordanță cu indicația aprobată, tratamentul cu Osilodrostatum se adresează sindromului Cushing endogen la adulți, indiferent de etiologie (ACTH-dependentă sau ACTH-independentă), în condițiile existenței hipercortizolismului activ și ale indicației clinice de tratament medicamentos.

II. Criterii de includere

II.1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu sindrom Cushing endogen activ, aflați în una dintre următoarele situații:

- preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing endogen sever, respectiv la pacienții cu una din complicațiile severe de mai jos:
 - Hipertensiune arterială severă sau necontrolată
 - Infecții severe sau sepsis
 - Diabet zaharat sever / hiperglicemie necontrolată sau cetoacidoză
 - Psihoză acută sau simptome psihiatrice severe
 - Miopatie progresivă debilitantă
 - Tromboembolism
 - Insuficiență cardiacă.
- postoperator, în condițiile persistenței sau recidivei hipercortizolismului;
- intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune terapeutică din cauza comorbidităților, lipsei localizării tumorii sau altor situații documentate medical.

a) **Sindrom Cushing endogen activ documentat clinic**, prin prezența a cel puțin unuia dintre semnele și/sau manifestările clinice sugestive de hipercortizolism (de exemplu: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate cutanată/echimoze, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, tulburări psihice/depresie, miopatie proximală), și/sau a comorbidităților cronice asociate hipercortizolismului (de exemplu: hipertensiune arterială necontrolată, diabet zaharat dezechilibrat, osteoporoză cu risc de fracturi de fragilitate);

și

b) **Diagnostic de sindrom Cushing endogen confirmat biologic**, prin prezența a cel puțin două teste pozitive dintre următoarele:

- lipsa supresiei cortizolului seric/plasmatic $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l) după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau după testul cu dexametazonă în doză mică (2 mg/zi timp de 2 zile);
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar (CLU) din urina de 24 de ore, peste limita superioară a intervalului de referință;
- pierderea ritmului circadian al secreției de cortizol, evidențiată prin două valori crescute ale cortizolului salivar (LNSC, late night salivary cortisol) sau seric/plasmatic la ora 23:00

II.2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

a) **Documentarea hipercortizolismului activ**, prin teste biochimice adecvate diagnosticului (nu mai vechi de 3 luni), incluzând, după caz:

- test de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau test cu dexametazonă în doză mică (2 mg/zi timp de 2 zile);
- CLU din urina pe 24 de ore (cel puțin două determinări);
- cortizol salivar sau seric/plasmatic la ora 23:00 (pentru evaluarea pierderii ritmului circadian al secreției de cortizol; cel puțin două determinări);

b) Evaluare etiologică, după caz:

- ACTH seric/plasmatic
- investigații imagistice (RMN hipofizar / CT sau RMN suprarenale / alte investigații de localizare, în funcție de etiologie).

c) Bilanț biologic și clinic util pentru siguranță și monitorizare:

- electroliți (Na, K, Mg), funcție renală;
- teste hepatice (ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală);
- glicemie și, după caz, hemoglobină glicată (HbA1c);
- evaluare cardiologică și electrocardiogramă (EKG) bazală.

d) La femei cu potențial fertil:

- excluderea sarcinii înainte de inițierea tratamentului;
- recomandarea unei metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului.

III. Contraindicații și criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului;
- sarcină sau alăptare;
- imposibilitatea asigurării monitorizării biochimice și clinice necesare pentru ajustarea dozei și supravegherea siguranței tratamentului;
- hipokaliemie și/sau hipomagnezieemie severe, necontrolate la inițiere, până la corectare și asigurarea monitorizării adecvate;
- prelungirea intervalului QTc documentată și/sau risc crescut de aritmii ventriculare, în absența evaluării cardiologice și a posibilității de monitorizare corespunzătoare;
- tratament concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT, dacă nu este posibilă ajustarea terapiei și monitorizarea corespunzătoare.

IV. Posologie / Recomandări privind administrarea de OSILODROSTATUM

Tratamentul cu Osilodrostatum se inițiază și se monitorizează de către medici cu experiență în managementul sindromului Cushing endogen, cu acces la monitorizare biochimică adecvată, având în vedere necesitatea ajustării dozei în funcție de valorile cortizolului (plasmatic/seric matinal și urinar) și de răspunsul clinic.

