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

I. Definirea afecțiunii:

Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrica, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie si Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar si copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio-economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurenţe şi remisiuni;
- În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienţă au evidenţiat 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 şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.

II. Criteriile de includere a pacienţilor 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 şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);
- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă[1)];
  - afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.
- Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;

- Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice[2)];
  - sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - referințe mai jos);
  - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (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 situaţie 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 şi stabilizarea efectelor acesteia.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia 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.

[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, Natalizumabum sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

[2)] În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte 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 şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (referințe mai jos).

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

- Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.
- Pentru femeile care îşi 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 şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

- Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:
  - se poate lua în considerare tratamentul cu Natalizumabum pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;
  - tratamentul cu Alemtuzumabum poate fi o opţiune 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 Alemtuzumabum până la data concepţiei.

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa 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 alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumabum, Alemtuzumabum, Fingolimodum, Ocrelizumabum, Siponimod, Ofatumumabum sau Ozanimodum.

Pentru varsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie 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 situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumabum, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.
Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec 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 evoluţia clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.
La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Întreruperea temporară a tratamentului

- În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - referințe mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.
- Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.
- Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:
- Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
- Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
- Reacţii adverse severe.

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

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator.

Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum Natalizumabum în următoarele situaţii:

- sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

- boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.

Schimbarea cu un medicament mai activ precum Alemtuzumabum în următoarele condiţii:
- pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin 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

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

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.
CLASE DE MEDICAMENTE

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

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze şi mod de administrare:
Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.
La copii cu Scleroza Multipla, începând cu varsta de 12 ani se administreaza flacoane de 250 micrograme, astfel: se va incepe cu ¼ flacon, primele 3 administrari, apoi ½ flacon, urmatoarele 3 administrari, ¾ flacon urmatoarele 3 administrari, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la varsta de 12 ani

Doze şi mod de administrare:
30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular
La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx_162242_ro.pdf

Doze şi mod de administrare:
44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.

La pacienţii cu varsta între 12 şi 18 ani, se 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 pacientii cu varsta intre 2 si 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administare, 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

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat.
Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf)

Doze şi mod de administrare (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa 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 de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.
La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

Observaţii:
Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.
Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi 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 acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor 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

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, incepand cu varsta de 10 ani, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumabum, dupa o analiza atenta beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica

Doze şi mod de administrare:
Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.
Pentru a limita reacţiile 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 distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
La distanţă 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 iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicaţii şi precauţii:
Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.
Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.
Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă 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 reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi 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 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:
Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:
Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)
În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:
Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.
Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.
Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului
Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)
Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.
TSH - periodic
Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă

TERIFLUNOMIDUM

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;
se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumabum, dupa o analiza atenta beneficiu-risc

Doză şi mod de administrare:
14 mg/doză, o dată pe zi, oral.
La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf)

Copii şi adolescenţi cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.
Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observaţii:
Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază 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 precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu Natalizumabum la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al Natalizumabum.
Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:
Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:
Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseste în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează 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 concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.

NATALIZUMABUM

Indicaţia 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:
Indicaţii la iniţierea terapiei:
Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi 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 puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.
Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
Copii cu Scleroza Multipla, ca medicatie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au raspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicatie (doar atunci cand forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic si imagistic).

Doze şi 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 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.
300 mg/doza sc. sub forma 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, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul 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, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).
2 seringi x 150 mg preumplute la 4 saptamani, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumabum 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 iritaţii, eritem, echimoze, infecţii 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 Natalizumabum 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 Natalizumabum. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent Natalizumabum 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.

Observaţii:
Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;
Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial 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 şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;
- insuficienţă hepatică;
- reacţii 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 Natalizumabum, medicul trebuie să fie conștient că Natalizumabum 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 Natalizumabum.

ALEMTUZUMABUM

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

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:

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

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

Doze şi mod de administrare:
Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.
Doza recomandată de Alemtuzumabum este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia iniţială 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 pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observaţii:
Pacienţii eligibili pentru tratament cu Alemtuzumabum necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu Alemtuzumabum; la pacienţii aflaţi 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 aştepta 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 Alemtuzumabum, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranţă:
Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumabum trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.
În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:

- Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

- Pacienţii aflaţi în tratament cu Alemtuzumabum trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu Alemtuzumabum. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.

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

- Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

OCRELIZUMABUM

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

Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei
1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează: 1) pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau 2) pacienţi adulţi trataţi 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.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP) sau de reacţiile asociate cu injectarea (RAI).

