

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ**

### **I. Indicații terapeutice**

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru:

- A.** tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).
- B.** prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți.

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1 mioferlinei sau a heparansulfat3Oulfotransferazei. În multe cazuri de AEE cu valori normale ale C1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere colicativă severă, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

### **II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În cazuri speciale diagnosticul se stabilește prin testare genetică, cu identificarea mutației la nivelul genei SERPING1.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (mutații la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

### **III. Criterii de includere în tratament**

**A.** tratament de urgență (al atacurilor) și prevenție pre-procedurală- pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

**B.** prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent – pdC1-INH 2000 UI pacienți adolescenți și adulți cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

pdC1-INH 100 UI/ml - pacienți adolescenți, adulți și copii (6-11 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză

În primul an tratamentul va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Se va iniția cu precauție tratamentul cu pdC1-INH 2000 UI la pacienții cu tulburări de coagulare. (Tromboza a apărut în încercările de tratament cu doze mari de C1-INH cu administrare i.v. La dozele recomandate pentru administrare subcutanată, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între evenimentele tromboembolice și utilizarea concentratului de C1-INH.)

În caz de sarcină/intenție de sarcină se va anunța medicul curant în vederea deciziei inițierii/continuării tratamentului.

Există date limitate, dar care nu sugerează un risc crescut, ca urmare a utilizării medicamentelor cu inhibitor uman de esterază C1 , la gravide. Inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane.

Nu există informații cu privire la excreția pdC1-INH în laptele uman, efectul asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte.

Fertilitatea: inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane. Nu s-au realizat studii cu pdC1-INH referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale.

#### **IV. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

#### **V. Mod de administrare**

##### **a) pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI**

- pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale , respectiv Cinryze 500 UI (pdC1-INH 100 UI/ml) si Berinert (pdC1-INH 500UI).
- Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.
- Soluția preparată se administrează prin injectare intravenoasă fiind aprobat și pentru auto-administrare.
- După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat, cu un debit de 1ml/minut
- Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 25°C.

##### **b) pdC1\_INH 2000UI**

- pdC1-INH 2000 UI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sub denumirea comerciala Berinert (pdC1-INH 2000UI).
- Soluția preparată se administrează prin injectare subcutanată fiind aprobat și pentru auto-administrare.
- Locul recomandat pentru injectarea subcutanată este zona abdominală, iar viteza de administrare este cea tolerată de către pacient.
- După reconstituire medicamentul trebuie utilizat, de preferat, imediat sau în decurs de maxim 8 ore și trebuie păstrată doar în flacon! Nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți în seringă.
- pdC1-INH 2000 UI se va păstra la temperaturi de sub 30°C. Produsul nu va fi congelat și nu va fi utilizat după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie.

- Flaconul se va ține în cutie, pentru a fi protejat de lumină!
- pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI respectiv 2000 UI
- Se recomandă notarea datei, volumului administrat și numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.
- Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.
- pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI, 2000 UI poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicală sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.
- Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că a fost oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

#### **Doze:**

#### **A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar: pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI**

##### ***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.
- pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

##### ***b. Copii (2-11 ani):***

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 500UI, 100 UI/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă
- Greutate 10–25 kg:
- pdC1-INH 500UI, 100 UI/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

#### **B. Tratamentul pre-procedural: - pdC1-INH 100 UI/ml, 500UI**

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

**a. Adulți:**

- pdC1-INH 500UI, 100 UI/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**b. Adolescenți (12-17 ani):**

- pdC1-INH 500UI, 100 UI/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**c. Copii (2-11ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25kg
- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutină a atacurilor): pdC1-INH 100 UI/ml, 2000UI**

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

**a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3-4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.
- pdC1-INH 2000 UI- doza recomandată este de 60 UI/kg masă corporală de 2 ori pe săptămână (la interval de 3-4 zile), administrat prin injectare subcutană

**b. Copii (6-11 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

### **Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire de rutina a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

## **VI. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

pdC1-INH (100 UI, 500UI) și pdC1-INH 2000 UI poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicală sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcție de vârsta pacientului.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcție de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.”