https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RO/intro

Terapia Medicamentoasă

Versiunea 2016

Introducere

Această secțiune include informații despre terapiile medicamentoase frecvent utilizate în tratamentul bolilor reumatice pediatrice. Fiecare secțiune este împărțită în 4 părți principale.

Descriere

Această secțiune oferă o prezentare generală a medicamentului incluzând mecanismul său de acțiune și efectele secundare așteptate.

Dozare/moduri de administrare

Această secțiune oferă doza de medicament, de obicei, în mg/kg pe zi sau mg/metru pătrat (mp) de suprafață corporală, precum și informații cu privire la modul de administrare (de exemplu comprimate, injecții, perfuzii).

Efecte secundare

Această secțiune oferă informații cu privire la efectele secundare cele mai cunoscute.

Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Această secțiune finală prezintă lista bolilor reumatice pediatrice pentru care este indicat medicamentul respectiv. Termenul „Indicare" înseamnă că medicamentul a fost studiat în mod special la copii și autoritățile de reglementare (cum ar fi Agenția Europeană pentru Medicamente -EMA, Agenția Americană pentru Alimente și Medicamente -FDA din Statele Unite și altele) permit utilizarea acestui medicament la copii. În anumite cazuri, medicul curant poate decide prescrierea medicamentului, chiar dacă nu este disponibilă o autorizație specifică.

Legislația pediatrică, utilizarea de medicamente aprobate și viitoarele posibilități terapeutice

Până acum 15 ani, toate medicamentele folosite pentru a trata AIJ și multe alte boli pediatrice nu erau studiate în mod corespunzător la copii. Acest lucru însemna că medicii prescriau medicamente în baza experienței personale sau pe baza studiilor efectuate la pacienții adulți. Într-adevăr, în trecut, efectuarea studiilor clinice în reumatologia pediatrică a fost destul de dificilă, în principal din cauza lipsei de fonduri pentru studiile la copii și a lipsei de interes din partea companiilor farmaceutice pentru piața de desfacere mică și nerentabilă din domeniul pediatric. Situația s-a schimbat în mod semnificativ în urmă cu câțiva ani. Acest lucru s-a datorat introducerii în Statele Unite ale Americii a Legii pentru cele mai bune medicamente destinate copiilor precum și introducerii în Uniunea Europeană (UE) a unei legislații specifice pentru dezvoltarea medicinei pediatrice (Regulamentul Pediatric). În esență, aceste inițiative au forțat companiile farmaceutice să întreprindă studii și pentru medicamentele destinate copiilor.
Inițiativele SUA și UE, împreună cu 2 mari rețele, Organizația Internațională de Studii în Reumatologia Pedriatică (PRINTO, www.printo.it), care reunește mai mult de 50 de țări din întreaga lume, precum și Grupul de Studii de Colaborare în Reumatologia Pediatrică (PRCSG, www.prcsg. org), cu sediul în America de Nord, au avut un impact pozitiv asupra dezvoltării reumatologiei pediatrice, în special în ceea ce privește dezvoltarea de noi tratamente pentru copiii cu JIA. Sute de familii cu copii cu AIJ tratați de centrele PRINTO sau PRCSG din întreaga lume au participat la aceste studii clinice, ceea ce a facilitat tuturor copiilor cu AIJ tratamentul cu medicamente studiate special pentru aceștia. Uneori, participarea la aceste studii necesită utilizarea de placebo (adică o tabletă sau o perfuzie fără substanță activă), pentru a fi siguri că medicamentul studiat aduce un beneficiu și nu un prejudiciu.
Grație acestor cercetări importante, astăzi sunt disponibile multe medicamente aprobate special pentru AIJ. Acest lucru înseamnă că autoritățile de reglementare, cum ar fi Agenția Americană pentru Alimente și Medicamente (FDA), Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și mai multe autorități naționale au revizuit informațiile științifice provenind din studii clinice și au permis companiilor farmaceutice să precizeze pe eticheta medicamentelor, că acestea sunt eficiente și sigure pentru copii.
Lista de medicamente aprobate în mod expres pentru AIJ include: metotrexat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab și

canakinumab.
Câteva alte medicamente sunt în prezent sau vor fi studiate la copii, astfel încât copilului dumneavoastră îi poate fi solicitat de către medic să participe la astfel de studii.
Există alte medicamente care nu sunt aprobate în mod oficial pentru a fi utilizate în AIJ, cum ar fi unele medicamente nesteroidiene antiinflamatoare (AINS) , azatioprina, ciclosporina, anakinra și infliximabul. Aceste medicamente pot fi utilizate chiar și fără o indicație aprobată (utilizarea așa numită off-label) și medicul dumneavoastră ar putea propune utilizarea lor mai ales în cazul în care nu există alte tratamente disponibile.

Aderența

Aderenta la tratament (numită și complianță a pacientului) este de foarte mare importanță pentru menținerea unei sănătăți bune, atât pe termen scurt cât și pe termen lung.
Aderența la tratament presupune respectarea schemei terapeutice prescrisă de medicul dumneavoastră; aceasta poate include mai multe componente: administrarea de medicamente conform unui program bine stabilit, controale medicale de rutină, fizioterapie regulată, examene de laborator periodice, etc. Aceste diverse componente colaborează, creând un program complementar de luptă împotriva bolii, care întărește corpul copilului menținându-l sănătos. Frecvența și dozele de medicamente sunt determinate de necesitatea de a menține un anumit nivel de medicament în organism. Lipsa de aderență la acest protocol poate duce la un nivel scăzut și ineficient de medicamente și șanse crescute de activare a bolii. Pentru a preveni acest lucru, este important să se respecte administrarea de medicamente în mod regulat.
Cea mai frecventă cauză a eșecului tratamentului este nerespectarea acestuia. Complianța la toate detaliile programului prescris de medic și echipa medicală crește foarte mult șansele de remisiune. Menținerea diferitelor componente ale tratamentului poate fi uneori dificilă pentru părinți și aparținători. Cu toate acestea, depinde numai de aceștia să se asigure că pacientul va avea cele mai bune șanse pentru o viață sănătoasă. Din păcate, pe măsură ce un copil crește, mai ales în apropierea adolescenței, lipsa de aderență devine din ce în ce mai mult o problemă. Adolescenții nu acceptă să se autodefinească drept pacienți și tind să ignore părțile incomode ale propriului tratament. Prin

urmare, reactivările bolii sunt foarte frecvente în timpul acestei perioade. Respectarea regimului de tratament medical asigură cele mai bune șanse de remisiune a bolii și îmbunătățire a calității vieții.

1. Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene - AINS

1.1 Descriere

Medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) au fost în mod tradițional principalul tratament pentru multe boli reumatice pediatrice. Rolul lor rămâne foarte important și majorității copiilor le sunt prescrise AINS. Acestea sunt medicamente simptomatice anti-inflamatoare, anti-febră (antipiretice) și anti-durere (analgezice) ; simptomatic înseamnă că acestea nu afectează în mod clar evoluția bolii, ar putea avea efecte limitate asupra progresiei bolii așa cum este descris la adulții cu poliartrită reumatoidă, însă pot controla simptomele datorate inflamației.

