

DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Definirea afecțiunii:

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

Sindromul clinic izolat (CIS);

Forma cu recurențe și remisiuni;

În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;

Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;

Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul

diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea disabilității, permițând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);

Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;

Contraindicații determinate de comorbidități asociate:

tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);

afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.

(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;

Contraindicații determinate de condiții fiziologice(2);

(2) În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos); alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

Imobilizare definitivă la pat (EDSS $\geq$ 8);

Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.

Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;

Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

Varsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;

tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă intersanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru

fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

evidența anuală a numărului de recăderi clinice

examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;

Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;

Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;

Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;

Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;

Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

Întreruperea tratamentului imunomodulator;

Schimbarea medicamentului imunomodulator;

Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:

sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.

Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:

pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

Asocierea altor medicamente simptomatice

Asocierea corticoterapiei de scurtă durată

Administrarea unui medicament imunosupresor

Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

CLASE DE MEDICAMENTE

INTERFERON BETA 1b (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

Indicații la inițierea terapiei:

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze și mod de administrare:

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu ¼ flacon, primele 3 administrări, apoi ½ flacon, următoarele 3 administrări, ¾ flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon se la fiecare 2 zile.

INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară

Indicații la inițierea terapiei:

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Aceasta formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

Doze și mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu $\frac{1}{4}$ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observație: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată

Indicații la inițierea terapiei:

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf)

Doze și mod de administrare:

44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.

La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.

La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru această vârstă ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

GLATIRAMER ACETAT

Indicații la inițierea terapiei:

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat.

Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf)

Doze și mod de administrare (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța pacientului):

20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;

40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp ce doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observații:

Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.

Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.

Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericilor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

PEGINTERFERON BETA 1-a

Indicații la inițierea terapiei:

Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică

Doze și mod de administrare

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.

La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.

Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicații și precauții

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală.

Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este

cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și cefalee ce survin la câteva ore după administrare*.

*adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a

Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare

Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)

Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)

În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor îndurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.

Titarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.

Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)

Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.

TSH - periodic

Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

TERIFLUNOMIDUM

Indicații la inițierea terapiei:

Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;

se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc

Doză și mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aurigo-epar-product-information_ro.pdf)

Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;

Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerată (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide):

Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;

Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;

Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

NATALIZUMAB

Indicația terapeutică

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau

Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

Criterii de includere

Indicații la inițierea terapiei:

Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.

Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).

Copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boala este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

Doze și mod de administrare:

300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

300 mg/doza, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

300 mg/doza sc. sub formă a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Intr-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflați în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrarul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, Î 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 săptămâni, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecție s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție; la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei

injecții. Locurile de administrare ale injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritații, eritem, echimoze, infecții sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție la injectare.

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o data la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

Observații:

Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;

Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;

Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

leucoencefalopatie multifocală progresivă;

infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;

insuficiență hepatică;

reacții de hipersensibilitate.

Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.

ALEMTUZUMABUM

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații la inițierea terapiei:

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze și mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)

Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observații:

Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înainte de administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.

În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

OCRELIZUMABUM

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.
2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doza recomandată

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza inițială

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observații:

Înainte de administrarea perfuziei:

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.

Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

întreruperea imediată și permanentă a perfuziei

administrarea de tratament simptomatic

monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.

Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

FINGOLIMODUM

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Conditionare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicație terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau

Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte administrării primei doze

efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.

efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod

efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;

efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;

efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;

peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;

peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;

Prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:

cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;

când, după intervalul de 6 ore, au loc:

frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;

nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;

interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.

de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicații

Sindrom cunoscut de imunodeficiență.

Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).

Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).

Neoplazii active cunoscute.

Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).

Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.

Pacienți cu interval inițial QTc > 500 msec.

Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

DIMETHYL FUMARATE

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.

La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9 /l$ și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.

Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.

Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9 /l$).

În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.

Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9 /l$) care persistă mai mult de 6 luni.

În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

CLADRIBINĂ

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doza recomandată

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutatii kg	Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament			
	Saptamana 1 de tratament		Saptamana 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat

40 până la < 50	40 mg comprimate)	(41 cutie cu 40 mg comprimate)	440 mg comprimate)	(41 cutie cu 40 mg comprimate)
50 pana la < 60	50 mg comprimate)	(51 cutie cu 40 mg comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	450 mg comprimate)	(51 cutie cu 40 mg comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 pana la < 70	60 mg comprimate)	(61 cutie cu 40 mg comprimate+2cutii cu 1 comprimat	460 mg comprimate)	(61 cutie cu 40 mg comprimate+2cutii cu 1 comprimat
70 pana la < 80	70 mg comprimate)	(71 cutie cu 40 mg comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	470 mg comprimate)	(71 cutie cu 40 mg comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 pana la < 90	80 mg comprimate)	(82 cutii cu 40 mg comprimate)	480 mg comprimate)	(82 cutii cu 40 mg comprimate)
90 pana la < 100	90 mg comprimate)	(92 cutii cu 40 mg comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	490 mg comprimate)	(92 cutii cu 40 mg comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 pana la < 110	100 mg comprimate)	(102 cutii cu 40 mg comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	4100 mg comprimate)	(102 cutii cu 40 mg comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 si peste	100 mg comprimate)	(102 cutii cu 40 mg comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	4100 mg comprimate)	(102 cutii cu 40 mg comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile

Numar total de comprimate/saptamana	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului

Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)

Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor

Tumoare malignă activă

Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)

Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

SIPONIMOD

Indicație terapeutică

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a

scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3 (homoziгоți pentru genotipul CYP2C9*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua	Doză siponimod	Număr de comprimate de 0,25 mg
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

Tratamentul de întreținere

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienți

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 55 bpm),

antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],

antecedente de infarct miocardic sau

antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare $QTc \geq 500$ msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$ trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat $< 0,2 \times 10^9/l$ la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de $0,6 \times 10^9/l$, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare: Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți

Sindrom imunodeficitar.

Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.

Neoplazii active.

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.

Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac.

Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).

În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Vaccinarea:

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.”

OFATUMUMAB

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicația terapeutică

Tratamentul cu ofatumumab este indicat pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

Criterii de includere în tratament:

pacienți adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

Criterii de excludere:

Scor EDSS ≥ 7

Prezența oricăreia dintre contraindicațiile prezentate în secțiunea IV.

Tratament

Doze: Doza recomandată de ofatumumab este de 20 mg, administrată prin injectare subcutanată, după cum urmează: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmată de doză de întreținere lunară, începând cu săptămâna 4 (Tabel 1).

Tabel 1. Modul de administrare al injecției cu ofatumumab

Momentul administrării	Doză
Săptămâna 0 (prima zi a tratamentului)	20 mg
Săptămâna 1	20 mg
Săptămâna 2	20 mg
Săptămâna 3	Nu se administrează nicio injecție
Săptămâna 4	20 mg
Ulterior, în fiecare lună	20 mg

Mod de administrare: Injectare subcutanată. Locurile obișnuite pentru administrarea injecțiilor subcutanate sunt abdomenul, coapsele și partea superioară a brațului. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de leziuni. Prima administrare a tratamentului cu ofatumumab trebuie realizată sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Perioada de tratament: Ofatumumab este destinat tratamentului pe termen lung.

Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienți:

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu SM cu vârsta de peste 55 ani. Pe baza datelor limitate disponibile, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu vârsta de peste 55 ani.

Nu se anticipează ca pacienții cu insuficiență renală sau hepatică să necesite o ajustare a dozei.

Doză(e) omisă(e): Dacă o injecție este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără a aștepta momentul următoarei doze programate. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele de timp recomandate (30 zile).

Contraindicații:

Hipersensibilitate cunoscută (ex: anafilaxie, angioedem) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.

Infecție activă cu virusul hepatitic B (VHB)

Infecții active severe, până la rezolvarea acestora

Neoplazie activă cunoscută

Status imunocompromis sever

Diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP)

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea pacienților anterior inițierii terapiei cu ofatumumab:

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc și a anticorpilor anti-HBs. Absența unei imunități împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

Anterior inițierii terapiei cu ofatumumab se recomandă screening pentru o infecție latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuantiFERON Gold Plus. În cazul unui test pozitiv pacientul

va fi evaluat de către medic specialist pneumolog sau de boli infecțioase pentru stabilirea oportunității chimioprofilaxiei.

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu virusul varicelo-zosterian (VZV), ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VZV. Aceasta trebuie să presupună testarea IgM și IgG pentru VZV. Absența unei imunități împotriva VZV impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare. Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Anterior inițierii tratamentului cu ofatumumab se recomandă recoltarea unei hemoleucograme complete și excluderea unei posibile infecții sistemice active.

Reacții asociate administrării injecției: Reacțiile asociate administrării injecției pot fi sistemice și locale.

a) Reacții sistemice asociate administrării injecției

Reacțiile adverse sistemice asociate administrării tratamentului cu ofatumumab ar putea apărea în decurs de 24 ore de la injectare și, cu precădere, după prima injecție. Simptomele cel mai frecvent observate în studiile clinice includ febră, cefalee, mialgie, frisoane și fatigabilitate. Severitatea acestora a fost predominant (99.8%) ușoară până la moderată. Alte reacții sistemice asociate administrării injecției, raportate după punerea pe piață, au inclus erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee și angioedem și cazuri rare care au fost raportate ca anafilaxie.

