”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. . 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Sindroamele de *microangiopatie trombotică* (*MAT*) reunesc un spectru larg de afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune . Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ. Deși afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60-70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal)(**Tabel 1**).

Tabel 1.Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului

Proteina afectată	Frecvența (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. AtypicalHemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009
Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o

proteină atașată suprafețelor celulare) obțin o remisiune clinică fără plasmafereză și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală. În plus, mortalitatea acestor pacienților cu SHUa este de aproximativ 2-4% în rândul populației adulte și de 8-14% în rândul populației pediatrice.

Deși în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecțiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienți și rata mare de complicații au impus identificarea unor ținte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activității cascadei complementului.

Eculizumab- Molecula

Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporțional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activității cascadei complementului se produce la niveluri serice cuprinse între 50-100 μg/mL. Pentru un pacient de 70 kg, eculizumab-ul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătățire de aproximativ 12 zile. La pacienți care efectuează plasmafereză, clearence-ul medicamentului crește la 3660 mL/h și timp de înjumătățire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.

I. Indicația terapeutică

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu:

- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

Pacienți cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ
    - Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
    - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.
- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)

- Dozarea activității proteazei ADAMTS13
- Excluderea cauzelor infecțioase (sindrom hemolitic uremic secundar infectiei cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STEC)
- Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.

- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**). **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie sa fie condiționată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
  - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
  - Teste funcționale (CH50 și AP50)
  - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
  - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
  - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).

