

DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariția anticorpilor este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

Deficiența factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidența sa este estimată la 1 la 300.000-500.000. Este moștenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinți trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbații și femeile. Deficiența congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viața în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central și gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafață a trombocitelor, GPIIb / IIIa (ITG α IIb β 3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor și o retracție redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă și poate duce la episoade de sângerare letală.

II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită, indiferent de vârsta sau sex
- pacienți cu deficit congenital de factor VII
- pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu ușurință

IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții a câte 90 μg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg;
- **o singură injecție cu 270 μg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b. Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

c. Deficit de factor VII

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 – 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

d. Trombastenia Glanzmann

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 µg (interval 80 - 120 µg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obținerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

– reacții adverse:

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni) etc.

– comorbidități

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

– Nonresponderi

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg și de 90,5% pentru doza unică de 270 µg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- **noncompliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

VII. Reluare tratament: (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

- nu este cazul

VIII. PRESCRIPTORI

- **medici hematologi**
- **medici de specialitate cu competență în hematologie**
- **medici de specialitate anestezie și terapie intensivă**
- **medici pediatrici**