

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 377 cod (B06AC06): DCI BEROTRALSTATUM

I. Indicații terapeutice

Berotrastat este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

1. Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiență 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 mutații genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, mioferlinei sau a heparansulfat3-Osulfotransferazei. 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.

2. 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 greață, 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).

3. Tratament

Tratamentul AEE presupune tratamentul de urgență, al atacurilor precum și tratamentul profilactic de scurtă și de lungă durată.

Berotrastat este un inhibitor de kalikreină plasmatică care este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de AEE (tratament curativ, profilactic de lungă durată) la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Berotrastat pot fi incluși:

- pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea ≥ 40 kg,
- cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și
- înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomadarea tratamentului cu Berotrastat se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, povara bolii pe calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația actual folosită (de urgență și/sau medicația profilactică).

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză de Angioedem Ereditar, și va fi reînnoită anual.

La inițierea tratamentului cu Berotrastat pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență și cu tratamentele folosite pentru acestea. La nevoie pot fi solicitate teste de diagnostic/investigații suplimentare.

În primul an de tratament acesta 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. Un control inadecvat al bolii va determina căutarea soluțiilor de optimizare a tratamentului, inclusiv schimbarea medicației profilactice de lungă durată pentru îmbunătățirea eficacității.

Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:

- pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh)
- pacienții cu boală renală în stadiu terminal
- pacienții cu factori de risc independenți pentru prelungirea intervalului QT: tulburări ale echilibrului electrolitic, prelungirea intervalului QT preexistentă (ereditară sau dobândită) cunoscută, sau administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT
- sarcină/alăptare

III. Schema terapeutică. Mod de administrare

Berotrastat se prezintă sub formă de capsule. Fiecare capsulă conține Berotrastat 150 mg sub formă de clorhidrat.

Doza recomandată este de 1 capsulă (150mg) pe zi – pentru pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutate de ≥ 40 kg.

Berotrastat trebuie administrat cu alimente pentru a minimiza reacțiile adverse gastrointestinale. În cazul în care o doză a fost omisă, acesta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără însă a depăși 1 doză/zi.

Grupe speciale de pacienți:

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă de peste 65 de ani (Berotrastat nu a fost studiat la pacienți cu vârsta de peste 75 de ani , însă nu este de așteptat ca vârsta să afecteze expunerea la Berotrastat.)
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată
- Se va evita administrarea de Berotrastat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal (nu sunt disponibile date clinice). Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă (risc de interval QT prelungit)
- Se va evita administrarea de Berotrastat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh)
- Se va evita administrarea de Berotrastat la pacienții cu factori de risc independenți pentru prelungirea intervalului QT: tulburări ale echilibrului electrolitic, prelungirea intervalului QT preexistentă (ereditară sau dobândită) cunoscută, sau administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT. Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă
- Berotrastat este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive orale! (Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Berotrastat și cel puțin 1 lună după ultima doză)
- Berotrastat nu este recomandat în timpul sarcinii
- Deoarece Berotrastat este excretat în laptele matern și nu se poate exclude riscul pentru sugari se recomandă întreruperea tratamentului cu Berotrastat sau cea a alăptării luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie

Berotrastat NU este indicat pentru tratamentul atacurilor de angioedem ereditar!

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea de Berotrastat la pacienții cu angioedem ereditar cu valori normale de C1-inhibitor esterază.

IV. Monitorizarea tratamentului

Pe tot parcursul tratamentului curativ/profilactic de lungă durată, 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.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:

Berotrastat este un substrat pentru P-gp și BCRP. Berotrastat la doza de 150 mg administrat 1x/zi este inhibitor moderat al CYP2D6 și al CYP3A4 și inhibitor slab al CYP2C9. Berotrastat nu este inhibitor al CYP2C19.

Inhibitori ai P-gp(glicoproteina P) și ai BCRP(proteina de rezistență la cancerul de sân): ex Ciclosporina

Expunerea la Berotrastat poate crește la administrarea concomitentă de inhibitori ai P-gp și BCRP, dar nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea strictă pentru depistarea de reacții adverse la administrare concomitentă cu inhibitori de P-gp și BCRP.

Inductori ai P-gp și ai BCRP:(ex. Rifampicină, sunătoare) pot scădea concentrațiile plasmatice și consecutiv eficacitatea Berotrastatului. Nu se recomandă administrarea inductorilor P-gp împreună cu Berotrastat.

Efectele Berotrastatului pe alte medicamente:

Substraturi ale CYP3A4: Midazolam, Amlodipină

- Administrarea concomitentă poate mări concentrațiile altor medicamente care sunt metabolizate predominant CYP3A4 (în special cele cu indice terapeutic îngust - Ciclosporină, Fentanyl). Pot fi necesare ajustări ale acestor medicamente

Substraturi ale CYP2D6: Dextrometorfan, Desipramin

- Administrarea concomitentă poate mări expunerea la alte medicamente care sunt substraturi pentru CYP2D6 (în special cele cu indice terapeutic îngust – Tioridazină, Pimozidă). Pot fi necesare justări ale acestor medicamente

Substraturi ale CYP2C9 – Tolbutamidă

Berotrastat este un inhibitor slab al CYP2C9. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de medicamente care sunt metabolizate predominant de CYP2C9

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de desogestrel.

Condiții de păstrare:

Berotrastat nu necesită condiții speciale de păstrare.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Berotrastat:

- copii și adolescenți cu vârsta de sub 12 ani și cei cu $G < 40$ kg
- pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive orale/meode de contracepție eficace
- femeile însărcinate
- femeile în perioada de alăptare

! În caz de intenție de sarcină se va anunța medicul curant (cu cel puțin 1 luna înainte) în vederea

deciziei continuării/întreruperii tratamentului.

VI. Prescrierea și monitorizarea tratamentului

Berotrastat poate fi prescris de medicul în specialitățile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Inițial se va prescrie doza de Berostralstat necesară pentru 1 lună de tratament cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

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