Unele simptome ale reacțiilor sistemice asociate administrării injecției pot să nu se distingă clinic de reacțiile acute de hipersensibilitate de tip 1 (mediate de IgE). Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută mediată de IgE la ofatumumab nu trebuie tratați cu ofatumumab.

Dacă apar, pentru reacțiile sistemice asociate administrării injecției se poate administra tratament simptomatic. În studiile clinice a fost observat numai un beneficiu limitat al administrării prealabile a tratamentului cu corticosteroizi, așadar, nu este necesar tratament prealabil cu corticosteroizi.

b) Reacții locale asociate administrării injecției

Reacțiile locale asociate administrării injecției, observate în studiile clinice, au inclus eritem, edem, prurit și durere la locul de injectare.

Infecții

Tratamentul cu ofatumumab poate prezenta risc crescut de infecții. Se recomandă evaluarea imunității pacientului înainte de începerea terapiei.

Administrarea trebuie întârziată la pacienții cu o infecție activă până la rezolvarea acesteia.

Ofatumumab nu trebuie administrat la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, neutropenie sau limfopenie semnificative).

Dacă diagnosticul de LEMP este suspectat, tratamentul cu ofatumumab trebuie oprit până la excluderea acestuia.

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Pacienții cu infecție activă cu VHB nu trebuie tratați cu ofatumumab. Pacienții cu rezultate serologice pozitive pentru o infecție anterioară cu VHB (AgHBs negativ și AC anti-HBc pozitiv) trebuie să consulte un medic specialist în afecțiunile hepatice înainte de începerea tratamentului.

În cazul pacienților care prezintă infecții recurente/oportuniste se recomandă dozarea imunoglobulinelor serice. Prezența hipogamaglobulinemiei trebuie să ducă la evaluarea posibilității de administrare a imunoglobulinelor IV.

Tratamentul pacienților sever imunocompromiși

Pacienții sever imunocompromiși nu trebuie tratați până când tulburările imunitare nu sunt controlate.

Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ofatumumab, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

La începerea tratamentului cu ofatumumab după alte terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite, sau la începerea altor terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite după administrarea ofatumumab, trebuie avute în vedere durata și modul de acțiune a acestor medicamente, date fiind efectele imunosupresoare suplimentare posibile.

Vaccinări

Trebuie administrate toate vaccinurile în conformitate cu recomandările privind imunizările, cu minimum 4 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile vii sau vii atenuate și, oricând este posibil, cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile inactivate.

Imunizarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului și după întreruperea definitivă a acestuia, până la refacerea numărului de limfocite B. Tratamentul cu ofatumumab poate afecta eficacitatea vaccinurilor inactivate.

Sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul și timp de 6 luni după ultima administrare a tratamentului cu ofatumumab.

Tratamentul cu ofatumumab trebuie evitat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depășește posibilul risc pentru făt.

Folosirea tratamentului cu ofatumumab nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecință, nu se cunoaște dacă ofatumumab este eliminat în laptele uman și astfel, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții aflați în tratament cu ofatumumab trebuie evaluați cel puțin de două ori pe an prin: 1) examinare clinică și calcularea scorului EDSS, și analize de sânge: hemoleucogramă, TGO, TGP, GGT. 2) examen IRM cerebral conform indicațiilor generale de monitorizare din cadrul protocolului de scleroză multiplă

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Scor EDSS ≥ 7

OZANIMOD

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Ozanimod este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Criterii de includere în tratament:

Pacienti adulti cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu ozanimod pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior ozanimod, din surse de finanțare diferite de Programul National de boli neurologice-scleroza multipla si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

III. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare

Doza recomandată de ozanimod este de 0,92 mg administrată oral cu sau fără alimente o dată pe zi.

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod

din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată în tabelul de mai jos. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza recomandată este de 0,92 mg o dată pe zi.

Zilele 1-4	0.23 mg o dată pe zi
Zilele 5-7	0.46 mg o dată pe zi
Ziua 8 și ulterior	0.92 mg o dată pe zi

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului:

Este recomandat a se urma aceeași schemă de creștere a dozei, descrisă în tabelul de mai sus, atunci când tratamentul este întrerupt timp de:

1 zi sau mai mult în timpul primelor 14 zile de tratament.

mai mult de 7 zile consecutive între Ziua 15 și Ziua 28 de tratament.

mai mult de 14 zile consecutive după Ziua 28 de tratament.