Premedicaţia pentru reacţiile asociate perfuziei (RAP)

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi 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 premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Premedicaţia pentru reacţiile asociate injectiei (RAI) subcutanate

Următoarele două medicamente se vor administra cu puţin timp înainte de fiecare injecţie cu Ocrelizumabum, pentru a reduce riscul de reacţii locale şi sistemice asociate cu injectarea, reacţii asociate injectării (RAI):

- dexametazonă oral, in doză de 20 mg (sau un echivalent, conform scalei de echivalenta a produselor cortizonice)
- antihistaminic cu administrare orală (de exemplu, desloratadină sau un echivalent)

Poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu, paracetamol), cu scurt timp înainte de fiecare administrare.

1) Administrare prin perfuzie.

Doza iniţială

Doza iniţială 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 şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observaţii:

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumabum. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).
- Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

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

- întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienţii trataţi cu Ocrelizumabum trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

2) Administrare prin injectie subcutanata

Doza iniţială

Doza recomandată este de 920 mg (23ml); se administreaza in priza única atat doza initiala cat si dozele ulterioare (nu este necesară divizarea dozei iniţiale sau a dozelor ulterioare în administrări separate).

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure injectii subcutanate cu doza de 920 mg (23ml), la interval de 6 luni. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.
In cazul in care se omite o doza, aceasta trebuie administrata cat mai curand posíbil si nu se asteapta pana la urmatoarea doza planificata.
Ocrelizumabum 920 mg soluţie injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă şi trebuie întotdeauna administrat prin injectare subcutanată, de către un cadru medical instruit.
Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată) pe calea de administrare corectă, conform prescrierii.
Pacienţii pot începe tratamentul fie cu Ocrelizumabum administrat intravenous sau subcutanat.
Pacienţii trataţi în mod curent cu Ocrelizumabum pe cale intravenoasă pot continua tratamentul cu Ocrelizumabum intravenos sau pot trece la Ocrelizumabum 920 mg soluţie injectabilă.
La 6 luni de la ultima doza administrata iv se poate administra prima doza de Ocrelizumabum sc.

Observatii:
Ocrelizumabum soluţie injectabilă trebuie întotdeauna administrat de către un cadru medical instruit, intr-un centru medical acreditat pentru ingrijirea pacientilor cu SM. La administrarea dozei iniţiale se recomandă monitorizarea după injectare cu acces la support medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor, cum sunt reacţiile asociate injectării (RAI), timp de cel puţin o oră după injectare. În cazul dozelor ulterioare, necesitatea monitorizării pacientului după injectare sunt la latitudinea medicului curant.

Vaccinari:
Se recomandă ca pacienţii trataţi cu Ocrelizumabum să fie vaccinaţi cu vaccinuri împotriva gripei sezoniere care conţin virusuri inactivate. (cu respectarea ghidului de vaccinare a pacientilor cu SM publicat de EAN)
Medicii trebuie să evalueze statusul imunitar al pacienţilor, în cazul cărora se ia în considerare tratamentul cu Ocrelizumabum. Pacienţii care necesită vaccinare trebuie să finalizeze imunizarea cu cel puţin 6 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Ocrelizumabum.
Deși nu sunt disponibile date clinice provenind de la sugarii potențial expuși la ocrelizumab prin alăptare, cărora li se administrează vaccinuri cu virusuri vii sau atenuate, nu sunt de așteptat riscuri datorită valorilor normale ale celulelor B și nivelurilor serice nedetectabile de ocrelizumab la acești sugari.
Din cauza posibilei depleţii a limfocitelor B la sugarii ale căror mame au fost expuse la Ocrelizumabum în timpul sarcinii, se recomandă ca imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate să fie amânată, până când nivelurile limfocitelor B revin la normal; din acest motiv, se recomandă măsurarea nivelurilor limfocitelor B CD19-pozitive, la nou-născuţi şi sugari, înainte de vaccinare.

Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie activă curentă. Administrarea de Ocrelizumabum trebuie amânată la pacienţii cu infecţie activă, până la rezolvarea infecţiei
- Pacienţi cu status imunocompromis sever. Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienţii cu sistem imun sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie trataţi. Pacienţii cu sistem imun sever compromis trebuie trataţi numai după remedierea imunodepresiei.
- Malignităţi active cunoscute. La pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru afecţiuni maligne şi la pacienţii care sunt monitorizaţi în mod activ pentru recurenţa unei afecţiuni maligne trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienţii trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.