Mod de administrare

- Administrare orală.
- Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Doza inițială

- Doza inițială recomandată este de 2 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală: 4 mg/zi).
- La pacienții de origine asiatică, doza inițială recomandată este de 1 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală: 2 mg/zi).

Ajustarea dozei (titrare)

- Doza se ajustează individual, cu scopul obținerii controlului biochimic al hipercortizolismului și al răspunsului clinic.

- Creșterea dozei se face treptat, inițial în trepte de 1 mg sau 2 mg per priză (de exemplu, creștere cu 1 mg x 2 prize = +2 mg/zi), în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale.
- Modificările de doză nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată la 1–2 săptămâni.
- Decizia de creștere a dozei se bazează pe evaluările biochimice ale cortizolului (plasmatic/seric matinal și urinar) și pe răspunsul clinic.

Monitorizarea în cursul titrării și după stabilizarea dozei

- Se recomandă monitorizarea valorilor cortizolului (cortizol plasmatic/seric matinal și/sau CLU urina de 24 de ore și) la intervale de 1–2 săptămâni, până la obținerea și menținerea unui răspuns clinic și biochimic adecvat.
- După stabilirea dozei eficiente, monitorizarea poate fi efectuată la intervale mai mari, în funcție de evoluția clinică.
- În situații selecționate, în special la pacienți cu discrepanțe între datele clinice și valorile CLU, se poate utiliza determinarea cortizolului salivar nocturn (ora 23:00, LNSC) pentru evaluarea controlului ritmului circadian al secreției de cortizol. LNSC nu înlocuiește CLU ca parametru principal de ajustare a dozei.

Reducerea dozei / întreruperea temporară

- Doza de Osilodrostatum trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă:
 - valorile cortizolului plasmatic/seric matinal se situează sub limita inferioară a valorilor normale; sau
 - valorile cortizolului plasmatic/seric matinal scad rapid către limita inferioară a intervalului de referință; sau
 - pacientul prezintă semne/simptome sugestive de hipocortizolism sau modificări paraclinice asociate sugestive pentru hipocortizolism (de exemplu hipoglicemie, hiponatremie și/sau hiperpotasemie).
- Administrarea poate fi reluată după remiterea simptomelor și/sau a modificărilor paraclinice menționate mai sus, cu o doză mai mică, cu condiția ca valorile cortizolului plasmatic/seric matinal să fie peste limita inferioară a valorilor normale, în absența substituției cu glucocorticoizi.

Doza de întreținere

- Doza de întreținere este individualizată.
- În studiile clinice, doza uzuală de întreținere a variat între 2 mg și 7 mg de două ori/zi

Doza maximă

Doza maximă recomandată este de 30 mg de două ori/zi.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să administreze doza următoare la ora programată. Doza următoare nu trebuie dublată.

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei; valorile de CLU trebuie interpretate cu precauție în insuficiența renală moderată-severă, fiind avute în vedere metode alternative de monitorizare a cortizolului.

- Insuficiență hepatică: Child-Pugh A – fără ajustare; Child-Pugh B – doza inițială recomandată 1 mg de două ori pe zi; Child-Pugh C – doza inițială recomandată 1 mg o dată pe zi, seara, cu creștere inițială în trepte până la 1 mg de două ori pe zi; în timpul creșterii dozei poate fi necesară monitorizare mai frecventă.
- Substanțe care, administrate concomitent cu Osilodrostatum pot altera eficiența tratamentului:
 - Inductori CYP (reduc eficacitatea Osilodrostatum): Carbamazepina, Fenitoina, Rifampicina, Atorvastatina, Verapamil, Amitriptilina, Rifampicina
 - Inhibitori CYP (cresc concentrația Osilodrostatum): Ketoconazole, Itraconazole, Claritromicina, Ritonavir, Diltiazem, Cafeina
 - Coadministrare cu medicamente cu efect asupra intervalului QT - Amiodarona, Amisulprid, Amitriptilina, Citalopram.

Notă: Pentru facilitarea prescrierii în funcție de doza zilnică totală și combinațiile disponibile de comprimate (1 mg, 5 mg, 10 mg), se poate utiliza anexa de calcul al dozelor și al necesarului estimativ de cutii/lună. Anexa de calcul (Anexa 1) acoperă intervale de doză zilnică totală de 4–20 mg/zi, 21–40 mg/zi și 41–60 mg/zi, cu exemple de administrare dimineața/seara și număr estimativ de cutii/lună.