Dacă întreruperea tratamentului are o durată mai scurtă decât este menționat mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.

Grupe speciale de pacienți

Pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent remisivă (SMRR) cu vârsta > 55 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauție la pacienții cu SMRR cu vârsta peste 55 ani, având în vedere datele disponibile limitate și potențialul unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B). Nu este recomandată administrarea ozanimod la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Imunodepresie

Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA.

Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinus, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.

Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza.

Neoplasme maligne active.

Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului cu ozanimod poate cauza scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace și prin urmare, trebuie urmată schema de creștere treptată a dozei inițiale, pentru atingerea dozei de întreținere (0,92 mg) în Ziua 8. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod, tuturor pacienților li se va efectua o electrocardiogramă pentru a se decela prezența oricăror afecțiuni cardiace preexistente. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea după administrarea primei doze, conform instrucțiunilor din RCP-ul ozanimod.

Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (de exemplu diltiazem sau verapamil), din cauza efectelor potențial cumulative asupra scăderii frecvenței cardiace. Tratamentul cu betablocante și blocante ale canalelor de calciu poate fi inițiat la pacienții la care se administrează doze stabile de ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată.

Următoarele categorii de pacienți necesită evaluare cardiologică înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod pentru a se decide dacă tratamentul cu ozanimod poate fi inițiat în siguranță și pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare după administrarea primei doze și pe parcursul tratamentului pe termen lung: antecedente de stop cardiac, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială necontrolată, apnee în somn severă netratată, antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică, prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, pacienți aflați sub tratament cu alte medicamente / diferite de betablocante / blocante ale canalelor de calciu, care pot potența bradicardia. Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

Funcția hepatică

Pot apărea creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod vor fi avute în vedere valorile recente (din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și ale bilirubinei. În absența simptomelor clinice, valorile transaminazelor și ale bilirubinei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic ulterior. Dacă se constată valori ale transaminazelor de peste 5 ori limita superioară a normalului, tratamentul cu ozanimod trebuie întrerupt și va fi reînceput numai după normalizarea valorilor transaminazelor. Pacienții cu afectare hepatică preexistentă pot prezenta un risc crescut de creștere a valorilor enzimelor hepatice în timpul administrării ozanimod.

Efecte imunosupresoare

Administrarea de ozanimod poate crește riscul de apariție a infecțiilor, incluzând infecții oportuniste, și poate crește riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate. Pacienții cu afecțiuni concomitente sau cu factori de risc cunoscuți, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior, necesită monitorizare atentă.

Infecții

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, ozanimod poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$, terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori $> 0,5 \times 10^9/l$, moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu ozanimod.

Inițierea administrării ozanimod la pacienții cu orice infecție activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă pe parcursul tratamentului cu ozanimod, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportată la pacienți tratați cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv ozanimod. Dacă se suspectează LMP la un pacient aflat în tratament cu ozanimod, tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă existența acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Imunizări

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța imunizărilor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după întreruperea administrării. Dacă imunizarea cu vaccinuri vii atenuate este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puțin 1 lună înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod.

Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) a pacienților fără imunitate documentată față de VVZ.

Neoplasme cutanate

Deoarece există un posibil risc de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienții cărora li se administrează ozanimod trebuie avertizați privind expunerea la lumina soarelui, fără protecție. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiație UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.

Edem macular

Apariția edemului macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost observată pe parcursul terapiei cu ozanimod la pacienții cu factori de risc preexistenți sau comorbidități. Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat, uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluați oftalmologic

Înainte de inițierea tratamentului cu ozanimod și să le fie efectuate controale periodice pe parcursul tratamentului.

Pacienții ce prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Alte precauții

Dacă se suspectează apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Ozanimod trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică.

Femeile aflate la vârstă fertilă

Din cauza riscului asupra fătului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fătului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Datele provenite din utilizarea ozanimod la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv avort fetal și anomalii fetale. În consecință, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii iar administrarea trebuie încetată cu 3 luni înainte planificării unei sarcini.

Ozanimod/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la ozanimod/metaboliți pentru sugari, femeile cărora li se administrează ozanimod nu trebuie să alăpteze.

Revenirea activității bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu ozanimod

Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbarii severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbari severe sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

ANEXA Nr. 1

Alemtuzumab - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab	Calendar		
	Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte

Teste de screening recomandate:	Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		

	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X		
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.					
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X				

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab

	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x