Ele acționează în principal prin blocarea unei enzime (ciclooxigenaza) care are rol în formarea de substanțe care provoacă inflamația, numite prostaglandine. Aceste substanțe (prostaglandinele) au mai multe roluri fiziologice în organism: protecția stomacului, reglarea fluxului de sânge în rinichi, etc. Aceste efecte fiziologice explică cele mai multe dintre reacțiile adverse ale AINS (vezi mai jos). În trecut, aspirina a fost utilizată pe scară largă deoarece este ieftină și eficientă, în timp ce astăzi este folosită mai puțin datorită efectelor sale secundare. AINS cel mai des utilizate la copii sunt naproxenul, ibuprofenul și indometacinul. Recent, noi generații de AINS, cunoscute sub numele de inhibitori ai ciclooxigenazei (COX)-2, au fost puse la dispoziție. Totuși, numai câteva dintre acestea au fost studiate la copii (meloxicam și celecoxib). Chiar și în aceste condiții, nu există încă o utilizare pe scară largă a acestor substanțe la copii. Aceste medicamente par a avea mai puține efecte secundare gastrice decât alte AINS, menținând aceeași putere terapeutică. Inhibitorii COX-2 sunt mai scumpi decât alte AINS și discuțiile privind siguranța și eficacitatea acestora, comparativ cu AINS tradiționale, nu sunt încă finalizate. Experiența cu inhibitorii COX-2 la copii și adolescenți este limitată. Meloxicam și celecoxib s-au dovedit a fi eficiente și sigure la copii în cadrul unui studiu controlat. Există diferențe în răspunsul copiilor la diferite AINS, în sensul că un AINS poate fi eficient la un copil la care un alt AINS nu a dat rezultatele

dorite.

1.2 Dozare/moduri de administrare

Pentru a evalua eficacitatea unui AINS administrat în monoterapie, este necesar un interval cuprins între 4 și 6 săptămâni. Totuși, din moment ce AINS nu sunt medicamente care influențează boala (adică nu sunt în măsură să modifice evoluția bolii), acestea sunt folosite mai mult pentru a trata durerea, rigiditatea și febra asociată cu artrita sistemică. Ele pot fi administrate sub formă de sirop sau tablete.
Doar câteva AINS sunt aprobate pentru utilizarea la copii: cele mai comune sunt: naproxen, ibuprofen, indometacin, meloxicam și celecoxib.

Naproxen

Naproxenul este administrat în doză de 10-20 mg/kg/zi, în 2 subdoze zilnice.

Ibuprofen

Ibuprofenul este administrat la copiii de la 6 luni la 12 ani, în doză standard de 30- 40 mg/kg/zi, divizată în 3 - 4 subdoze. De obicei, tratamentul este inițiat de la limita inferioară a intervalului de dozare. Doza este apoi crescută treptat în funcție de răspuns și de necesități. Copiii cu forme ușoare pot fi tratați cu 20 mg/kg/zi; doze mai mari de 40 mg/kg/zi pot crește riscul de reacții adverse grave; dozele mai mari de 50 mg/kg/zi nu au fost studiate și nu sunt recomandate. Doza maximă este de 2,4 g/zi.

Indometacin

Indometacinul este administrat la copiii cu vârste cuprinse între 2-14 ani, în doză de 2 - 3 mg/kg/zi, divizată în 2-4 prize. Doza este titrată până la un maxim de 4 mg/kg/zi sau 200 mg pe zi. Medicamentul trebuie administrat simultan cu alimentele sau imediat după masă, pentru a reduce iritația gastrică.

Meloxicam

Meloxicamul este administrat la copii începând cu vârsta de 2 ani în doză de 0,125 mg/kg/zi, pe cale orală o dată pe zi, cu o doză maximă de 7,5 mg pe zi. În studiile clinice nu s-a demonstrat niciun beneficiu suplimentar prin creșterea dozei peste 0,125 mg/kg o dată pe zi.

Celecoxib

Celecoxibul este administrat la copii începând de la 2 ani: de la 10 până la 25 kg doza este de 50 mg pe cale orală de două ori pe zi (total 100

mg/zi); pentru copiii cu greutate mai mare de 25 kg, doza este de 100 mg pe cale orală de două ori pe zi (total 200 mg/zi).
Asocierea între diferitele AINS (administrarea simultană de mai multe AINS) nu este indicată.

1.3 Efecte secundare

AINS sunt de obicei bine tolerate și efectele secundare sunt mai puțin frecvente decât la adulți. Afectările digestive sunt cele mai frecvente efecte secundare, cauzând leziuni ale mucoasei stomacului. Simptomele variază de la disconfort abdominal ușor, imediat după administrarea medicației, până la dureri abdominale severe și sângerare la nivelul stomacului care se poate manifesta prin scaune negre și moi (melenă). Toxicitatea gastro-intestinală a AINS la copii este slab documentată, dar, în general, este considerabil mai mică decât cea observată la adulți. Cu toate acestea, părinții și pacienții trebuie sfătuiți să ia întotdeauna medicamentele împreună cu alimentele pentru a reduce la minim riscul de afectare gastrică. Nu sunt demonstrate beneficii certe în ceea ce privește utilizarea de antiacide, antagoniști ai receptorilor pentru histamină, misoprostol și inhibitori ai pompei de protoni pentru prevenirea complicațiilor gastro-intestinale grave induse de AINS la copiii cu artrită cronică. Din acest motiv nu există recomandări oficiale în acest sens. Efectele secundare asupra ficatului pot provoca o creștere a enzimelor hepatice, această creştere fiind semnificativă doar în cazul aspirinei.
Problemele renale sunt rare şi apar doar la copiii care au avut în antecedente afecțiuni ale rinichilor, inimii sau ficatului.
La pacienții cu AIJ sistemică, AINS (ca și alte medicamente) pot declanșa sindromul de activare macrofagică, o activare a sistemului imunitar, care poate pune uneori viața în pericol.
AINS pot afecta coagularea sângelui, dar efectul este nesemnificativ, cu excepţia situaţiei în care pacientul suferă deja de o anomalie a coagulării. Aspirina este medicamentul care cauzează cele mai multe probleme în coagularea sângelui. Acest efect este folosit pentru tratarea bolilor în care există un risc crescut de tromboză (formarea de cheaguri de sânge patologice în interiorul vaselor); în acest caz, aspirina in doze mici este medicamentul de elecție. Indometacinul poate fi util pentru a controla febra la copiii cu artrită idiopatică sistemică juvenilă care nu răspund la altă medicație.

1.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

AINS pot fi utilizate în toate bolile reumatice pediatrice.

2. Ciclosporina A

2.1 Descriere

Ciclosporina A este un medicament imunosupresor, utilizat inițial pentru a preveni respingerea organului la pacienții care au suferit operații de transplant, dar acum esteutilizată și pentru bolile reumatice pediatrice. Este un inhibitor puternic al unui grup de celule albe din sânge care au un rol fundamental în răspunsul imunitar.

2.2 Dozare/moduri de administrare

Se poate administra sub formă de sirop sau tablete la o doză de 3-5 mg/kg/e zi, în 2 subdoze.