V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu OSILODROSTATUM

Obiectivul terapeutic este controlul biochimic al hipercortizolismului, în principal documentat prin normalizarea cortizolului seric/plasmatic matinal sau CLU/24 ore. În studiile clinice, răspunsul complet a fost definit ca valoarea medie a CLU/24 h $\leq$ limita superioară a normalului (ULN).

Monitorizarea frecventă a valorilor cortizolului în perioada de titrare (la intervale de 1–2 săptămâni), prevăzută la secțiunea IV, are rol în ajustarea dozei și nu înlocuiește evaluarea periodică a beneficiului terapeutic.

1. **În perioada de titrare și până la obținerea unei doze eficace**, pacienții vor fi evaluați clinic și biochimic la intervale de 1–2 săptămâni, în vederea ajustării dozei, pe baza:
 - examenului clinic; EKG, Na, K
 - măsurării cortizolului plasmatic/seric matinal și a CLU/24h (ideal media unor determinări repetate), în funcție de disponibilitate și de situațiile în care interpretarea CLU necesită prudență (de exemplu, insuficiență renală moderată-severă).
 - în cazuri particulare (variabilitate mare a CLU, suspiciune de control biochimic incomplet în prezența normalizării CLU), se poate lua în considerare determinarea cortizolului salivar nocturn (LNSC) ca parametru suplimentar de evaluare a restaurării ritmului circadian.
2. **După stabilirea unei doze eficace și menținerea unui răspuns clinic și biochimic adecvat**, pacienții vor fi reevaluați periodic, la intervale mai mari, în funcție de evoluția clinică (de regulă la 1–3 luni inițial, ulterior la 3–6 luni), incluzând:

- examen clinic și parametri metabolici asociați hipercortizolismului (tensiune arterială, greutate/IMC, status glicemic, profil lipidic, Na, K), precum și evaluarea comorbidităților (de ex- HTA, osteoporoză/fracturi);
- EKG
- monitorizare biochimică a cortizolului (cortizol plasmatic/seric matinal și CLU/24 h).
- în cazuri particulare (variabilitate mare a CLU, suspiciune de control biochimic incomplet în prezența normalizării CLU), se poate lua în considerare determinarea cortizolului salivar nocturn (LNSC) ca parametru suplimentar de evaluare a restaurării ritmului circadian.

3. **Aprecierea răspunsului terapeutic** se realizează prin corelarea datelor clinice și biochimice, după cum urmează:

- **răspuns complet:** normalizarea cortizol seric/plasmatic matinal sau CLU/24 h (valoarea medie $\leq$ ULN), asociată cu ameliorare clinică;
- **răspuns parțial:** scădere a valorilor cortizol seric/plasmatic matinal sau CLU față de valoarea inițială, fără normalizare completă, asociată cu ameliorare clinică;
- **lipsa răspunsului terapeutic:** absența ameliorării clinice și/sau lipsa controlului biochimic al hipercortizolismului, în condițiile unei titrări adecvate și ale tolerabilității tratamentului.

VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu OSILODROSTATUM

1. Monitorizarea hipocortizolismului / insuficienței suprarenale

- Evenimente asociate hipocortizolismului pot apărea în orice moment pe durata tratamentului și după întreruperea acestuia; valorile cortizolului plasmatic/seric matinal trebuie monitorizate la intervale regulate de timp. Se recomandă monitorizare mai frecventă, mai ales în condițiile unui necesar crescut de cortizol (stres fizic/psihologic) sau în timpul modificărilor terapiilor concomitente care pot influența expunerea la Osilodrostatum.
- În cazul suspiciunii clinice de hipocortizolism (ex. greață, vărsături, fatigabilitate, dureri abdominale, pierderea apetitului, amețelă/hipotensiune), se vor măsura imediat valorile cortizolului plasmatic/seric și se va lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea temporară; la nevoie, se instituie substituție cu glucocorticoizi.
- Determinarea LNSC nu este recomandată pentru evaluarea hipocortizolismului indus de tratament.