Atentionari:
Reactivarea virusului hepatitic B (VHB) a fost raportată la pacienţi trataţi cu anticorpi anti-CD20. Testarea VHB trebuie efectuată la toţi pacienţii, conform ghidurilor locale, înainte de iniţierea tratamentului. Pacienţii cu infecţie activă cu VHB (de exemplu o infecţie activă, confirmată prin rezultate pozitive ale AgHBs şi anticorpilor anti-HB) nu trebuie trataţi cu Ocrelizumabum.
Pacienţii cu serologie pozitivă (de exemplu negativi pentru AgHBs şi pozitivi pentru anticorpul central HB (anticorp anti HBcAb+), purtătorii de VHB (pozitivi pentru antigenul de suprafaţă, Ag HBs+) trebuie să fie consultaţi de specialişti hepatologi, înainte de începerea tratamentului şi trebuie monitorizaţi, iar conduita terapeutică trebuie să fie în conformitate cu standardele medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea
Femeile aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Ocrelizumabum şi încă 4 luni după administrarea ultimei doze de Ocrelizumabum.

Sarcina
Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie evitat pe durata sarcinii, cu excepţia cazului în care potenţialul beneficiu pentru mamă depăşeşte riscul potenţial la făt.

Alăptarea
Ocrelizumabum poate fi utilizat în timpul alăptării, începând din primele zile după naștere.

FINGOLIMODUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS pentru concentrația de 0,25 mg și necondiționat pentru concentrația de 0,5 mg.
Conditionare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicaţie terapeutică:
DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă extrem de activă la urmatoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:

- Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere 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 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:
Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:
Înaintea administrării primei doze

- efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimodum.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimodum
- efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimodum la pacienţii 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 Fingolimodum pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârşitul 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, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimodum după întreruperea acestuia: Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:
- zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

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

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescand, depasesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg si trebuie să creasca 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 aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):
- Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimodum, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:
    - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
    - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
        - frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;
        - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
        - interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

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

În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

- mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.
- de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea Fingolimodum. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea Fingolimodum pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:

- valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea Fingolimodum trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicaţii:

- Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.
- Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).
- Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic 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 pacienţii nu au stimulator cardiac.
- Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.
- Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

DIMETHYL FUMARATE

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

Indicaţie terapeutică:
Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată
Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere 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 aştepte până la următoarea doză programată.
Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarateîmpreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficienţă renală şi hepatică
Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.
- La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9$/l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.

- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < $0,5 \times 10^9$/l).
- În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < $0,5 \times 10^9$/l) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

CLADRIBINĂ

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

Indicaţie terapeutică
Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi 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 şi 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 funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.
Doza de Cladribina se stabileste la inceputul fiecarei saptamani din ciclul de tratament, în functie de greutatea pacientului.

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

Interval de valori ale greutatii	Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament			
kg	Saptamana 1 de tratament		Saptamana 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate

50 pana la < 60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 pana la < 70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
70 pana la < 80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 pana la < 90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 pana la < 100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 pana la < 110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 si peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie 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 aceeaşi 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 şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului
Numărul de limfocite trebuie să fie:
în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii 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. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţă renală
Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.
Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.
Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici
Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

Contraindicaţii:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului
- Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)
- Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

SIPONIMOD

Indicaţie terapeutica:
Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor-, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

Doze şi mod de administrare
Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de Siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3).
Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.

Iniţierea tratamentului:
Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.
Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg Siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg Siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg Siponimod în ziua 4 şi 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 pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de iniţiere 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 întreţinere
Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.
Doza de Siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.
Doza de Siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)
Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere 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 întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, Siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienţi
Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.
Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.
Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu Siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu

antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).

Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării Siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu Siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.
Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii 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 instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu Siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu Siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.
Înainte de iniţierea tratamentului cu Siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu Siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie 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 iniţierea tratamentului şi, 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 precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. 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 ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu Siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 10^9/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 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 x 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 precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale Alemtuzumabum, nu se recomandă

iniţierea tratamentului cu Siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc 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.

Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
- Sindrom imunodeficitar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienţi 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 aceştia nu au stimulator cardiac.
- Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).
- În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial 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 înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu Siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale Alemtuzumabum descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu Siponimod după Alemtuzumabum. 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a Siponimod şi 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 pacienţilor 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 şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Vaccinarea:
Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu Siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu Siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace.

OFATUMUMABUM

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

Indicația terapeutică:
Tratamentul cu Ofatumumabum 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 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 Ofatumumabum 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 Ofatumumabum

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 Ofatumumabum trebuie realizată sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății.
Perioada de tratament: Ofatumumabum 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 Ofatumumabum:

- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu Ofatumumabum 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 Ofatumumabum se recomandă screening pentru o infecție latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuatiFERON 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 Ofatumumabum 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 Ofatumumabum, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

  Anterior inițierii tratamentului cu Ofatumumabum 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 Ofatumumabum 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 Ofatumumabum nu trebuie tratați cu Ofatumumabum.
   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 Ofatumumabum 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.