2.3 Efecte secundare

Efectele secundare sunt destul de frecvente, în special la doze mari și pot limita utilizarea medicamentului. Acestea includ leziuni renale, hipertensiune arterială, leziuni hepatice, dezvoltarea în exces a gingiilor, creșterea pilozității, greață și vărsături.
Prin urmare, tratamentul cu ciclosporină impune controale frecvente (clinice şi de laborator), necesare pentru evaluarea efectelor secundare. Copiilor trebuie să li se verifice tensiunea arterială în mod regulat la domiciliu.

2.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Sindromul de activare macrofagică.

Dermatomiozita juvenilă.

3. Imunoglobulinele intravenoase

3.1 Descriere

Imunoglobulina este un sinonim pentru anticorp. Imunoglobulinele intravenoase (IVIG) sunt preparate din cantităţi mari de plasmă obţinută de la donatorii de sânge sănătoşi. Plasma este componenta lichidă a sângelui uman. IVIG sunt utilizate pentru a trata copiii care nu dispun de anticorpi ca urmare a unui defect în sistemul lor imunitar. Cu toate acestea, mecanismele lor de acțiune sunt încă neclare și pot varia în diferite situații. IVIG s-au dovedit de asemenea a fi de ajutor în tratarea unor boli autoimune și reumatice.

3.2 Dozare/moduri de administrare

Se administrează prin perfuzie intravenoasă, în diferite doze, în funcție de boală.

3.3 Efecte secundare

Efectele secundare sunt rare și includ: reacții anafilactoide (alergice), dureri musculare, febră și dureri de cap în timpul perfuziei, dureri de cap și vărsături din cauza iritației meningeale non-infecțioase (pe care medicii o numesc aseptică, ceea ce înseamnă că există o inflamație a membranelor din jurul creierului)- la aproximativ 24 ore după perfuzie. Aceste efecte secundare dispar spontan. Unii pacienți, în special cei cu boala Kawasaki și hipoalbuminemie, pot prezenta hipotensiune arterială severă în momentul administrării de IVIG; acești pacienți au nevoie de monitorizarea atentă de către o echipă cu experiență.
IVIG nu conţine virusuri hepatitice, HIV şi multe alte virusuri cunoscute.

3.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Boala Kawasaki.
Dermatomiozita juvenilă.

4. Corticosteroizii

4.1 Descriere

Corticosteroizii sunt un grup mare de substanțe chimice (hormoni), care

sunt produși de organismul uman. Aceleaşi substanţe, sau unele foarte asemănătoare, pot fi produse sintetic şi folosite pentru tratamentul diferitelor afecţiuni, inclusiv bolile reumatice pediatrice.
Steroizii prescrişi copiilor nu sunt aceiaşi cu steroizii folosiţi de atleţi pentru a-şi îmbunătăți performanţele fizice.
Numele complet pentru steroizii utilizați în afecțiunile inflamatorii este glucocorticosteroizi - pe scurt corticosteroizi. Sunt medicamente foarte puternice și cu acțiune rapidă, suprimând inflamația prin interferarea cu reacțiile imunitare într-un mod destul de complex. Sunt adesea folosiți pentru a obține îmbunătățirea clinică rapidă a stării pacientului înainte ca alte tratamente utilizate în combinație cu corticosteroizii să înceapă să își facă efectul.
Pe lângă proprietăţile lor imunosupresoare şi anti-inflamatoare, corticosteroizii sunt implicaţi şi în alte procese fiziologice: funcţia cardiovasculară, reacţia la stres, metabolismul hidric, al glucidelor şi grăsimilor, reglarea presiunii arteriale și altele.
Terapia pe termen lung cu corticosteroizi poate genera efecte secundare considerabile. Este foarte important ca pacientul să fie supravegheat de un medic cu experienţă în urmărirea bolii şi în minimizarea efectelor secundare ale acestor medicamente.

4.2 Dozare/moduri de administrare

Corticosteroizii pot fi administrați sistemic (pe cale orală sau intravenoasă) sau pot fi administrați local (prin injectare în articulație, tratament topic pe piele sau ca picături pentru ochi în caz de uveită). Doza și calea de administrare sunt alese în funcție de boala care trebuie tratată, precum și de gravitatea stării pacientului. Dozele mari, mai ales dacă se administreză prin injecţii, sunt puternice şi acţionează rapid. Comprimatele orale sunt disponibile în mărimi diferite conținând diferite cantități de medicament. Prednisonul şi prednisolonul sunt cel mai frecvent folosite.
Nu există o regulă general valabilă pentru doza de medicament şi frecvenţa administrării.
O doză unică zilnică (adesea dimineața), de obicei, până la un maxim de 2 mg/kg/zi (maxim 60 mg pe zi) sau o dată la două zile are mai puţine efecte adverse decât aceeaşi doză divizată în mai multe subdoze pe zi, deși divizarea în mai multe subdoze zilnice este necesară uneori pentru a controla boala. În boala severă, medicii ar putea prefera să

aleagă metilprednisolon în doze mari, care se administrează sub formă de perfuzie în venă (intravenos), de obicei o dată pe zi, timp de mai multe zile la rând (până la 30 mg/kg/ zi, cu un maximum de 1 g pe zi),în condiții de internare în spital.
Uneori, administrarea intravenoasă zilnică de doze mai mici poate fi necesară atunci când absorbția de medicamente pe cale orală este o problemă.
Injectarea de corticosteroid cu eliberare prelungită în articulațiile inflamate (intra-articular), este un tratament deosebit de util în unele forme de artrită idiopatică juvenilă. Corticosteroizii cu eliberare prelungită (de obicei triamcinolon hexacetonidul) conțin substanţa activă legată de mici cristale care, după injectarea intraarticulară, se împrăştie în jurul suprafeţei interne a articulaţiei şi eliberează corticosteroidul pe o perioadă lungă de timp, realizând adesea un efect anti-inflamator pe termen lung.
Durata acestui efect este foarte variabilă, de la săptămâni până la luni. Una sau mai multe articulaţii pot fi tratate într-o singură şedinţă, folosind combinaţii de creme sau spray anestezic pentru piele, anestezie locală, sedare (midazolam, entonox) sau anestezie generală, în funcţie de numărul articulaţiilor care sunt tratate şi în funcţie de vârsta pacientului.