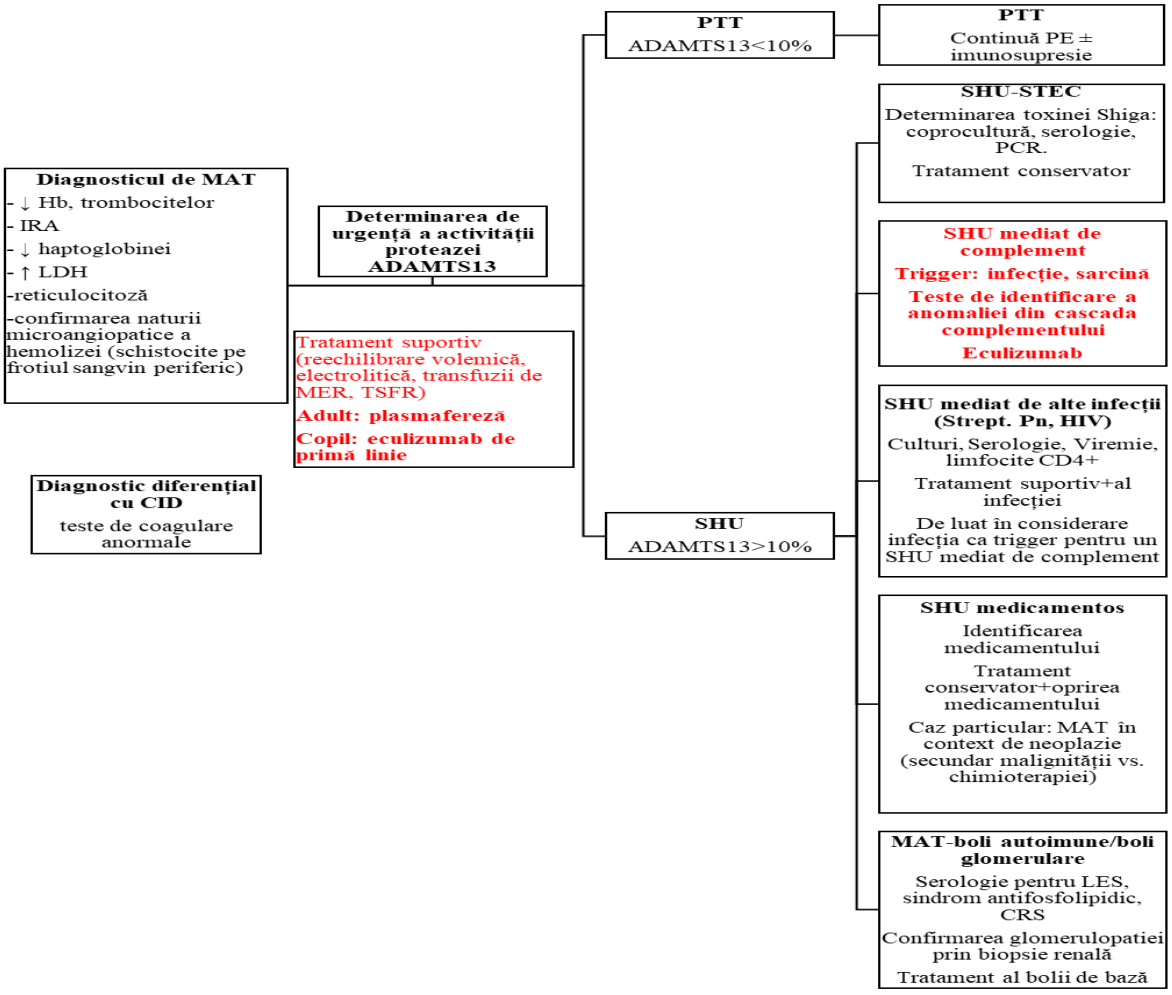


Figura 1. Algoritmul de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al* și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă

eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinazaε

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathwaydisorders. Kidney Int. 2016
Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H relatedproteins.