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

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

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu Ofatumumabum 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 Ofatumumabum. 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 Ofatumumabum, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

La începerea tratamentului cu Ofatumumabum după alte terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite, sau la începerea altor terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite după administrarea Ofatumumabum, 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 Ofatumumabum pentru vaccinurile vii sau vii atenuate și, oricând este posibil, cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea administrării Ofatumumabum 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 Ofatumumabum 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 2 luni după ultima administrare a tratamentului cu Ofatumumabum.
Tratamentul cu Ofatumumabum trebuie evitat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depășește posibilul risc pentru făt.
Folosirea tratamentului cu Ofatumumabum nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecință, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp. nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în primele câteva zile după naștere. Ulterior, Ofatumumabum poate fi utilizat în timpul alăptării dacă acest lucru este clinic necesar. Totuși, dacă pacientei i s-a administrat Ofatumumabum până în ultimele câteva luni de sarcină, alăptarea poate fi începută imediat după naștere.

Fertilitatea
Nu există date privind efectul Ofatumumabum asupra fertilității la om. Datele non-clinice nu au indicat riscuri posibile la om pe baza parametrilor de fertilitate la masculi și femele, evaluați la maimuțe.

Monitorizarea tratamentului
Pacienții aflați în tratament cu Ofatumumabum 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

OZANIMODUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.
Indicație terapeutică
Ozanimodum 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 in 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 Ozanimodum pacienții cu aceasta indicație terapeutica care au primit anterior ozanomod, din surse de finanțare diferite de Programul National de boli neurologice-scleroza multipla si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare
Doza recomandată de Ozanimodum este de 0,92 mg administata oral cu sau fără alimente o dată pe zi.

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de Ozanimodum
din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată in 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 Ozanimodum 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 sinusal, 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 eficace.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Bradiaritmie
- Inițierea tratamentului cu Ozanimodum 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 Ozanimodum, 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 instructiunilor din RCP-ul Ozanimodum.

Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Ozanimodum 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 frecventei cardiace. Tratamentul cu betablocante și blocante ale canalelor de calciu poate fi inițiat la pacienții la care se administrează doze stabile de Ozanimodum. Administrarea concomitentă de Ozanimodum 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 Ozanimodum pentru a se decide dacă tratamentul cu Ozanimodum 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 Ozanimodum 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 Ozanimodum. Înaintea inițierii tratamentului cu Ozanimodum 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 Ozanimodum 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 Ozanimodum.

Efecte imunosupresoare
Administrarea de Ozanimodum 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
Ozanimodum 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, Ozanimodum poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu Ozanimodum 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 x 10^9/l, terapia cu Ozanimodum va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori > 0,5 x 10^9/l, moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu Ozanimodum.
Inițierea administrării Ozanimodum la pacienții cu orice infecție activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă pe parcursul tratamentului cu Ozanimodum, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

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

Imunizări
Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța imunizărilor la pacienții cărora li se administrează Ozanimodum. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu Ozanimodum 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 Ozanimodum.
Înaintea inițierii tratamentului cu Ozanimodum 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 Ozanimodum 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 Ozanimodum 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 înaintea inițierii tratamentului cu Ozanimodum 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 Ozanimodum trebuie oprit.

Alte precauții
Dacă se suspectează apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile, tratamentul cu Ozanimodum trebuie oprit.
Ozanimodum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică.

Femeile aflate la vârsta fertilă
Din cauza riscului asupra fetusului, Ozanimodum este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înaintea inițierii tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fetusului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea tratamentului.

Sarcina și alăptarea
Datele provenite din utilizarea Ozanimodum 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, Ozanimodum este contraindicat în timpul sarcinii iar administrarea trebuie încetată cu 3 luni înaintea planificării unei sarcini.
Ozanimodum/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la Ozanimodum/metaboliți pentru sugari, femeile cărora li se administrează Ozanimodum nu trebuie să alăpteze.

Revenirea activității bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu Ozanimodum
Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea tratamentului cu Ozanimodum. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbări severe sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării Ozanimodum și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

ANEXA Nr. 1

Alemtuzumabum - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului cu Alemtuzumabum		Calendar		
		Iniţial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecţia inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauţie în cazul în care se prescrie Alemtuzumabum la pacienţi identificaţi 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 şi anual după încheierea tratamentului.	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcţiei tiroidiene, precum concentraţia hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de iniţierea unui ciclu de tratament cu Alemtuzumabum		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumabum		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei	Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumabum, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie 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 şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumabum.	X	X	X	X	

Sarcină şi contracepţie	Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumabum şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumabum numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului.	X				

Activităţi de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare şi post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumabum		
	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară şi creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcţiei tiroidiene:		x