4.3 Efecte secundare

Există două tipuri principale de efecte secundare ale corticosteroizilor: acelea care rezultă din utilizarea de doze mari pe termen lung, respectiv acelea care rezultă din reducerea bruscă a dozelor. Când corticosteroizii sunt administrați în mod continuu pentru mai mult de o săptămână, corticoterapia nu poate fi întreruptă brusc, deoarece acest lucru ar putea cauza probleme grave. Aceste probleme apar din cauza producției insuficiente de steroizi proprii, care a fost suprimată prin administrarea preparatului sintetic. Eficienţa, precum și tipul sau severitatea efectelor secundare ale costicosteroizilor depind de particularitățile fiecărui pacient şi sunt dificil de anticipat.
Efectele secundare depind de obicei de doză şi de regimul de administrare. De exemplu, aceeaşi doză totală are mai multe efecte secundare dacă se administrează în mai multe doze zilnice, decât dacă se administrează într-o singură doză, dimineaţa. Principalul efect secundar observat constă în creşterea apetitului, care poate duce la

creştere în greutate şi la dezvoltarea de vergeturi definitive la nivelul pielii. Este foarte important ca pacienții să păstreze o dietă bine echilibrată, săracă în grăsimi și zaharuri și bogată in fibre, pentru a ajuta la la controlul greutăţii corporale. Acneea de la nivelul feței poate fi controlată prin tratament cutanat topic. Problemele de somn și labilitatea emoţională cu manifestări de nervozitate sau depresie sunt frecvente. Cu un tratament cu corticosteroizi pe termen lung, creșterea este adesea suprimată; pentru a evita acest efect secundar important la copii, medicii preferă să utilizeze corticosteroizii pentru cea mai scurtă perioadă posibilă și la cea mai mică doză. O doză mai mică de 0,2 mg/kg/ zi (sau un maxim de 10 mg pe zi, oricare dintre acestea este mai mică) este considerată potrivită pentru a evita problemele de creștere.
Apărarea împotriva infecţiilor poate fi de asemenea influenţată, conducând la infecţii mai frecvente sau mai severe, în funcţie de gradul imunosupresiei. Varicela poate avea o evoluţie severă la copiii imunodeprimaţi, de aceea este foarte important să anunţaţi medicul curant la primele semne de varicelă sau atunci când copilul a venit în contact cu cineva care a făcut boala între timp.
În funcție de situația individuală, se pot injecta anticorpi împotriva virusului varicelei (disponibili doar în unele tari) și/sau pot fi administrate medicamente anti-virale.
Majoritatea efectelor secundare mai puţin vizibile pot fi evidenţiate printr-o monitorizare atentă în timpul tratamentului. Acestea includ pierderea de masă osoasă, cauzând slăbirea oaselor şi făcând pacientul mai susceptibil la fracturi osoase (osteoporoză). Osteoporoza poate fi evidenţiată şi urmărită printr-o tehnică specială numită densitometrie osoasă. Se consideră că un aport suficient de calciu (circa 1000 mg zilnic) şi vitamina D poate încetini evoluţia osteoporozei.
Efectele secundare care afectează ochii includ cataracta şi presiunea intra-oculară crescută (glaucomul). Dacă apare hipertensiunea arterială, este importantă reducerea cantităţii de sare din alimentaţie. Nivelul de zahăr din sânge poate crește, cauzând diabetul indus de steroizi; în acest caz, este nevoie de o dietă săracă în zaharuri și grăsimi.
Injecțiile intra-articulare cu steroizi sunt rar însoțite de efecte secundare. Există riscul de extravazare a medicamentului cu atrofie locală a pielii sau calcinoză. Riscul de infecție indusă de injecțiile cu steroizi pare a fi extrem de mic (aproximativ 1 la 10.000 de injecții intra-articulare atunci când sunt efectuate de către un medic cu experiență).

4.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Corticosteroizii pot fi folosiți în toate bolile reumatice pediatrice; aceștia sunt de obicei utilizați pentru cea mai scurtă perioadă posibilă și la doza cea mai mică.

5. Azatioprina

5.1 Descriere

Azatioprina este un medicament care scade imunitatea.
Aceasta funcționează prin interferarea cu producerea ADN-ului, un proces care este necesar tuturor celulelor pentru a se divide. Inhibiţia funcţiei imunitare se datorează, de fapt, efectului azatioprinei asupra creşterii unor limfocite (un tip de celule albe din sânge).

5.2 Dozare/moduri de administrare

Se administrează pe cale orală la o doză de 2-3 mg/kg/zi, până la un maxim de 150 mg pe zi.

5.3 Efecte secundare

Deşi de obicei este mai bine tolerată decât ciclofosfamida, azatioprina poate avea anumite efecte secundare care necesită monitorizare atentă. Toxicitatea la nivelul tractului gastro-intestinal (ulcere orale, greață, vărsături, diaree, durere epigastrică) este mai puțin frecventă. Toxicitatea hepatică poate apare, dar este rară. În funcţie de doza administrată poate apare o reducere a numărului de celulele albe din sânge (leucopenia). Scăderea numărului de trombocite sau de celule roşii din sânge este mai rară. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă un risc mai mare de complicații hematologice (citopenie = scăderea numărului diferitelor celule ale sângelui - celule albe, celule roșii sau trombocite) din cauza unui posibil defect genetic (deficit parțial de tiopurin metiltransferază -TPMT, de asemenea, cunoscut sub numele de polimorfism genetic). Acest lucru poate fi testat înainte de începerea tratamentului și controlul numărului de celule sanguine poate fi efectuat la 7-10 zile după debutul tratamentului și ulterior o dată sau de

două ori pe lună.
Folosirea azatioprinei pe termen lung se poate asocia teoretic cu un risc crescut de cancer, dar până în prezent, informaţiile în acest sens nu sunt concludente.
Ca şi în cazul altor medicamente imunosupresoare, tratamentul expune pacientul la un risc crescut de infecţii. În special infecţiile cu herpes-zoster sunt observate cu o frecvenţă mai mare la pacienţii trataţi cu azatioprină.

5.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Lupusul eritematos sistemic juvenil.
Unele vasculite sistemice pediatrice.

6. Ciclofosfamida

6.1 Descriere

Ciclofosfamida este un medicament imunosupresor care reduce inflamaţia şi suprimă sistemul imunitar. Ciclofosfamida acționează prin interferența cu multiplicarea celulelor, modificarea sintezei ADN-ului și, prin urmare, este deosebit de activă la nivelul unor celule (cum ar fi celulele sanguine, păr și celulele mucoasei intestinale) care se multiplică într-un ritm mai accelerat (celulele au nevoie să producă ADN nou pentru a se multiplica). Celulele albe din sânge, cunoscute sub numele de limfocite, sunt afectate cel mai mult de ciclofosfamidă și modificarea funcției și numărului acestora explică suprimarea răspunsului imun. Ciclofosfamida a fost introdusă pentru tratamentul anumitor forme de cancer. În bolile reumatologice, dacă este folosită ca terapie intermitentă, are mai puţine efecte secundare decât la pacienţii cu cancer.

6.2 Dozare/moduri de administrare

Ciclofosfamida este administrată pe cale orală (1-2 mg/kg/zi) sau mai frecvent pe cale intravenoasă (de obicei prin pulsuri lunare de 0,5-1,0 g/metru pătrat timp de 6 luni și apoi 2 pulsuri la 3 luni (cu aceleași doze), sau alternativ, pulsuri de 500 mg/pătrat metru la fiecare 2 săptămâni pentru un total de 6 perfuzii).

6.3 Efecte secundare

Ciclofosfamida este un medicament care reduce semnificativ imunitatea și are mai multe efecte secundare, care trebuie monitorizate foarte atent prin analize specifice de laborator. Cele mai frecvente sunt greața și vărsăturile. Subţierea şi căderea părului poate apărea, dar este reversibilă.

Reducerea excesivă a numărului de leucocite circulante sau trombocite poate apărea, impunând reducerea dozei sau retragerea temporară a medicamentului.