2. Sindromul de sevraj la glucocorticoizi (Glucocorticoid Withdrawal Syndrome – GWS)

- În cursul tratamentului cu Osilodrostatum, în special în faza de titrare sau în contextul unei reduceri rapide a hipercortizolismului, poate apărea un tablou clinic caracterizat prin fatigabilitate marcată, astenie, greață, mialgii, artralгии, hipotensiune ușoară, cefalee sau disconfort abdominal, în absența unui hipocortizolism biochimic franc. Acest tablou este descris ca sindrom de sevraj la glucocorticoizi (Glucocorticoid Withdrawal Syndrome - GWS) și reflectă adaptarea fiziologică la scăderea expunerii cronice la concentrații suprafizice de cortizol.

- GWS trebuie diferențiat de insuficiența suprarenală indusă de tratament, întrucât valorile cortizolului plasmatic/seric matinal pot fi în interval normal sau la limita inferioară a normalului.
- Decizia de ajustare a dozei sau de inițiere a substituției cu glucocorticoizi trebuie să se bazeze pe corelarea atentă a simptomatologiei cu valorile cortizolului și cu dinamica acestora, evitând reducerea excesivă sau întreruperea nejustificată a tratamentului în situațiile în care se suspectează GWS.

3. Monitorizarea electrolitilor și a efectelor legate de precursori steroizi

- Determinarea periodică a potasiului seric (și corectarea hipokaliemiei), în special în faza de titrare și ulterior conform evoluției clinice; hipokaliemia poate apărea sub tratament.
- La femei, se recomandă monitorizarea clinică a semnelor de hiperandrogenism (acnee, hirsutism), având în vedere creșterea precursorilor steroizi și creșterea valorilor androgenilor în unele cazuri.

4. Monitorizarea funcției cardiace (QT)

Având în vedere riscul de prelungire a intervalului QT:

- EKG se efectuează înainte de inițiere, după inițiere (în decurs de 1 săptămână) și ulterior când este clinic indicat;
- se recomandă prudență la pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă și/sau la asocierea cu medicamente care pot prelungi QT;
- corectarea hipokaliemiei/ hipomagneziemiei este obligatorie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- reacții adverse severe sau toxicitate inacceptabilă, inclusiv episoade repetate/severe de hipocortizolism/insuficiență suprarenală care nu pot fi controlate prin ajustarea dozei și/sau alte măsuri terapeutice;
- tratamentul se întrerupe temporar la pacienții cu $QTc \geq 480$ ms sau creștere > 60 ms față de valoarea inițială, și permanent la apariția aritmiilor ventriculare sau a altor evenimente cardiovasculare severe, confirmate ECG și evaluate cardiologic
- lipsa aderenței pacientului la tratament și/sau monitorizare;
- imposibilitatea menținerii monitorizării biochimice și clinice adecvate, necesare ajustării dozei și supravegherii siguranței tratamentului;
- sarcină apărută în cursul tratamentului.
- lipsa răspunsului terapeutic, definită prin absența ameliorării clinice și/sau lipsa controlului biochimic al hipercortizolismului, în condițiile unei titrări adecvate și ale tolerabilității tratamentului;
- pierderea răspunsului terapeutic după un răspuns inițial, evidențiată prin agravare clinică și/sau pierderea controlului biochimic al hipercortizolismului, în pofida ajustării adecvate a dozei;
- tratamentul cu Osilodrostatum trebuie reevaluat și se va avea în vedere întreruperea definitivă la pacienții care dezvoltă progresia unui adenom hipofizar corticotrof invaziv, confirmat imagistic (RMN hipofizar).

În cazul întreruperii temporare, tratamentul poate fi reluat ulterior, la o doză mai mică, dacă situația clinică permite, cu respectarea criteriilor de monitorizare și ajustare a dozei.

VIII. Prescriptori

Inițierea tratamentului cu Osilodrostatum, stabilirea indicației terapeutice și evaluarea la 6 luni se realizează într-un centru de diagnostic din cadrul unei clinici universitare din București, Cluj, Iași, Timișoara, Târgu Mureș cu experiență în managementul sindromului Cushing endogen și cu acces la monitorizare biochimică adecvată.

Ulterior, între evaluările periodice efectuate în centrul universitar, tratamentul poate fi continuat de către medicul endocrinolog din teritoriu **în baza scrisorii medicale și a recomandărilor ulterioare**, cu respectarea indicațiilor privind monitorizarea și ajustarea dozei stabilite de acesta, în funcție de evaluările biochimice ale cortizolului plasmatic/seric matinal și urinar și de răspunsul clinic.