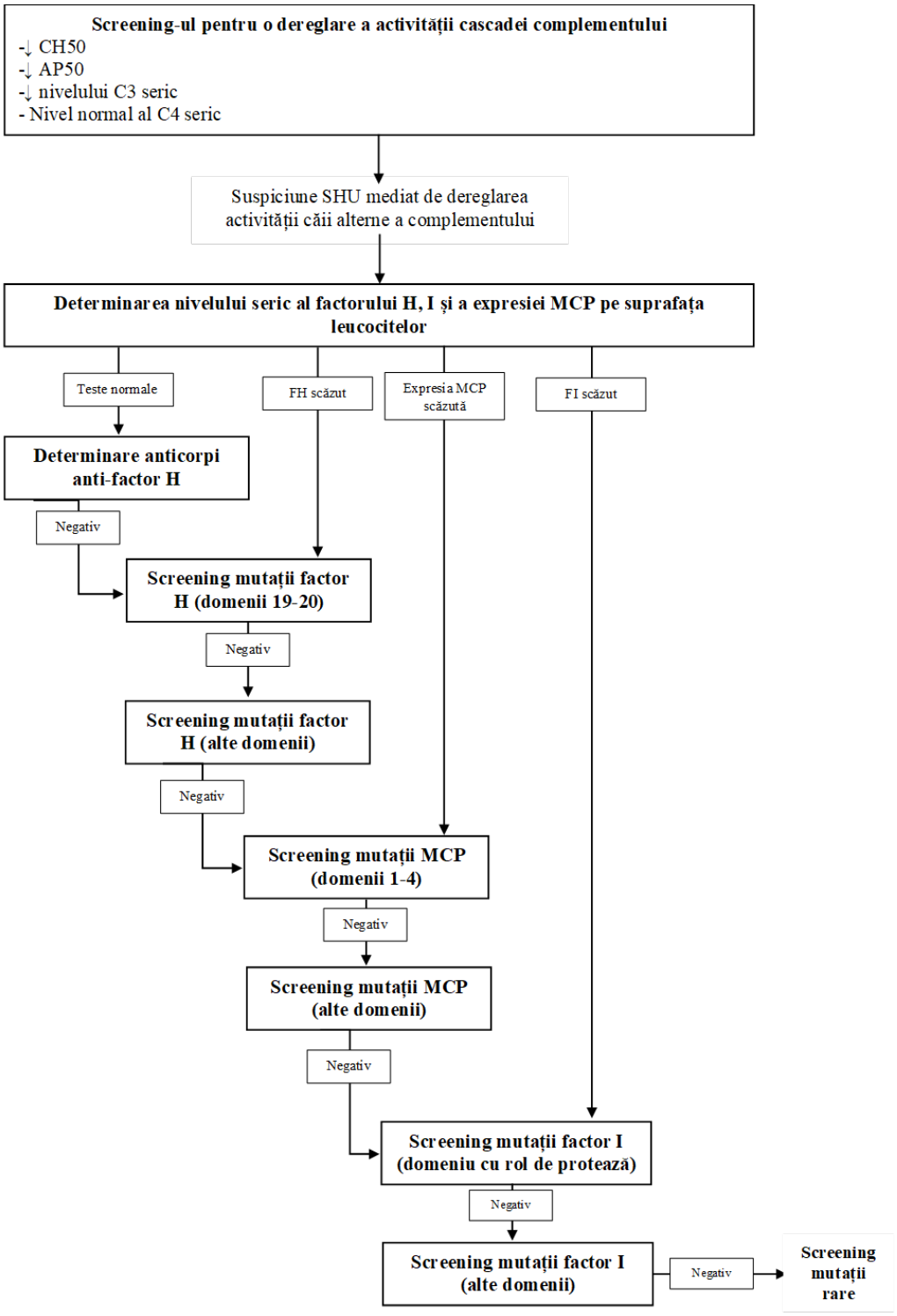


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. *Abrevieri:CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului;*

SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactorprotein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner&Rector's The Kidney.

2. Criterii de excludere/contraindicatii :

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotica secundara (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)
- Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
  - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
  - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

III. Tratament

Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de supleere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigațiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgența o constituie confirmarea/infirmarea unei PTT, astfel încât dozarea activității proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obținerea tuturor investigațiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT și inițiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalității ridicate în absența tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenție este eculizumab-ul.

La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului sau apartinatorilor legali/parintelui (anexa nr 1) este obligatoriu.

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

Mod de administrare. Doze

Regim standard

Adulți (>18 ani)

- Regim de inducție: 900 mg/săptămână,administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.

- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ±2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25-45 min.
- Durată: pe toată durata vieții sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.

Copii (<18 ani)

- Pacienții cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulților
- Pacienții cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcție de greutatea corporală

Tabel 3. Ajustare dozelor de eculizumab în funcție de greutatea corporală la pacienții pediatrici

Greutate corporală (kg)	**Regim de inducție**	**Regim de menținere**
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Pacientii care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau tranfuzie cu plasma) necesita suplimentarea dozei cu Eculizumab

Regimuri alternative

Deși nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieții, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puține dovezi care să susțină utilitatea menținerii tratamentului pe tot parcursul vieții pentru toți pacienții, în timp ce riscul infecțios este semnificativ (in special în cazul infecțiilor cu germeni încapsulați, ex: *Neisseria meningitidis*). În plus, există date de farmacocinetică și farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducție și întreținere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 μg/mL (nivelul țintă pentru blocarea completă a activității complementului fiind de 50-100 μg/mL).

Studii care au urmărit evoluția pacienților cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienții care prezentau mutații patogenice (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (<48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste observații susțin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puțin în cazul anumitor pacienți, cu monitorizarea strictă a pacienților pentru eventualele recăderi.

Tabel 4. Propuneri de regimuri de administrare a eculizumab-ului cu oprirea sau reducerea dozelor:

1.	Terapie standard	Oprirea tratamentului		
2.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Oprirea tratamentului	
3.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	Oprirea tratamentului
4.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	
5.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)		
6.	Terapie standard			

Legendă:

1. Regimul standard se administrează pentru o perioadă de 3 luni cu oprirea ulterioară a eculizumab-ului (ex: pacienți cu un prim episod de SHUa pe rinichi nativ, cu remisiune clinică/paraclinică completă la 3 luni de zile).

2. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 μg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)

3. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 μg/mL, tratamentul fiind oprit după o perioadă de tratament cu doze scăzute de eculizumab pentru o blocare incompletă (CH50 sub 30%) a activității complementului (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3-12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)

4.5. Tratamentul cu eculizumab va fi continuat pe o perioadă indefinită cu o blocare incompletă (4) sau completă (5) a activității complementului (ex: pacienți cu recăderi pe grefa renală, pacienți cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activității complementului)

6. Regim standard (ex: pacienți cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activității complementului)

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu eculizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicație de utilizare a tratamentului cu eculizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).

Tabel 5. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	**Strategia de prevenție**
Risc crescut (50-100%) (**Tabel 1 și 2, Figura 2**)	• Profilaxia cu eculizumab este indicată

• Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*"	• Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu eculizumab este indicată
Risc scăzut • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Măsuri adjuvante

- Profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:

a) Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab (Vaccin pentru tulpinile A, ,C, W, Y + vaccin pentru tulpina B(mai frecventa in Europa)
b) Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.
c) În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN),microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

- La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și Haemophilus Influenzae.