Problemele la nivelul vezicii urinare (sânge în urină) pot apare mai frecvent la pacienţii care iau zilnic o doză de medicament pe cale orală, decât la cei care primesc injecţii lunare. Pentru a evita afectarea vezicii urinare, trebuie consumate cantităţi mari de apă. După injectarea intravenoasă, sunt administrate volume mari de fluide pentru a elimina ciclofosfamida din organism. Tratamentul pe termen lung induce riscul scăderii fertilităţii şi al creşterii frecvenţei cancerelor, riscul acestor complicații depinzând de doza cumulativă luată de pacient de-a lungul timpului.

Ciclofosfamida reduce apărarea imunitară, crescând astfel riscul infecţiilor, mai ales dacă se administrează în asociere cu alţi agenţi care interferează cu imunitatea, cum ar fi doze mari de corticosteroizi.

6.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Lupusul eritematos sistemic juvenil.

Unele vasculite sistemice.

7. Metotrexatul

7.1 Descriere

Metotrexatul este un medicament care a fost utilizat timp de mulți ani la copiii care suferă de diferite boli reumatice pediatrice. A fost dezvoltat iniţial ca un medicament pentru terapia cancerului, datorită capacităţii sale de a încetini rata diviziunii celulare (multiplicare). Totuși, acest efect este semnificativ doar la doze mai mari. În bolile reumatologice, administrat în doze mici, intermitente, metotrexatul îşi

validează efectul anti-inflamator prin alte mecanisme. Utilizat în doze mici, majoritatea efectelor secundare observate la doze mari fie nu apar, fie sunt uşor de monitorizat şi de controlat.

7.2 Dozare/moduri de administrare

Metotrexatul este disponibil în două forme principale: sub formă de tablete și injectabil. Se administrează numai o dată pe săptămână, în aceeaşi zi a săptămânii. Doza uzuală este de 10-15 mg/metru pătrat/săptămână (de obicei la un maxim de 20 mg pe săptămână). Adaosul de acid folic sau folinic la 24 de ore după administrarea MTX reduce frecvența unor reacții secundare.
Calea de administrare, precum și doza, sunt alese de către medic în funcție de starea fiecărui pacient.
Tabletele sunt mai bine absorbite dacă sunt luate înaintea mesei şi, de preferat, cu apă. Injecțiile pot fi administrate sub piele (la fel ca injecțiile cu insulină pentru diabet zaharat), dar şi intramuscular sau intravenos.
Injecţiile au avantajul unei absorbţii mai bune şi al frecvenţei mai mici a problemelor gastrice. Terapia cu metotrexat este de obicei pe termen lung, până la câțiva ani. Majoritatea medicilor recomandă continuarea tratamentului cel puţin 6-12 luni după ce simptomele bolii cedează (remisia bolii).

7.3 Efecte secundare

Cei mai mulți copii aflați sub tratamentul cu metotrexat au foarte puține efecte secundare. Acestea includ greață și dureri epigastrice (dureri de stomac). Aceste efecte secundare pot fi controlate prin administrarea medicamentului seara înainte de culcare. O vitamină, numită acid folic, este adesea prescrisă pentru a preveni efectele secundare datorate administrării de metotrexat.
În caz de simptome digestive importante poate fi utilă folosirea de medicamente împotriva greţurilor înainte şi după doza de metotrexat, sau se poate lua în discuție trecerea la administrarea injectabilă. Alte reacții adverse includ ulcerații la nivelul gurii și mai rar erupții cutanate. Tusea şi problemele de respiraţie sunt efecte secundare rare la copii. Efectul asupra numărului de celule albe, dacă apare, este de obicei discret. Pe termen lung, leziunea hepatică (fibroza hepatică) pare a fi

foarte rară la copii, deoarece alți factori hepatotoxici (toxici pentru ficat), cum ar fi consumul de alcool, nu reprezintă o problemă la această vârstă.
Tratamentul cu metotrexat este de obicei întrerupt când enzimele hepatice cresc, fiind apoi reluat când valoarea enzimelor hepatice revine la normal. Prin urmare, monitorizarea periodică a analizelor de sânge este obligatorie în timpul terapiei cu metotrexat. Riscul de infecții nu este de obicei crescut la copiii tratați cu metotrexat.
Dacă copilul dumneavoastră este un adolescentși alte aspecte ar putea fi importante. Consumul de alcool trebuie interzis cu stricteţe, deoarece poate creşte toxicitatea hepatică a metotrexatului. Metotrexatul poate dăuna fătului, de aceea este extrem de important să se ia măsuri contraceptive dacă tânăra pacientă îşi începe viaţa sexuală.

7.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Artrita idiopatică juvenilă.
Dermatomiozita juvenilă.
Lupusul eritematos sistemic juvenil.
Sclerodermia localizată.

8. Leflunomid

8.1 Descriere

Leflunomid este o opțiune alternativă pentru pacienții care nu răspund la tratamentul cu metotrexat sau prezintă o intoleranță la acesta. Experiența cu acest medicament în artrita la copii este încă redusă, iar medicamentul nu este aprobat pentru AIJ de către autoritățile de reglementare.

8.2 Dozare/moduri de administrare

Copiilor cu o greutate mai mică de 20 kg le sunt administrate 100 mg de leflunomid pe cale orală pentru o zi, urmată de o doză de întreținere de 10 mg la fiecare două zile. Copiilor cu greutatea de la 20 la 40 kg le sunt administrate 100 mg de leflunomid timp de două zile, urmată de o doză de întreținere de 10 mg pe zi. Copiilor cu greutatea mai mare de 40 kg le sunt administrate 100 mg de leflunomid timp de două zile,

urmată de o doză de întreținere de 20 mg pe zi.
Deoarece leflunomid este teratogenic (poate provoca malformații la făt), tinerele aflate la vârsta fertilă, înainte de a începe tratamentul cu acest medicament, trebuie să facă un test de sarcină care să fie negativ. Ulterior ele trebuie să adopte măsuri contraceptive adecvate.

8.3 Efecte secundare

Diaree, greață, vărsături sunt principalele efecte secundare. În caz de toxicitate, este necesar tratamentul cu colestiramină sub control medical.

8.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Artrita idiopatică juvenilă (deși medicamentul nu este aprobat de autoritățile de reglementare pentru această boală).

9. Hidroxiclorochina

9.1 Descriere

Hidroxiclorochina a fost iniţial utilizată în tratamentul malariei. S-a dovedit că interferează cu anumite procese implicate în inflamaţie.

9.2 Dozare/moduri de administrare

Se administrează pe cale orală, până la 7 mg/kg/zi, în timpul mesei sau cu un pahar de lapte.

9.3 Efecte secundare

Hidroxiclorochina este de obicei bine tolerată. Intoleranța gastrointestinală, mai ales greața, poate să apară, dar nu este gravă.
Principala toxicitate este cea oculară. Hidroxiclorochina se acumulează în retină şi persistă perioade lungi de timp după oprirea terapiei.
Aceste leziuni sunt rare, dar pot cauza pierderea vederii chiar şi după ce medicaţia a fost oprită. Totuşi, la dozele mici utilizate în prezent, aceste probleme oculare sunt extrem de rare.
Depistarea precoce a acestei complicații și întreruperea medicației

previn pierderea vederii. Prin urmare, examinările periodice ale ochilor sunt necesare, deşi există o controversă în privinţa necesităţii şi frecvenţei acestor controale, dacă se folosesc doze mici de hidoxiclorochină, ca în cazul bolilor reumatice.