Anexa 1

A. Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 4–20 mg/zi

	Doza Zilnică	Administrație Diminată / Seara	Administrație zilnică - Dimineata / Seara Nr. Comprimate x mg / zi			60 cpr / Cutie Numar CT / Luna		
			cpr x 1 mg	cpr x 5 mg	cpr x 10 mg	1 mg	5 mg	10 mg
Inițiere Tratament	4 mg/zi	2mg - 0 - 2mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	-	-	2	-	-
	6 mg/zi	3mg - 0 - 3mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	-	-	3	-	-
	8 mg/zi	4mg - 0 - 4mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	-	-	4	-	-
	10 mg/zi	5mg - 0 - 5mg	-	1x5mg - 0 - 1x5mg	-	-	1	-
	12 mg/zi	6mg - 0 - 6mg	1x1mg - 0 - 1x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	-	1	1	-
	14 mg/zi	7mg - 0 - 7mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	-	2	1	-
	16 mg/zi	8mg - 0 - 8mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	-	3	1	-
	18 mg/zi	9mg - 0 - 9mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	-	4	1	-
	20 mg/zi	10mg - 0 - 10mg	-	-	1x10mg - 0 - 1x10mg	-	-	1

B. Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 21–40 mg/zi

Doza Zilnică	Administrație Diminată / Seara	Administrație zilnică Nr. Comprimate x mg			60 cpr / Cutie Numar CT / Luna		
		1 mg	5 mg	10 mg	1 mg	5 mg	10 mg
22 mg/zi	11mg - 0 - 11mg	1x1mg - 0 - 1x1mg	-	1x10mg - 0 - 1x10mg	1	-	1
24 mg/zi	12mg - 0 - 12mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	-	1x10mg - 0 - 1x10mg	2	-	1
26 mg/zi	13mg - 0 - 13mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	-	1x10mg - 0 - 1x10mg	3	-	1
28 mg/zi	14mg - 0 - 14mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	-	1x10mg - 0 - 1x10mg	4	-	1
30 mg/zi	15mg - 0 - 15mg	-	1x5mg - 0 - 1x5mg	1x10mg - 0 - 1x10mg	-	1	1
32 mg/zi	16mg - 0 - 16mg	1x1mg - 0 - 1x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	1x10mg - 0 - 1x10mg	1	1	1
34 mg/zi	17mg - 0 - 17mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	1x10mg - 0 - 1x10mg	2	1	1
36 mg/zi	18mg - 0 - 18mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	1x10mg - 0 - 1x10mg	3	1	1
38 mg/zi	19mg - 0 - 19mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	1x10mg - 0 - 1x10mg	4	1	1
40 mg/zi	20mg - 0 - 20mg	-	-	2x10mg - 0 - 2x10mg	-	-	2

C. Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 41–60 mg/zi

Doza Zilnică	Administrare Diminată / Seară	Administrare zilnică Nr. Comprimate x mg			60 cpr / Cutie Numar CT / Luna		
		1 mg	5 mg	10 mg	1 mg	5 mg	10 mg
42 mg/zi	21mg - 0 - 21mg	1x1mg - 0 - 1x1mg	-	2x10mg - 0 - 2x10mg	1	-	2
44 mg/zi	22mg - 0 - 22mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	-	2x10mg - 0 - 2x10mg	2	-	2
46 mg/zi	23mg - 0 - 23mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	-	2x10mg - 0 - 2x10mg	3	-	2
48 mg/zi	24mg - 0 - 24mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	-	2x10mg - 0 - 2x10mg	4	-	2
50 mg/zi	25mg - 0 - 25mg	-	1x5mg - 0 - 1x5mg	2x10mg - 0 - 2x10mg	-	1	2
52 mg/zi	26mg - 0 - 26mg	1x1mg - 0 - 1x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	2x10mg - 0 - 2x10mg	1	1	2
54 mg/zi	27mg - 0 - 27mg	2x1mg - 0 - 2x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	2x10mg - 0 - 2x10mg	2	1	2
56 mg/zi	28mg - 0 - 28mg	3x1mg - 0 - 3x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	2x10mg - 0 - 2x10mg	3	1	2
58 mg/zi	29mg - 0 - 29mg	4x1mg - 0 - 4x1mg	1x5mg - 0 - 1x5mg	2x10mg - 0 - 2x10mg	4	1	2
60 mg/zi	30mg - 0 - 30mg	-	-	3x10mg - 0 - 3x10mg	-	-	3