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluare	**Obiective, criterii şi mijloace**	**Periodicitatea, recomandări**
Generală	Date demografice	Iniţial
	Examen clinic complet	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric,	Iniţial, ulterior la fiecare

	rata filtrării glomerulare)	
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schistocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 și C4 seric	Inițial
	Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP	Inițial
	Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50	Inițial
	Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I	Inițial
	Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)	Inițial
	Teste genetice	Inițial
Monitorizarea eficacității terapiei cu eculizumab	Nivelul seric al eculizumab-ului (țintă: 50-100 μg/mL)	Inițial, lunar
	CH50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	AP50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului[15])	În funcție de disponibiltatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)	Inițial, lunar

VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Co-morbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (**Tabel 1, 4 și 5**).

VII. Prescriptori

Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie , terapie intensivă, hematologie și onco-hematologie pediatrică.

ANEXA nr. 1

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) si parintilor ai caror copii au SHUa. Documentul ofera informatii despre Eculizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic si hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complmentului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

SHUa este o boala in care o parte specifica a sistemului imun, numita sistemul complementului, este hiperactiva, de obicei datorata unui defect genetic in reglarea normala a sistemului complementului. Sistemul complementului este intotdeauna activ si atunci cand este hiperactiv poate distruge tesuturile si organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sange si prin formarea de trombi care pot impiedica circulatia sangelui spre tesuturi si organe. Acest proces poarta denumirea medicala de Microangiopatie Trombotica (MAT). MAT in SHUa poate cauza distrugeri in multe organe, incluzand rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum SHUa este o boala cronica, Eculizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece poat fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau poat fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Ca o masura de siguranta :

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa Isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Copii si adolescentii cu varsta mai mica de 18 ani, vor fi vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, conform programului national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a incepe terapia cu Eculizumab si vor urma recomandarile nationale de vaccinare pentru fiecare grupa de varsta. Daca vaccinarea nu este posibila datorita urgentei necesitatii initierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotica profilactiva va fi administrata

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medical dumneavoastra currant, daca aveti una din urmatoarele simptome:

- **Durei de cap cu greata si varsaturi**
- **Dureri de cap cu gat sau ceafa intepenit a**
- **Febra**
- **Eruptie**
- **Confuzie**
- **Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa**
- **Sensibilitate la lumina**

!

Pentru parintii/reprezentantii legali ai nou-nascutilor si copiilor mici, este necesara o atentie crescuta, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febra si intepenirea cefei (redoare de ceafa), pot fi greu de detectat la acestia, asadar trebuie sa fiti atenti si la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scaderea apetitului alimentar.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti sutiatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Daca dumneavoastra sau copilul dumneavoastra este tratat cu terapia de blocare a a complementului, intelegerea faptului ca trebuie vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, in conformitate cu programul national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a initia tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococica si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentatnt al sitemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului/parintele pacientului cu SHUa**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul SHUa**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasa** (introducerea unei solutii iin vena). Injectarea dureaza intre **25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Veti observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulti :

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 900mg (3 flacoane a 30ml) si va dura25-45 minute (pana la 90 min)

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 1200mg (4 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dozele pentru copii sunt dupa cum urmeaza (in functie de greutate) :

Greutate corporală (kg)	**Regim de inducție**	**Regim de menținere**
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Peste greutatea de 40 kg, se foloseste doza recomandata adultilor

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata.**

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Unii pacienti care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor SHUa. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab ,inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),

- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.

- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestre a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)

- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab ?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medicul. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Eculizumab poate trece in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Copii si adolescentii

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele cu varsta mai mica de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice-desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

ECULIZUMAB este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul…….....pacient / apartinator legal/ parinte copil …….…….....,
internat in sectia ……....., in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusive efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice, pneumococice si cu Haemophilus inluenzae si sunt de accord cu procurarea si efectuarea acestora in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ……..……..… Data …….....…

Semnatură pacient/apartinator/parinte ……..…….

Nume și prenume medic …..……..……. Data

…….....……

Semnatură medic …..……..…….....