9.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Dermatomiozita juvenilă
Lupusul eritematos sistemic juvenil.

10. Sulfasalazina

10.1 Descriere

Sulfasalazina este o combinaţie de medicament antibacterian şi anti-inflamator. În bolile reumatologice a fost introdusă în urmă cu mulţi ani, când se credea că artrita reumatoidă a adultului ar fi o boală infecţioasă. În ciuda faptului că această ipoteză s-a dovedit eronată, sulfasalazina s-a dovedit eficientă în anumite forme de artrită, precum şi într-un grup de boli caracterizate prin inflamaţie cronică a tubului digestiv.

10.2 Dozare/moduri de administrare

Sulfasalazina se administrează pe cale orală la 50 mg/kg/zi, cu un maxim de 2 g pe zi.

10.3 Efecte secundare

Efectele secundare sunt frecvente şi necesită efectuarea periodică de analize ale sângelui. Acestea includ: probleme gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături și diaree), alergii cu erupții cutanate, toxicitate hepatică (transaminazele crescute), număr redus de celule sanguine circulante, scăderea concentrației serice de imunoglobulină. Acest medicament nu trebuie administrat în cazul pacienților cu AIJ sistemică sau lupus eritematos (or JSLE), pentru că poate induce un episod acut sever de activare a bolii sau apariția sindromului de activare macrofagică.

10.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Artrita idiopatică juvenilă (în special AIJ asociată cu entezita).

11. Colchicina

11.1 Descriere

Colchicina este folosită de sute de ani. Este derivată din semințe uscate de colchicum, un gen de plante cu flori din familia Liliaceae. Inhibă funcția și numărul de celule albe din sânge, în acest fel blocând inflamația.

11.2 Dozare/moduri de administrare

Se administrează pe cale orală, de obicei, până la 1-1,5 mg/zi. În unele cazuri, pot fi necesare doze mari (2-2,5 mg/zi). Foarte rar, în cazuri rezistente, medicamentul este administrat intravenos.

11.3 Efecte secundare

Majoritatea efectelor secundare sunt legate de sistemul gastrointestinal. Diareea, greaţa, vărsăturile şi crampele abdominale se pot ameliora sub dietă fără lactoză. De obicei, aceste efecte secundare răspund la reducerea tranzitorie a dozei administrate.
După dispariția acestor simptome, se poate încerca creşterea lentă a dozei la nivelul iniţial. Scăderea numărului de celule din sânge poate apare în cursul tratamentului, motiv pentru care se impune efectuarea periodică a hemoleucogramei.
Slăbiciunea musculară (miopatia) poate fi observată la pacienții cu probleme renale și/sau hepatice. Oprirea administrării medicamentului conduce la dispariţia rapidă a acestui simptom.
Un alt efect secundar rar este alterarea nervilor periferici (neuropatie), iar în aceste cazuri rare recuperarea poate fi mai lentă. Erupțiile cutanate și alopecia pot fi observate ocazional.
Intoxicația gravă poate apărea după ingestia unei cantități mari de medicamente. Tratamentul pentru intoxicația cu colchicină necesită intervenție medicală. În majoritatea cazurilor tratamentul prompt permite o evoluţie favorabilă dar, uneori, supradozajul poate fi fatal.

Părinţii trebuie să fie foarte atenţi ca medicamentul să nu fie la îndemâna copiilor mici. Tratamentul cu colchicină în febra familială mediteraneană se efectuează şi în timpul sarcinii, după consultarea unui medic ginecolog.

11.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Febra mediteraneană familială.
Alte afecțiuni autoinflamatorii, inclusiv pericardita recurentă.

12. Micofenolatul de mofetil

12.1 Descriere

În unele boli reumatice pediatrice, o parte din sistemul imunitar este supra-activat. Micofenolatul de mofetil inhibă proliferarea limfocitelor B și T (acestea sunt celule albe specifice); cu alte cuvinte, scade viteza de dezvoltare a anumitor celule cu rol activ în imunitate. Eficacitatea micofenolatului de mofetil este datorată acestei inhibiții și începe după câteva săptămâni.

12.2 Dozare/moduri de administrare

Medicamentul poate fi administrat sub formă de comprimate sau pulbere pentru soluție în doză de 1-3 g pe zi. Se recomandă administrarea micofenolatului de mofetil între mese, deoarece ingestia de alimente poate scădea absorbția acestei substanțe. Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză dublă la următoarea administare. Produsul trebuie depozitat în ambalajul original, închis ermetic. În mod ideal, concentrațiile de medicamente trebuie să fie determinate prin analiza mai multor probe de sânge prelevate în aceeași zi dar în momente diferite; acest lucru permite ajustarea corespunzătoare a dozei pentru un anumit pacient.

12.3 Efecte secundare

Cel mai frecvent efect secundar este disconfortul gastrointestinal, observat la 10-30% dintre cazuri, mai ales la începutul tratamentului. Pot apare diaree, greață, vărsături sau constipație. Dacă aceste reacții

adverse persistă, se poate administra o doză redusă sau poate fi luată în discuție înlocuirea cu un produs similar (myfortic). Medicamentul poate duce la o scădere a celulelor albe din sânge și/sau a trombocitelor; prin urmare, numărul acestora trebuie să fie monitorizat lunar. Administrarea medicamentului trebuie retrasă temporar în cazul unei scăderi a globulelor albe și/sau trombocitelor.
Medicamentul poate determina un risc crescut la infecții.
Medicamentele care deprimă sistemul imunitar pot duce la un răspuns anormal la vaccinurile vii. Prin urmare, nu se recomandă ca acești copii să primească vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul rujeolic. Consultați un medic înainte de efectuarea de vaccinări și înainte de călătorii în străinătate. Sarcina trebuie evitată în timpul tratamentului cu micofenolatul de mofetil.
Examenele clinice de rutină (lunare) și analizele de sânge și urină sunt necesare pentru a detecta și a contracara posibilele efecte secundare.

12.4 Principalele indicații în bolile reumatice pediatrice

Lupusul eritematos sistemic juvenil

13. Medicamente biologice

Noi perspective de tratament au fost introduse în ultimii ani cu ajutorul substanțelor cunoscute sub numele de agenți biologici. Medicii folosesc acest termen pentru medicamentele produse cu ajutorul ingineriei biologice, care, spre deosebire de metotrexat sau leflunomid, sunt îndreptate în special împotriva moleculelor specifice (factor de necroză tumorală =TNF, interleukinele 1 și 6 sau antagonisti ai receptorului celulelor T). Agenții biologici au fost identificați ca un mijloc important de blocare a procesului inflamator tipic pentru AIJ. În prezent, există mai mulți agenți biologici, aproape toți aprobați special pentru utilizarea în AIJ.
Agenții biologici sunt foarte scumpi. Substanțele biosimilare au fost dezvoltate pentru mai multe dintre aceste tratamente. După expirarea brevetului, medicamente similare cu un cost mai mic ar putea deveni astfel disponibile.
În general, agenții biologici sunt toți asociați cu un risc crescut de infecție. Prin urmare, este important să se ofere pacientului/părinților informații de bază și măsuri profilactice, cum ar fi cele referitoare la

vaccinări (știind că vaccinurile vii atenuate sunt recomandate doar înainte de a începe tratamentul, în timp ce alte vaccinuri pot fi efectuate în timpul tratamentului). Screening-ul pentru tuberculoză (intradermoreacție la tuberculină sau PPD) este, de asemenea, obligatoriu la pacienții pentru care este se ia în discuție un tratament biologic. În general, de fiecare dată când apare o infecție, terapia cu un agent biologic trebuie să fie întreruptă cel puțin temporar. Cu toate acestea, întreruperea trebuie discutată întotdeauna cu medicul curant pentru fiecare caz în parte.
Pentru posibila asociere cu tumori, consultați secțiunea de mai jos referitoare la anti-TNF.
Există puține informații cu privire la utilizarea de medicamente biologice în timpul sarcinii, dar, în general, se recomandă întreruperea administrării de medicamente; din nou, se recomandă o evaluare de la caz la caz.
Riscurile asociate cu utilizarea altor agenți biologici pot fi similare cu cele discutate pentru tratamentele anti-TNF. Cu toate acestea, numărul de pacienți tratați este mai mic și perioada de urmărire este mai scurtă. Unele complicații observate în timpul tratamentului, cum ar fi apariția la unii pacienți a sindromului de activare macrofagică, par a fi mult mai probabil legate de boala de bază (AIJ sistemică pentru sindromul de activare macrofagică) decât de tratamentul în sine. Injecțiile dureroase pot conduce la întreruperea tratamentului în principal cu anakinra. Reacțiile anafilactice sunt observate mai ales la tratamentele intravenoase.

13.1 Agenții anti-TNF

Medicamentele anti-TNF blochează selectiv factorul de necroză tumorală (TNF), un mediator esenţial al procesului inflamator. Ele sunt utilizate în monoterapie sau în asociere cu metotrexat, fiind eficiente la majoritatea pacienţilor. Efectul lor este destul de rapid şi, până în momentul de faţă, siguranţa lor s-a dovedit a fi bună (a se vedea mai jos secțiunea privind siguranța). Cu toate acestea, încă sunt necesare studii pentru urmărirea pe termen lung a efectelor adverse potențiale. Agenții biologici pentru AIJ, inclusiv mai multe tipuri de blocanți TNF, sunt cei mai utilizați, existând o mare variabilitate în ceea ce privește metoda și frecvența de administrare. Etanercept se administrează subcutanat de două ori sau o dată pe săptămână, adalimumab se

administrează subcutanat la fiecare 2 săptămâni și infliximab se administrează lunar prin perfuzie intravenoasă. Alte medicamente sunt încă în curs de investigare (de exemplu, golimumab și certolizumab pegol).
În general, anti-TNF sunt folosiți pentru majoritatea categoriilor de AIJ cu excepția AIJ sistemice cu manifestări sistemice active, pentru care sunt utilizați alți agenți biologici, cum ar fi anti IL-1 (anakinra și canakinumabul) și anti IL-6 (tocilizumab). Oligoartrita persistentă nu este în mod normal tratată cu agenți biologici. Agenții biologici trebuie să fie administrați sub control medical strict.
Toate medicamentele anti-TNF au un puternic efect anti-inflamator care persistă atât timp cât acestea sunt administrate. Efectele secundare sunt reprezentate în principal de o sensibilitate mai mare la infecții, în special la tuberculoză.
Prezența documentată a unor infecții grave trebuie să determine întreruperea administrării medicației. În unele cazuri rare, tratamentul a fost asociat cu dezvoltarea bolilor autoimune, altele decât artrita. Nu există dovezi că tratamentul poate determina o incidență mai mare a cancerului la copii.
Acum câțiva ani, Agenția Americană de Alimente și Medicamente a emis un avertisment cu privire la posibila creștere a tumorilor (în special limfoame) asociate cu utilizarea mai îndelungată a acestor medicamente. Nu există dovezi științifice că acest risc este real, deși a fost, de asemenea sugerat că boala autoimună în sine este asociată cu o creștere mică a ratei de malignitate (așa cum apare la adulți). Este important ca medicii să discute cu familiile profilul de risc și beneficiu asociate cu utilizarea acestor medicamente.
Deoarece experiența cu inhibitorii TNF este recentă, date sigure pe termen lung nu sunt încă disponibile. Următoarea secțiune descrie medicamentele anti-TNF care sunt disponibile în prezent.

13.1.1 Etanercept

Descriere: Etanercept este un blocant al receptorilor de TNF, ceea ce înseamnă că medicamentul evită legătura dintre TNF și receptorul său în celulele implicate în declanșarea inflamației și prin aceasta blochează sau scade procesul inflamator care este baza artritei idiopatice juvenile.
Dozare/moduri de administrare: Etanercept este administrat prin injectare subcutanată, fie săptămânal (0,8 mg/kg - maximum 50

mg/săptămână) sau de două ori pe săptămână (0,4 mg/kg - maxim 25 mg - de 2 ori pe săptămână); pacienții și membrii familiei, pot fi învățați să auto-administreze injecțiile.

Efecte secundare: Pot apare reacții locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare, dar acestea sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul. Etanercept a fost folosit (fără nicio dovadă clară până în prezent) pentru a trata uveita asociată cu AIJ atunci când tratamentul cu metotrexat și tratamentul topic cu steroizi s-au dovedit insuficiente.

13.1.2 Infliximab

Descriere: Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric (o parte a medicamentului este derivată din proteină de șoarece). Anticorpii monoclonali se leagă de TNF, blocând sau reducând astfel procesul inflamator, care este baza artritei idiopatice juvenile.

Dozare/moduri de administrare: Infliximab este administrat intravenos în spital, de obicei la fiecare 8 săptămâni (6 mg/kg la fiecare perfuzie) și în asociere cu metotrexatul pentru a reduce efectele secundare.

Efecte secundare: În timpul perfuziei, pot să apară reacții alergice, variind de la reacții ușoare (respirație scurtă, erupție cutanată de culoare roșie, senzație de mâncărime), care sunt ușor de tratat, până la reacții alergice grave cu hipotensiune (scăderea tensiunii arteriale) și risc de șoc. Aceste reacții alergice apar mai frecvent după primele perfuzii și sunt datorate unei imunizări împotriva unei porțiuni a moleculei care provine de la șoarece. Dacă apare o reacție alergică, utilizarea medicamentului este întreruptă. Utilizarea unei doze mai mici (3 mg/kg/perfuzie), deși eficientă, este de obicei asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse care, pot fi, de asemenea, grave.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Infliximabul nu este aprobat pentru artrita idiopatică juvenilă și este utilizat off-label (adică nu există niciun indiciu pe eticheta medicamentului pentru utilizarea în artrita juvenilă idiopatică).

13.1.3 Adalimumab

Descriere: Adalimumab este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali se leagă de TNF, blocând sau reducând astfel procesul inflamator, care este baza artritei idiopatice juvenile.

Dozare/moduri de administrare: Acesta este administrat prin injecție subcutanată la fiecare 2 săptămâni (24 mg/metru pătrat/doză până la un maxim de 40 mg/injecție), de obicei în asociere cu metotrexatul.

Efecte secundare: Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul. Adalimumab a fost folosit (fără nicio dovadă clară până în prezent) pentru a trata uveita asociată cu AIJ atunci când tratamentul cu metotrexat și tratamentul topic cu steroizi s-au dovedit insuficiente.

13.2 Alți agenți biologici

13.2.1 Abatacept

Descriere: Abataceptul este un medicament cu un mecanism de acțiune diferit, îndreptat împotriva unei molecule (CTL4Ig) importante pentru activarea de globule albe numite limfocite T. În prezent, acesta poate fi utilizat pentru a trata copiii cu poliartrită care nu răspund la tratamentul cu to metotrexat sau alți agenți biologici.

Dozare/moduri de administrare: Abatacept este administrat intravenos în spital, lunar (10 mg/kg la fiecare perfuzie) și în asociere cu metotrexatul pentru a reduce efectele secundare. Abataceptul subcutanat este studiat pentru aceeași indicație.

Efecte secundare: Nu au fost observate efecte secundare majore până în prezent.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul sau medicamentele anti-TNF.

13.2.2 Anakinra

Descriere: Anakinra este versiunea recombinantă a unei molecule naturale (antagonistul receptorului de IL-1), care interferează cu acțiunea IL-1 ce inhibă procesul de inflamație, în special în artrita idiopatică juvenilă sistemică și în sindroamele auto-inflamatorii cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS).

Dozare/moduri de administrare: Anakinra este administrată subcutanat în fiecare zi (de obicei 1-2 mg/kg, până la 5 mg/kg la unii copii cu greutate redusă, cu un fenotip sever, foarte rar mai mult de 100 mg pe zi, la fiecare perfuzie zilnică) în artrita idiopatică juvenilă sistemică.

Efecte secundare: Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate. Evenimentele adverse grave sunt rare; ele includ unele infecții severe, unele cazuri de hepatită și, la pacienții cu AIJ sistemică, unele cazuri de sindrom de activare macrofagică.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Medicamentul este indicat la pacienții (cu vârsta de cel puțin 2 ani) cu sindroame periodice asociate cu criopirina (CAPS). Anakinra este adesea folosită off-label (adică nu există nicio indicație reglementată pentru tratament) la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă sistemică - dependenți de corticosteroizi) - și în unele boli autoinflamatorii.

13.2.3 Canakinumab

Descriere: Canakinumab este un anticorp monoclonal de a doua generație specific pentru o moleculă numită interleukina 1 (IL1) și, prin urmare, inhibă procesul inflamator, în special în artrita idiopatică juvenilă sistemică și în sindroamele autoinflamatorii, cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS) .

Dozare/moduri de administrare: Canakinumabul se administrează subcutanat în fiecare lună (4 mg/kg la fiecare injecție), în artrita idiopatică juvenilă sistemică.

Efecte secundare: Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Medicamentul a primit recent aprobare pentru utilizarea la pacienții cu artrită idiopatică sistemică juvenilă dependenți de corticosteroizi și la

copiii cu sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Descriere: Tocilizumab este un anticorp monoclonal specific pentru receptorul unei molecule numite interleukina 6 (IL6); inhibă procesul inflamator, în special în artrita idiopatică sistemică juvenilă.

Dozare/moduri de administrare: Tocilizumab se administrează intravenos în spital. În AIJ sistemică, tocilizumab este administrat la fiecare 15 zile (8 mg/kg la copiii cu greutate mai mare de 30 kg sau 12 mg/kg la copiii cu greutate mai mică de 30 kg), de obicei în asociere cu metotrexat sau corticosteroizi. In AIJ nesistemică cu o evoluție poliarticulară, tocilizumabul este administrat la fiecare 4 săptămâni (8 mg/kg la copiii cu greutate mai mare de 30 kg sau 10 mg/kg la copiii cu greutate mai mică de 30 kg).

Efecte secundare: Pot să apară reacții alergice generale. Evenimentele adverse grave sunt rare; ele includ unele infecții severe, unele cazuri de hepatită și, la pacienții cu AIJ sistemică, unele cazuri de sindrom de activare macrofagică. Uneori se observă anomalii ale enzimelor hepatice (transaminazelor) și reducerea numărului unor celule sanguine (trombocite sau neutrofile), precum și modificări ale nivelului seric al lipidelor.

Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice: Medicamentul a primit recent aprobare pentru utilizarea la pacienții cu artrită idiopatică sistemică juvenilă, care sunt dependenți de corticosteroizi și - în unele țări- la cei cu evoluție poliarticulară care nu au răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul.

13.3 Alți agenți biologici disponibili sau în curs de studiu

Există și alți agenți biologici, cum ar fi rilonacept (anti IL-1 pentru administrare subcutanată), rituximab (anti-CD20 pentru perfuzii intravenoase), tofacitinib (inhibitor Jak-3 sub formă de tabletă) și altele care sunt utilizate în tratamentul unor boli reumatice la adulți și se află doar în fază experimentală la copii. Studii pentru evaluarea profilului de eficacitate și siguranță sunt în curs de desfășurare sau vor fi inițiate în următorii câțiva ani. În prezent, sunt disponibile informații foarte limitate cu privire la utilizarea acestora la copii.

14. Noi medicamente în curs de dezvoltare

Noi medicamente sunt dezvoltate de companiile farmaceutice și cercetătorii clinici care fac parte din Organizația Internațională de Studii în Reumatologia Pediatrică (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation - PRINTO) și Grupul de Studii de Colaborare în Reumatologia Pediatrică (PRCSG, www.prcsg.org). PRINTO și PRCSG sunt implicate în revizuirea de protocoale, foi de observație, colectare și analiză de date și raportare a acestora în literatura medicală.
Înainte ca medicul dumneavoastră să poată prescrie un medicament nou, produsul farmaceutic trebuie să fie atent testat în studiile clinice pentru a i se evalua siguranța și capacitatea de a trata pacienții. În general, cercetarea la copii se face ulterior cercetării pe pacienți adulți, astfel încât unele medicamente pot fi disponibile numai pentru adulți în acest moment. Cu un număr tot mai mare de medicamente disponibile, administrarea medicamentelor off-label trebuie să fie utilizată din ce în ce mai rar. Dacă doriți să contribuiți la cercetarea unui nou medicament puteți participa la un studiu clinic.
Mai multe informații pot fi găsite pe următoarele site-uri:
PRINTO www.printo.it - www.printo.it/pediatric-rheumatology/
PRCSG www.prcsg.org
Studii clinice în curs de desfășurare:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Planuri convenite pentru dezvoltarea de noi medicamente pentru copiii din Europa:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Medicamente autorizate pentru utilizarea la copii:
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov