



Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie correlate

Gestione del rischio clinico

**Struttura Tecnico Operativa e di Coordinamento
Novembre 2025**

Introduzione alla lettura - 1

Su RISM-App dal 2022 è stata implementata una sezione «**Gestione del Rischio clinico**» con schemi per la gestione del rischio clinico per i diversi DMT, la sezione è aggiornata a novembre 2025. Gli schemi sono stati pensati per facilitare il follow-up dei casi in trattamento con farmaci modificanti il decorso e favorire una omogeneità di comportamenti tra i centri.

Nella definizione dei diversi schemi di rischio clinico è stato considerato: l'aggiornamento della letteratura scientifica, le raccomandazioni disponibili di AIFA, EMA e FDA, nonché le schede tecniche sui diversi farmaci.

Il documento non sostituisce comunque la scheda tecnica dei singoli farmaci considerati.

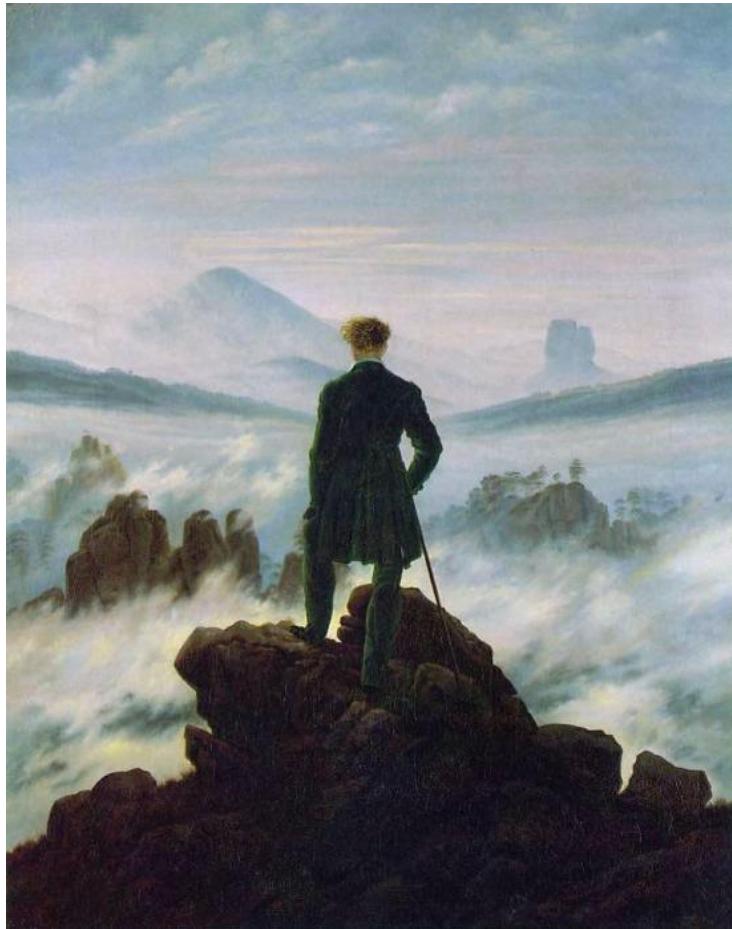
In questo documento per ogni farmaco considerato viene proposto uno schema per la gestione del rischio clinico, così come si ritrova operativamente nella RISM-App. Ogni schema è accompagnato da una serie di approfondimenti e spiegazioni specifiche utili da consultare al momento della compilazione delle diverse schede.

Particolare attenzione è stata posta alla sezione «Pianificazione di una gravidanza» con indicazioni specifiche, comprese quelle sull'allattamento.

Introduzione alla lettura - 2

Monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico delle terapie per SM

La scelta della terapia nella sclerosi multipla è guidata da un attento bilancio tra l'efficacia del trattamento nel prevenire le ricadute, la progressione della disabilità, l'attività neuroradiologica e il peso della terapia stessa in termini di **sicurezza, tollerabilità e monitoraggio**.



Viandante sul mare di nebbia - Friedrich

È pertanto richiesta una sorveglianza clinica e radiologica, con esami ematochimici e con altri test para clinici.

L'attenzione alla sorveglianza e al monitoraggio si modifica al passo delle nuove terapie approvate, costituendo un continuo divenire e richiedendo costante aggiornamento.

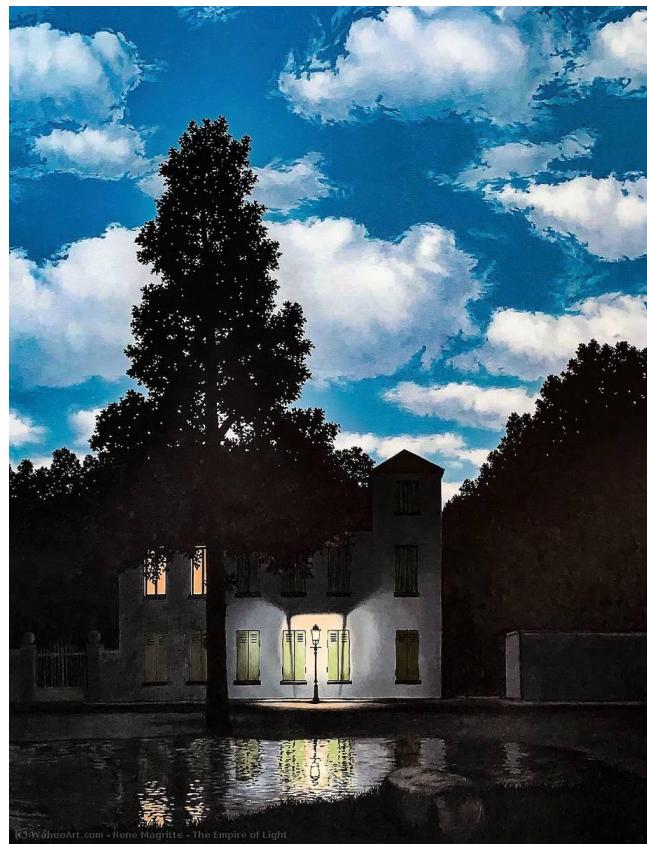
Per l'aggiornamento 2025 si ringraziano il dr. Tommaso Guerra e il prof. Pietro Iaffaldano dell'Università di Bari; la dr.ssa Paola Mosconi, il dr. Pasquale Paletta e dr. Vito Lepore della Struttura Tecnico Operativa e di Coordinamento di FISM; sviluppo e supporto informatico dr.ssa Donatella Corrado e Ing. Antonio D'Ettorre.

Principio attivo alla diapositiva numero

Alemtuzumab	5
Cladribina	9
Dimetilfumarato	16
Eculizumab	21
Fingolimod	25
Inebilizumab	32
Interferone – glatiramer acetato	37
Natalizumab	42
Ocrelizumab	48

Ofatumumab	54
Ozanimod	59
Ponesimod	64
Ravulizumab	69
Satralizumab	73
Siponimod	77
Teriflunomide	85
Ublituximab	90
Altro: Azatioprina, Ciclofosfamide, Rituximab	95

Alemtuzumab



L'impero della luce - Magritte

	Monitoraggio ematologico	Valutazione virus epatotropi	Screening infettivo	Screening funzionalità renale	Screening funzionalità tiroidea	Pregnancy planning	Verifica dello stato vaccinale
Prima del trattamento	Emocromo completo con formula leucocitaria	Screening dei pazienti ad alto rischio HBV e HCV	<ul style="list-style-type: none"> - Test screening TBC latente <ul style="list-style-type: none"> - Test HIV - Screening anticorpi anti VZV 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio creatinina - Esame urine 	Test di funzionalità tiroidea Stato antincorpale anti-TPO pre-trattamento	Test di gravidanza	Si raccomanda che i pazienti abbiano completato le immunizzazioni locali richieste almeno 6 settimane prima del trattamento
Follow up	Emocromo completo a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione. Dopo questo periodo di tempo, l'esame deve essere eseguito in base ai risultati clinici suggestivi di ITP		<ul style="list-style-type: none"> - Screening per test HPV annualmente (pazienti femmine) - Evitare consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pasteurizzati per almeno un mese dopo trattamento - Profilassi antivirale anti-herpes - Esclusione di infezioni attive prima del trattamento 	Creatininemia ed esame urine a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione	Test di funzionalità tiroidea ogni 3 mesi nei 48 mesi dall'ultima infusione. Dopo questo periodo, in funzione di risultati clinici indicativi di disfunzione tiroidea	Contracezione	

Pre-trattamento

Pre-trattare i pazienti con corticosteroidi immediatamente prima della somministrazione di alemtuzumab in ciascuno dei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento (negli studi clinici i pazienti erano pretrattati con 1.000 mg di metilprednisolone per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento). In aggiunta, si può anche considerare il pre-trattamento con antistaminici e/o antipiretici prima della somministrazione del farmaco.

La profilassi orale per le infezioni erpetiche deve essere somministrata a tutti i pazienti a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e per almeno 1 mese dopo il trattamento con alemtuzumab. Negli studi clinici, ai pazienti sono stati somministrati 200 mg di aciclovir per due volte al giorno o un trattamento equivalente.

Considerazioni sulla terapia

- Il rilevamento di alterazioni clinicamente significative della creatinina sierica dal basale, un'ematuria inspiegabile e/o una proteinuria deve indurre a un'ulteriore valutazione per le nefropatie che comprenda il consulto immediato di uno specialista.
- La listeriosi (*Listeria meningitis*) è stata segnalata in pazienti trattati con alemtuzumab, generalmente entro un mese dall'infusione. Per ridurre questo rischio, i pazienti che ricevono alemtuzumab devono evitare il consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati per almeno un mese dopo il trattamento con alemtuzumab.
- Nei pazienti con patologie della tiroide in atto, alemtuzumab deve essere somministrato se i possibili benefici superano i potenziali rischi. Le patologie autoimmuni della tiroide osservate includevano ipertiroidismo o ipotiroidismo. La maggior parte degli eventi è stata classificata di grado lieve-moderato.
- Il trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi e un aumento del rischio di malattie autoimmuni medicate, compresi la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), disturbi della tiroide o, raramente, nefropatie (ad es. la malattia anti membrana basale glomerulare).

Donne in età fertile

Negli studi di riferimento le concentrazioni sieriche erano basse o non rilevabili entro circa 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare **misure contraccettive efficaci quando ricevono un ciclo di trattamento con alemtuzumab e per 4 mesi dopo quel ciclo di trattamento.**

Gravidanza

Alemtuzumab deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto. È noto che le IgG attraversano la barriera placentare; anche alemtuzumab può attraversare la barriera placentare e pertanto rappresenta un potenziale rischio per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Non è noto se alemtuzumab possa causare danni al feto quando somministrato a donne gravide o se possa compromettere la capacità riproduttiva.

Le patologie della tiroide comportano rischi particolari nelle donne gravide: se l'ipotiroidismo non viene trattato durante la gravidanza, c'è il rischio di un aumento di aborto spontaneo e di effetti sul feto, quali ritardo mentale e nanismo. Nelle madri con malattia di Graves, gli anticorpi per il recettore dell'ormone tireostimolante possono essere trasferiti in un feto in sviluppo e può causare la malattia di Graves neonatale transitoria.

Allattamento

Non è noto se alemtuzumab sia escreto nel latte umano, non si può quindi escludere un rischio per il bambino allattato al seno. Pertanto, l'allattamento al seno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento con alemtuzumab e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento. Tuttavia, i benefici dell'immunità conferiti dal latte materno possono superare i rischi di esposizione potenziale a alemtuzumab per il bambino allattato al seno.

Cladribina



Paesaggio mediterraneo - Picasso

	Conta linfocitaria	Anamnesi epatica e renale	Screening infettivologico							
			Valutazione Ab virus epatotropi maggiori	Test HIV	Screening per tubercolosi latente	Screening oncologico	Vaccini	Pregnancy planning	Altre terapie	Risonanza magnetica
Prima del trattamento ANNO 1	Controllo della conta linfocitaria	Valutare i livelli sierici di AST, ALT fosfatasi alcalina e bilirubina totale Controllo funzionalità renale	Ricerca anticorpi anti epatite B e C	Esecuzione test HIV	Esecuzione test (Quantiferon - TB Gold)	Anamnesi e accertamenti del caso. Esclusione di neoplasia maligna attiva	Controllo vaccinazioni. Se non eseguita, vaccinazione per VZV e rinvio inizio terapia di 4-6 settimane	Test di gravidanza Contraccezione maschile e femminile	No in pazienti immuno-compromessi No vaccini vivi e attenuati 4-6 settimane prima	Prima di iniziare il trattamento da eseguire RM basale (in genere entro 3 mesi)
Follow up	Controlli periodici a 2 mesi e a 6 mesi	Monitoraggio sulla base di segni e sintomi clinici	Esclusione di infezioni acute e latenti. L'inizio della somministrazione va posticipato nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo					Contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose		

			Screening infettivologico						
	Monitoraggio ematologico	Anamnesi epatica	Assetto Ab virus epatotropi maggiori	Test HIV	Screening per tubercolosi latente	Screening oncologico	Vaccinazioni	Pregnancy planning	Altre terapie
Prima del trattamento ANNO 2	Controllo della conta linfocitaria (almeno 800 cellule/mm ³)	Valutare i livelli sierici di AST, ALT fosfatasi alcalina e bilirubina totale	Ricerca anticorpi anti epatite B e C	Esecuzione test HIV	Esecuzione test (Quantiferon - TB Gold)	Anamnesi e accertamenti del caso. Esclusione di neoplasia maligna attiva	I trattamento non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati	Test di gravidanza	No in pazienti immunocompromessi No vaccini vivi e attenuati 4-6 settimane prima
Follow up	Controlli periodici a 2 mesi e a 6 mesi	Monitoraggio sulla base di segni e sintomi clinici	Esclusione di infezioni acute e latenti. L'inizio della somministrazione va posticipato nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo					Contracezione efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose	

Posologia

La dose raccomandata cumulativa è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno.

Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

Se necessario, il ciclo di trattamento dell'anno 2 può essere rimandato **per un massimo di 6 mesi**.

Table 1 Dose of MAVENCLAD per treatment week by patient weight in each treatment year

Weight range	Dose in mg (number of 10 mg tablets) per treatment week	
kg	Treatment week 1	Treatment week 2
40 to <50	40 mg (4 tablets)	40 mg (4 tablets)
50 to <60	50 mg (5 tablets)	50 mg (5 tablets)
60 to <70	60 mg (6 tablets)	60 mg (6 tablets)
70 to <80	70 mg (7 tablets)	70 mg (7 tablets)
80 to <90	80 mg (8 tablets)	70 mg (7 tablets)
90 to <100	90 mg (9 tablets)	80 mg (8 tablets)
100 to <110	100 mg (10 tablets)	90 mg (9 tablets)
110 and above	100 mg (10 tablets)	100 mg (10 tablets)

Pianificazione di una gravidanza

Nelle donne in età fertile, **una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose**.

I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e **almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose**.

Allattamento. L'allattamento è controindicato durante il trattamento con cladribina e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Conta linfocitaria

- La conta linfocitaria deve essere:
 - **normale prima dell'inizio del trattamento con cladribina nell'anno 1**
 - **di almeno 800 cellule/mm³ prima dell'inizio del trattamento con cladribina nell'anno 2.**
- Se necessario, il ciclo di trattamento nell'anno 2 può essere rimandato **per un massimo di 6 mesi** per consentire il recupero dei linfociti.
Se il recupero richiede più di 6 mesi, il paziente non deve più ricevere la terapia.
- Se ai controlli di follow-up la conta linfocitaria è inferiore a 500 cellule/mm³, fino a che i valori non aumentino nuovamente deve essere attivamente monitorata riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica; l'interruzione o il rinvio del trattamento con cladribina deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione.
- Se la conta linfocitaria **scende sotto 200 cellule/mm³, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4.**
- Non indicazione nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva.

Anamnesi neoplastica

Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una **valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento.**

Vaccinazioni

Il trattamento con cladribina **non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati**, a causa del rischio di infezione vaccinica attiva.

Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina **finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma**.

Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster: nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina e l'inizio della terapia deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione.

Funzionalita' epatica e renale

- Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata trascurabile, in assenza di dati, l'uso di cladribina non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6).
- Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, **cladribina è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina <60 mL/min**.

Trasfusioni

- Nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue si raccomanda *l'irradiazione della componente ematica cellulare* prima della trasfusione, per prevenire una reazione di rigetto (graft-versus-host disease) correlata alla trasfusione. Si raccomanda la consulenza di un ematologo.

Interazioni farmacologiche

Farmaci immunosoppressori

L'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva, per esempio con metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina o azatioprina, o in caso di uso cronico di corticosteroidi, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.

Durante il trattamento con cladribina è consentita una terapia acuta di breve durata con corticosteroidi sistemici.

Farmaci ematotossici

Se la cladribina viene somministrata prima di o in maniera concomitante con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (ad es. carbamazepina), si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici.

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

Si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante degli inibitori potenti di ENT1, CNT3 o BCRP durante i 4-5 giorni di somministrazione con cladribina. Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione, si consideri l'impiego concomitante di medicinali alternativi con azione inibitoria delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 o BCRP minima o assente. Se anche questo non fosse possibile, si raccomanda una riduzione della dose dei medicinali contenenti queste sostanze al minimo necessario, la loro somministrazione a distanza e un attento monitoraggio del paziente.

Dimetilfumarato



Sera, l'albero rosso - Mondrian

	Valutazione indici di funzionalità epatica	Valutazione indici di funzionalità renale	Emocromo completo con formula leucocitaria	Screening infettivologico	Risonanza magnetica
Prima del trattamento	Valutazione basale AST, ALT, bilirubina totale	Valutazione basale (es. eGFR, creatinina, valori ematici di azoto ureico e analisi delle urine)	Valutazione basale	Non indicato su scheda tecnica ma di comune pratica clinica esclusione infezioni latenti (VZV, TBC)	RM basale entro 3 mesi
Follow up	Controllo periodico	Dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi	Ogni 3 mesi		

INIZIO DEL TRATTAMENTO


Considerazioni sulla terapia

- La co-somministrazione di vaccini non vivi, secondo il programma di vaccinazione nazionale, può essere presa in considerazione durante la terapia con dimetilfumarato. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza di vaccini vivi attenuati nei pazienti trattati con dimetilfumarato.
- Sulla base degli studi di farmacologia clinica, **non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di compromissione renale o epatica**. Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica severa.
- Esami per la ricerca di infezioni latenti:
 - Screening TBC
 - Anticorpi VZV

Pianificazione di una gravidanza

L'esposizione al dimetilfumarato precocemente durante la gravidanza non ha evidenziato malformazioni o tossicità fetale/neonatale rispetto alla popolazione generale. Il rischio di esposizione più lunga al dimetilfumarato, o dell'esposizione in fasi successive della gravidanza, non è noto.



Sospensione della terapia alla diagnosi di gravidanza

Allattamento Non è noto se dimetilfumarato/metaboliti siano escreti nel latte materno; il rischio per i neonati non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento/interrompere la terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Si raccomanda una maggior vigilanza dei pazienti con linfopenia a causa di un maggior rischio di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**, come indicato di seguito:

- Nei pazienti con linfopenia severa e prolungata (conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$) che persiste per oltre 6 mesi deve essere interrotta la terapia con dimetilfumarato.
- In pazienti con sostenute riduzioni moderate delle conte linfocitarie $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$ per oltre sei mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia con dimetilfumarato.
- In pazienti con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (*lower limit of normal*, LLN), definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda un periodico monitoraggio della conta assoluta dei linfociti. Altri fattori che possono ulteriormente aumentare il rischio individuale di PML devono essere presi in considerazione.

Altri fattori che possono contribuire all'aumento del rischio di PML nell'ambito della linfopenia sono:

- **Durata della terapia con dimetilfumarato:** casi di PML si sono verificati dopo circa 1 o 5 anni di trattamento, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento
- **Rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente CD8+**
- **Precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante**

Flushing

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha manifestato rossore. Nella maggior parte dei pazienti che ha manifestato rossore, questo è stato di grado lieve o moderato. I dati derivati da studi condotti in volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. Un **breve ciclo di trattamento con 75 mg di acido acetilsalicilico** senza rivestimento enterico può essere di beneficio nei pazienti che manifestano rossore intollerabile. I potenziali rischi associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere considerati prima della co-somministrazione con dimetilfumarato nei pazienti con SM-RR. L'uso continuativo a lungo termine (> 4 settimane) dell'acido acetilsalicilico non è stato studiato.

Sintomatologia gastrointestinale

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (per esempio: diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese). È pertanto consigliata **somministrazione con il cibo**.

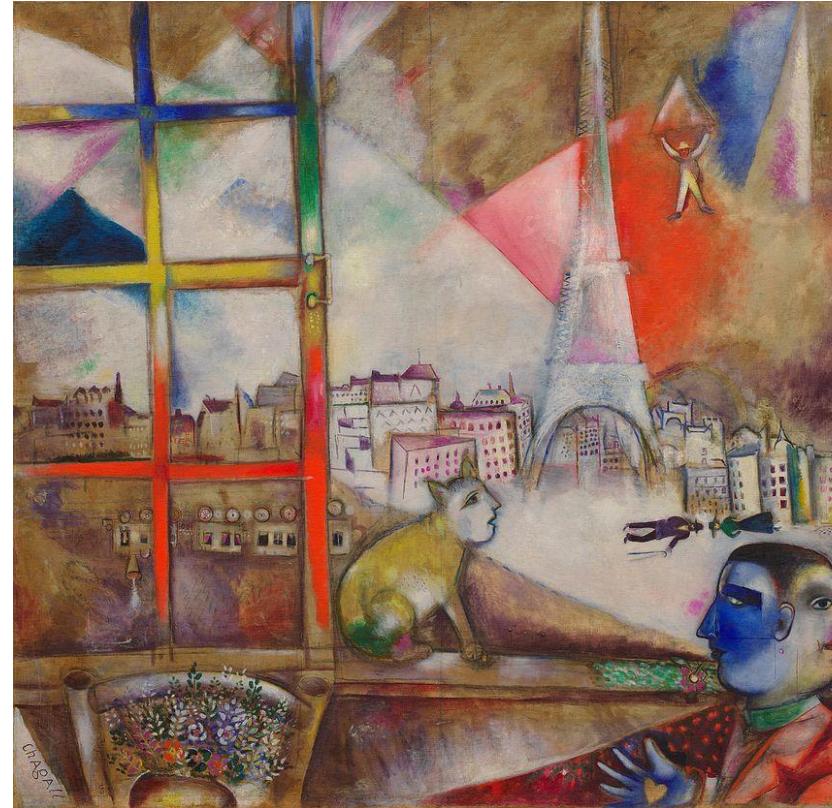
Proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici normali), iperaminoaciduria e fosfaturia (possibilmente concomitante con ipofosfatemia), poliuria, polidipsia e debolezza muscolare prossimale.



Sospetto di Sindrome di Fanconi

In casi rari si possono verificare osteomalacia ipofosfatemica con dolore osseo non localizzato, livelli elevati di fosfatasi alcalina nel siero e fratture da stress.

Eculizumab



Parigi dalla finestra - Chagall

Mese	Vaccinazione anti-meningococcica	Verifica copertura vaccinale completa	Infezioni in atto	Pregnancy planning
Prima del trattamento	Tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento. I pazienti trattati prima che siano trascorse 2 settimane dal vaccino devono essere sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomandano fortemente i vaccini tetravalenti, preferibilmente coniugati, contro i sierotipi A, C, Y e W135	Prima di iniziare la terapia con, si raccomanda che i pazienti siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione	Esclusione di infezioni in atto	In donne in gravidanza si raccomanda un'analisi rischio/beneficio individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali
Follow-up	Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica		Monitoraggio di segni/sintomi di infezioni	

Non sono previsti da scheda tecnica altri esami strumentali/laboratoristici pre terapia o di monitoraggio per l'eculizumab per NMOSD (a differenza delle indicazioni del farmaco per le altre patologie con coinvolgimento microvascolare)

Insufficienza renale: non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica: la sicurezza e l'efficacia di eculizumab non sono state studiate in pazienti con insufficienza epatica.

Vaccinazioni e rischio infettivo

Tutti i pazienti devono essere vaccinati contro le infezioni meningococciche almeno 2 settimane prima del trattamento, a meno che il rischio di ritardare la terapia non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con eculizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco devono essere sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata.

Si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni. **I pazienti devono essere vaccinati e rivaccinati periodicamente conformemente alle linee guida nazionali vigenti sulla vaccinazione.**

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una scheda di sicurezza.

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate, inclusa NMOSD, possono manifestare un peggioramento della malattia di base. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

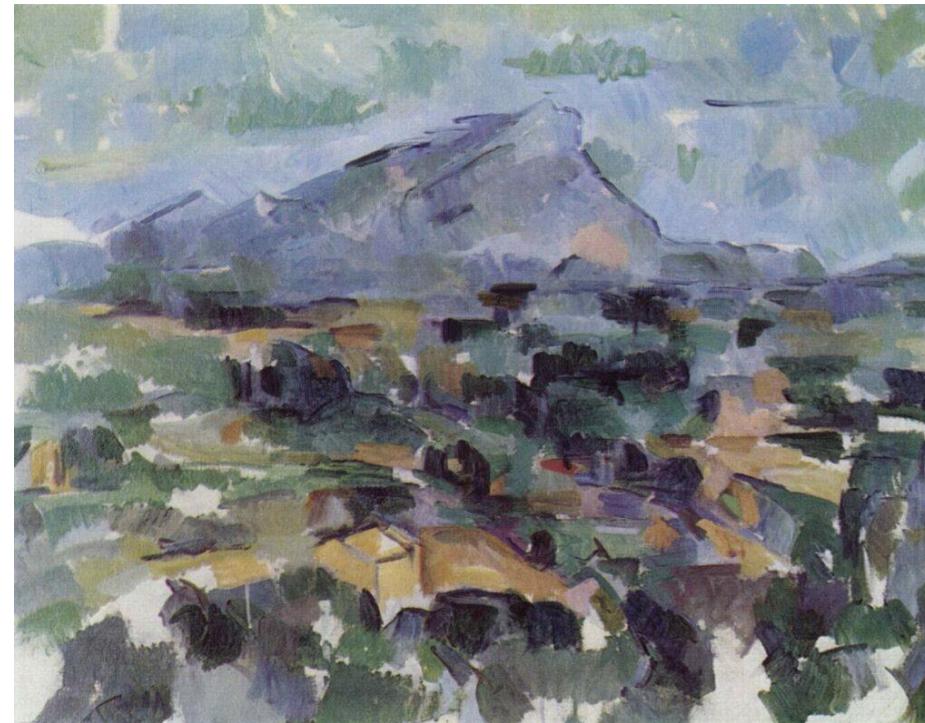
Pianificazione di una gravidanza

Per le donne in età fertile deve essere considerato l'uso di misure contraccettive adeguate per la prevenzione della gravidanza e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con eculizumab. È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, eculizumab può provocare una inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale.

Pertanto, eculizumab deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

Allattamento. I benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di eculizumab per la madre e ai potenziali effetti avversi sul lattante causati da eculizumab.

Fingolimod



Montagne Sainte-Victoire - Cézanne

	Monitoraggio cardiologico	Monitoraggio della pressione arteriosa	Monitoraggio ematologico	Monitoraggio funzionalità epatica	Valutazione infettiva	Valutazione oftalmologica	Valutazione dermatologica	Verifica dello stato vaccinale	Pregnancy planning	RM
Prima del trattamento	Monitoraggio cardiologico continuo alla prima dose ECG basale	Misurazione della PA	Emocromo completo con formula leucocitaria recente disponibile (6 mesi)	Esami di funzionalità epatica recenti disponibili (entro 6 mesi)	Esclusione infezioni in atto Screening e vaccinazione per HPV sono considerati standard di cura	Prima di iniziare il trattamento per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite	Eseguire valutazione all'inizio del trattamento	Controllo Ab anti VZV. L'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese	Test di gravidanza negativo	RM basale (ultimi 3 mesi)
Follow up	Monitoraggio in caso di interruzione (*)	Controllo regolare della PA	Dopo 3 mesi e successivamente almeno annualmente, e in caso di insorgenza di segni di infezione	In assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente	Monitoraggio comparsa infezioni	Valutazione 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Se i pazienti segnalano disturbi visivi, si deve effettuare un esame del fondo oculare, compresa la macula.	Dopo almeno un anno e successivamente almeno annualmente tenendo in considerazione il giudizio clinico. Autocontrollo Fotoprotezione	L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato	Contracezione Controindicata o allattamento	RM annuale

Controindicazioni

- Sindrome da immunodeficienza diagnosticata.
- Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti).
- Severe infezioni attive, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva diagnosticati.
- Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C)



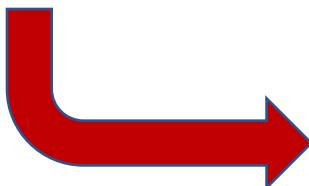
→ Fingolimod non deve essere utilizzato in pazienti con blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore, in pazienti con sindrome del nodo del seno o con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT ($QTc >470$ msec (donne) o >450 msec (uomini)). Poiché una significativa bradicardia potrebbe essere mal tollerata in pazienti con nota cardiopatia ischemica (compresa angina pectoris), malattia cerebrovascolare, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata o severa apnea notturna, fingolimod non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Interazioni farmacologiche

Consultare attentamente RCP. Attenzione particolare ai farmaci bradicardizzanti e molecole potenti induttori dell'enzima CYP3A4.

Disturbi del ritmo cardiaco

- Tutti i pazienti devono effettuare un elettrocardiogramma e la misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di fingolimod e dopo 6 ore. Tutti i pazienti devono essere monitorati per 6 ore per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di **bradicardia**, con la misurazione a ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante queste 6 ore.



Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose (che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore potrebbe non essere ancora manifesto), si deve continuare il monitoraggio per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente. E' inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto, o se l'ECG evidenzia un blocco atrio-ventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (almeno sino al mattino successivo).

- Casi molto rari di **inversione dell'onda T** sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod.
- In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod di 1,25 o 2,5 mg, allo stato stazionario (quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente) il trattamento ha indotto un **prolungamento dell'intervallo QT corretto** (QTc), con il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza $\leq 13,0$ ms.

Monitoraggio in caso di interruzione

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore di quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato.

Monitoraggio della conta linfocitaria

Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino a ritorno al valore normale, in quanto negli studi clinici nei pazienti con conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/l$ il trattamento con fingolimod è stato interrotto. Dopo interruzione, la conta dei linfociti ritorna progressivamente ai valori di normalità entro 1-2 mesi dall'interruzione della terapia.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Se i livelli delle transaminasi epatiche raggiungono valori superiori di oltre 5 volte il limite di normalità (ULN), si devono predisporre controlli più frequenti, inclusi i controlli della bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP). Se dopo ripetuti controlli i valori delle transaminasi epatiche rimangono superiori di oltre 5 volte il limite di normalità (ULN), il trattamento con fingolimod deve essere interrotto e ri-iniziato solo quando i valori delle transaminasi epatiche sono tornati alla normalità.

Pianificazione di una gravidanza

Prima di iniziare il trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere informate dei possibili gravi rischi per il feto e della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con fingolimod. Poiché sono necessari circa due mesi dall'interruzione del trattamento per eliminare fingolimod, il rischio potenziale per il feto può sussistere e quindi le misure contraccettive devono continuare anche in quel periodo. Pertanto, la contraccezione deve essere mantenuta per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili deve essere disponibile un test di gravidanza negativo. Durante il trattamento le donne non devono iniziare una gravidanza e si raccomanda di usare misure contraccettive efficaci. Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo fingolimod, si raccomanda l'interruzione del trattamento.

Allattamento. Fingolimod è escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni 2-3 volte superiori di quelle rilevate nel plasma della madre (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a fingolimod nei lattanti, le donne in trattamento con fingolimod non devono allattare con latte materno.



Carcinoma basocellulare

Altri tumori cutanei: melanoma maligno, carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel.

Visite dermatologiche

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di **infezioni da patogeni opportunisti**, come per esempio patogeni virali (es. VZV, HSV), fungini (es. criptococchi incluso quello responsabile della meningite criptococcica) o batterici.



Edema maculare

nello 0,5% dei pazienti trattati con la dose di 0,5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con 1,25 mg. La maggior parte dei casi entro i primi 3-4 mesi di terapia.

Altri disturbi: offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva.

Visite oftalmologiche

Inebilizumab



Impressione III - Kandinsky

	Esami ematochimici – assetto GR e GB Valutazione dello stato immunitario	Screening epatite B	Screening epatite C	Test per la tubercolosi	Screening infettivo	Pregnancy planning	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Test quantitativo delle immunoglobuline nel siero, conta delle cellule B ed emocromo completo (CBC), incluse conte differenziali	Lo screening per HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento secondo le linee guida locali	Eseguire i test per screening HCV	Eseguire i test per la tubercolosi attiva e l'infezione latente	Esclusione di infezioni in atto prima del trattamento	Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di inebilizumab durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi di contraccuzione	Tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento
Follow up	Eseguire periodicamente un emocromo completo con conte differenziali e immunoglobuline durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento fino a replezione delle cellule B				In caso di infezione, l'infusione di inebilizumab deve essere posticipata fino a quando l'infezione non si è risolta.	Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con ocrelizumab e per 6 mesi dopo l'ultima dose	La vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a replezione delle cellule B

Screening epatite

HBV Inebilizumab non deve essere somministrato a pazienti con epatite attiva dovuta a HBV che sono positivi per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) o per gli anticorpi anti-core del virus dell'epatite B (HBcAb). I pazienti che sono portatori cronici dell'HBV [HBsAg+] devono consultare un esperto in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento.

HCV I pazienti positivi per l'HCV sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con inebilizumab. Lo screening al basale per l'HCV è necessario per individuare e iniziare il trattamento prima dell'inizio del trattamento con inebilizumab.

Infezioni

Inebilizumab determina una riduzione della conta linfocitaria e dei livelli di Ig nella circolazione periferica, in linea con il meccanismo d'azione di deplezione delle cellule B. È stata riportata anche una riduzione della conta dei neutrofili. Di conseguenza, inebilizumab può aumentare la suscettibilità alle infezioni. Prima di ogni infusione di inebilizumab, deve essere accertata la presenza o meno di un'infezione clinicamente rilevante. In caso di infezione, l'infusione di inebilizumab deve essere posticipata fino a quando l'infezione non si è risolta. Se un paziente sviluppa un'infezione opportunistica seria o infezioni ricorrenti, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento se i livelli di Ig indicano una compromissione del sistema immunitario. I medici devono vigilare per individuare sintomi clinici o reperti di RM che possono essere suggestivi di PML.

Compromissione epatica e renale

Un aggiustamento della dose sulla base della funzionalità epatica o renale non è giustificato poiché gli anticorpi monoclonali immunoglobuline (Ig) G non vengono eliminati principalmente per via renale o epatica.

Reazioni correlate alla somministrazione

Premedicazione

La premedicazione con un corticosteroide (per esempio metilprednisolone 80-125 mg per via endovenosa o equivalente) deve essere somministrata circa 30 minuti prima di ogni infusione di inebilizumab e un antistaminico (per esempio difenidramina 25-50 mg per via orale o equivalente) e un antipiretico (per esempio paracetamolo 500-650 mg per via orale o equivalente) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione di inebilizumab.

Durante l'infusione

Il paziente deve essere monitorato per individuare eventuali reazioni correlate all'infusione. Le raccomandazioni per la gestione delle reazioni all'infusione dipendono dal tipo e dalla gravità della reazione. Per le reazioni all'infusione potenzialmente fatali, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e definitivamente e deve essere somministrato il trattamento di supporto appropriato. Per le reazioni all'infusione meno severe, la gestione può includere la temporanea sospensione dell'infusione, la riduzione della velocità di infusione e/o la somministrazione di un trattamento sintomatico.

Dopo l'infusione

Il paziente deve essere monitorato per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per individuare eventuali reazioni all'infusione.

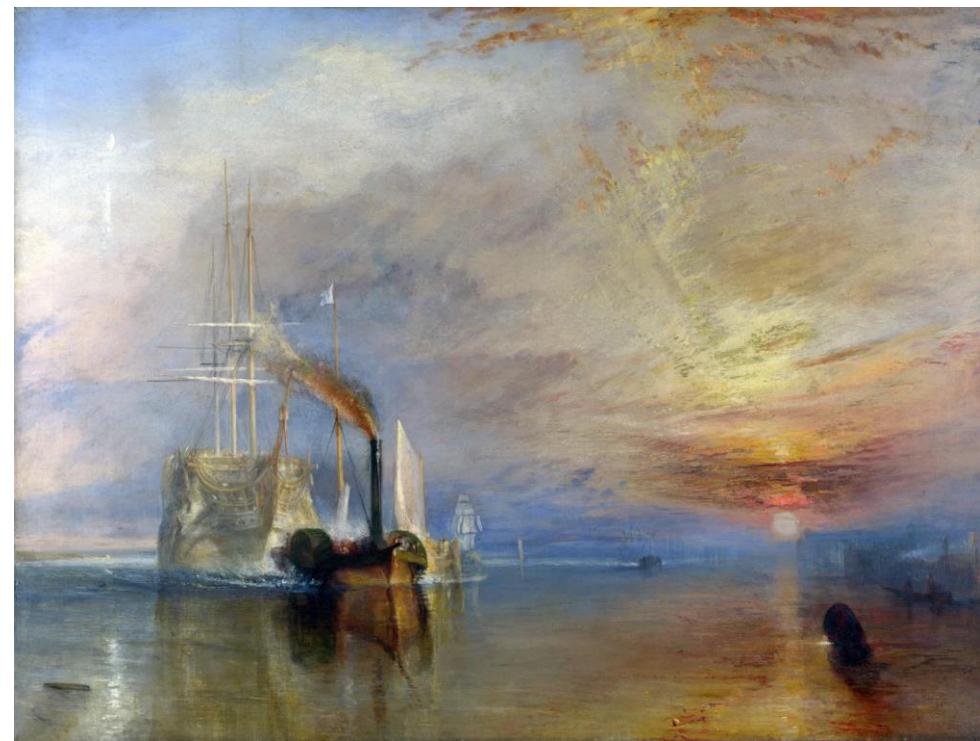
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con inebilizumab e 6 mesi dopo l'ultima infusione.

Il trattamento con inebilizumab deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il potenziale rischio per il feto.

In caso di esposizione durante la gravidanza, in base alle proprietà farmacologiche del medicinale e alla luce dei risultati degli studi sugli animali, una deplezione delle cellule B nei neonati può essere attesa: i neonati devono essere monitorati per individuare la deplezione delle cellule B e le vaccinazioni con vaccini contenenti virus vivi, come il vaccino contro il Bacillo Calmette-Guérin (BCG), devono essere posticipate fino a quando la conta delle cellule B del lattante non si sarà ripristinata.

Allattamento. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni successivi alla nascita e che si riducono a basse concentrazioni subito dopo. Pertanto, il rischio per i lattanti durante questo breve periodo non può essere escluso. Successivamente, inebilizumab può essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario. Tuttavia, se la paziente è stata trattata con inebilizumab fino agli ultimi mesi di gravidanza, l'allattamento può essere iniziato subito dopo la nascita.

Interferone – glatiramer acetato



La valorosa Téméraire - Turner

Gestione del rischio clinico Interferone beta-1a/1b

	Monitoraggio ematologico	Monitoraggio funzionalità epatica	Monitoraggio funzionalità tiroidea	Pregnancy planning
Prima del trattamento	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica	Monitoraggio prima dell'inizio della terapia	Test funzionalità tiroidea basale	Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso del farmaco durante la gravidanza, e il farmaco può essere utilizzato durante l'allattamento
Follow up	Monitoraggio a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, periodicamente	Monitoraggio a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, periodicamente	Se alterati i valori al basale, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento	

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi **anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a**. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con interferone beta-1a 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo *sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa a una riduzione dell'efficacia* su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con interferone beta 1a e abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con interferone beta-1a.

Considerazioni sulla terapia

- I pazienti in trattamento con interferone beta-1a possono occasionalmente sviluppare alterazioni alla tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea.
- Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'Interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione.

- Segnalata *necrosi sul sito di iniezione (NSI)* in pazienti in terapia con interferone beta-1a.

Per ridurre al minimo il rischio di necrosi sul sito di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche
- di variare il sito di iniezione a ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni nel sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico prima di continuare le iniezioni di interferone beta-1a. Se i pazienti presentano lesioni multiple, interferone beta-1a deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni.

I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Controindicazioni

- Pazienti con una storia di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti attualmente affetti da depressione grave e/o ideazioni suicide.



Interferone beta-1a deve essere somministrato con cautela ai pazienti con *disturbi depressivi pregressi o in corso e in particolare a quelli con precedenti ideazioni suicide*.

I pazienti in trattamento con interferone beta-1a devono essere avvisati di riferire immediatamente al loro medico curante l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide, e i pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con interferone beta-1a e trattati in modo appropriato.

Gestione del rischio clinico Glatiramer acetato

Expert Opin Drug Saf. 2017 Feb;16(2):247-255. doi: 10.1080/14740338.2017.1274728.

Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis.

Ziemssen T¹, Ashtamker N², Rubinchick S², Knappertz V^{3,4}, Comi G⁵.



La scheda tecnica non richiede un pattern di monitoraggio particolare di tipo strumentale, clinico o di laboratorio

- In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocompleSSI nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.
- Gli studi sugli animali **non hanno mostrato una tossicità riproduttiva**. I dati attuali sull'uso di glatiramer acetato 20 mg/ml nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale /neonatale.

Entro alcuni minuti dall'iniezione di glatiramer acetato, può verificarsi una *reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpazioni o tachicardia.* La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza.

Natalizumab



New York Movie - Hopper

	Emocromo e conta linfocitaria	Funzionalità epatica	Test per anticorpi anti-JCV	Risonanza magnetica	Ipersensibilità
Prima di iniziare la terapia	Controllo basale emocromo		Test per valutare presenza e titolo anticorpi anti-JCV	Prima di iniziare il trattamento da eseguire RM basale (in genere entro 3 mesi).	I pazienti devono essere tenuti in osservazione durante l'infusione e durante l'ora seguente. Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità
Follow up	Controllo periodico	Monitoraggio degli indici di funzionalità epatica	Ripetere il test ogni 6 mesi nei pazienti negativi per gli anticorpi anti-JCV. Nei pazienti con index basso e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva ripetere il test ogni 6 mesi, una volta raggiunti i 2 anni di trattamento	RM annuale Considerare di eseguire esami di RM più frequenti (es. ogni 3-6 mesi) mediante protocollo abbreviato nei pazienti a maggior rischio di sviluppare la PML	

- In studi clinici controllati della durata di 2 anni in pazienti con SM il trattamento con natalizumab è associato a un **aumento del numero dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili, dei basofili e degli eritrociti nucleati circolanti.** **Non è stato osservato un aumento dei neutrofili.** Gli aumenti, rispetto al valore basale, dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili e dei basofili erano compresi fra il 35% ed il 140% per i singoli tipi di cellule, ma le conte medie rimanevano comunque entro i valori normali con la somministrazione EV.
- Durante il trattamento con la forma EV di questo medicinale, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina (diminuzione media 0,6 g/dL), dell'ematocrito (diminuzione media 2%) e della conta degli eritrociti.
- Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche casi di **eosinofilia** (conta degli eosinofili $>1500/\text{mm}^3$) senza sintomi clinici.

Trombocitopenia

È stata riferita trombocitopenia, ivi inclusa la porpora trombocitopenica immune (PTI), con l'uso di natalizumab. I pazienti devono essere istruiti ad avvertire immediatamente il medico se accusano qualsiasi segno di sanguinamento insolito o prolungato, petecchie o comparsa spontanea di lividi. Se si rileva la presenza di trombocitopenia, si deve considerare l'interruzione della terapia con natalizumab.

Compromissione epatica

Nella fase post-marketing sono state riferite reazioni avverse spontanee gravi di danni epatici. Tali danni epatici possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento, anche dopo la prima dose. In alcuni casi la reazione è comparsa nuovamente una volta ripreso il trattamento. Alcuni pazienti con un'anamnesi precedente di anomalie nei test epatici hanno evidenziato un'esacerbazione delle anomalie nei test epatici durante la terapia. I pazienti devono essere monitorati secondo necessità allo scopo di evidenziare una funzione epatica compromessa e devono essere istruiti a rivolgersi al medico in caso di segni e sintomi che suggeriscono un danno epatico, quali ittero e vomito. Nei casi di danno epatico significativo, il trattamento con questo medicinale deve essere sospeso.

Immunogenicità

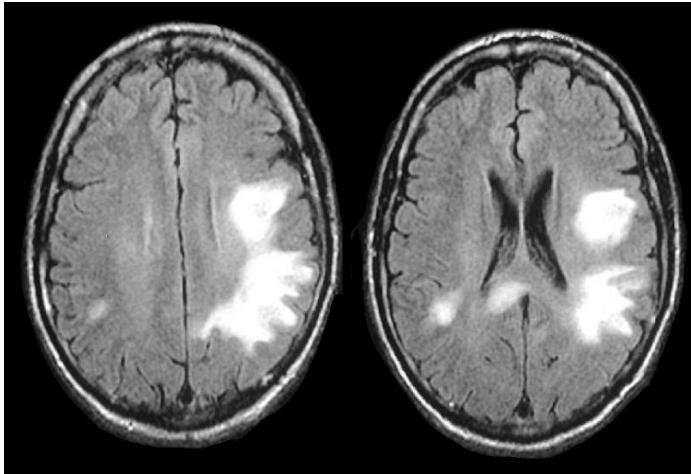
Se, dopo circa 6 mesi di terapia, si sospetta la presenza di anticorpi persistenti anti-natalizumab, a causa sia di una diminuita efficacia del prodotto, sia della presenza di reazioni correlate all'infusione, questi possono **essere rilevati e confermati da un secondo test, 6 settimane dopo il primo test positivo**. Dato che nel paziente con anticorpi persistenti l'efficacia del trattamento può ridursi oppure che l'incidenza dell'ipersensibilità o delle reazioni legate all'infusione può aumentare, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano anticorpi persistenti.

Non differenze nel monitoraggio per la formulazione di NATALIZUMAB SOTTOCUTE

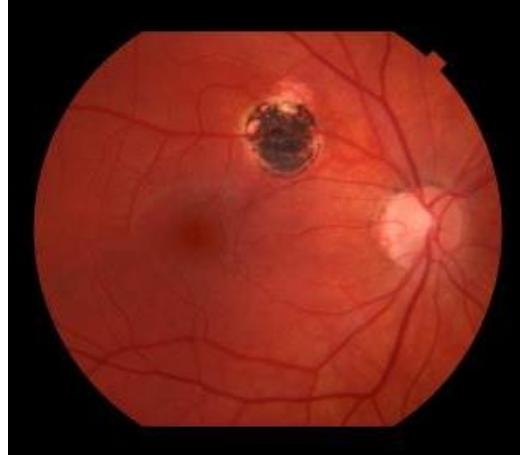
Pianificazione di una gravidanza

- Nel caso una paziente rimanga incinta durante il trattamento con questo medicinale, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere il trattamento. Una valutazione rischio/beneficio dell'uso di questo medicinale in gravidanza deve tener conto delle condizioni cliniche della paziente e del possibile ritorno di attività della malattia dopo l'interruzione del medicinale.
- **I dati provenienti da studi clinici, un registro prospettico di gravidanza, i casi post-marketing e la letteratura disponibile non suggeriscono un effetto dell'esposizione a questo medicinale sugli esiti della gravidanza.**
- Nell'esperienza post-marketing sono state segnalate trombocitopenia e anemia in neonati figli di donne esposte a natalizumab durante la gravidanza. Nei neonati figli di donne esposte a natalizumab durante la gravidanza si raccomanda il monitoraggio della conta delle piastrine, dell'emoglobina e dell'ematocrito.
- **Allattamento** Natalizumab è escreto nel latte materno. L'effetto di natalizumab su neonati/lattanti è sconosciuto. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con natalizumab.

Sospensione della terapia alla diagnosi di gravidanza, o prosecuzione in casi indicati
(evidenza di dati real-world di trattamento fino al terzo trimestre)

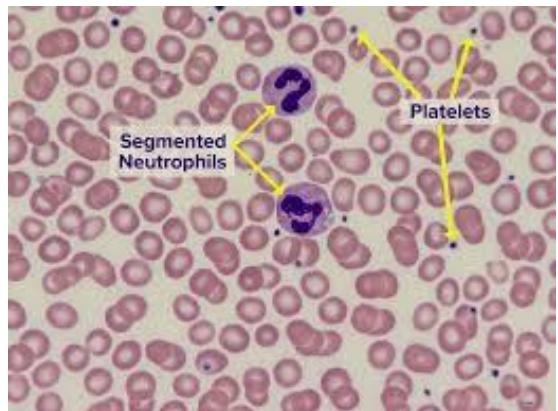


Leucoencefalopatia
multifocale progressiva
(PML)



Necrosi retinica acuta (ARN)
per riattivazione di **Herpes virus latenti**.

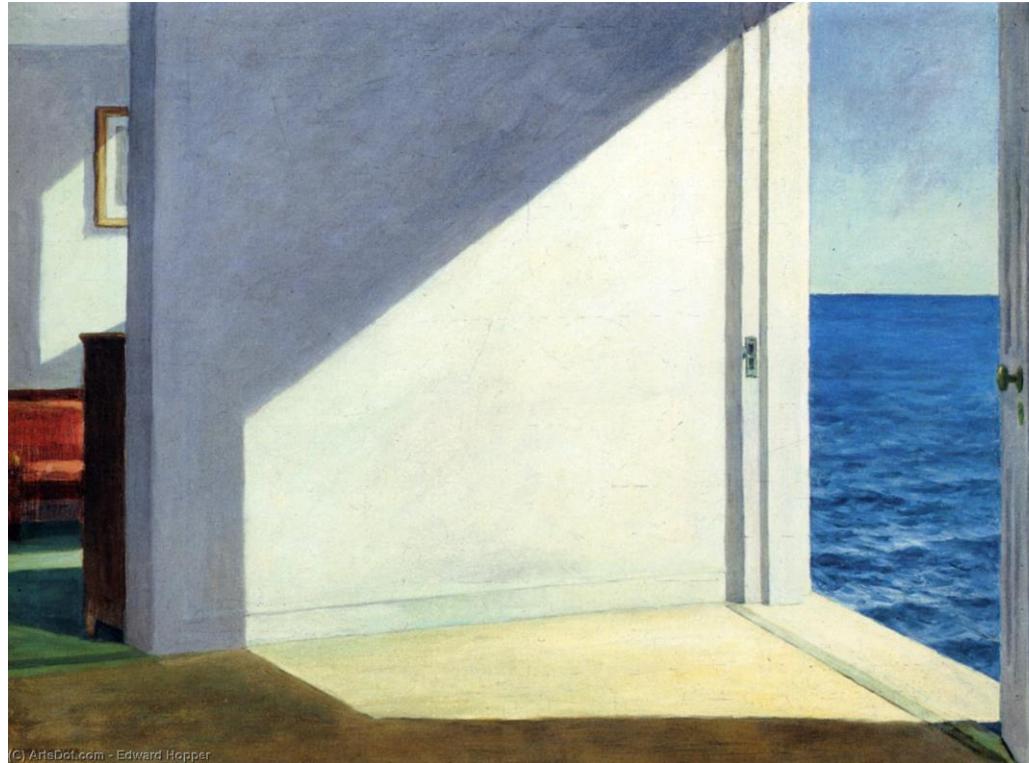
Casi gravi di ARN hanno
provocato cecità in alcuni
pazienti.



Anemia
Anemia emolitica autoimmune
Piastrinopenia autoimmune

I pazienti che presentano sintomi oculari (riduzione dell'acuità visiva, arrossamento e dolore all'occhio) devono essere indirizzati a una valutazione della retina.
In caso di diagnosi clinica di ARN, si deve considerare l'interruzione del trattamento

Ocrelizumab



Stanze sul mare - Hopper

	Screening epatite B	Verifica infezioni in corso	Valutazione funzionalità epatica	Screening oncologico	Pregnancy planning	Verifica stato immunitario	Risonanza magnetica	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Lo screening per HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento secondo le linee guida locali	Esclusione infezioni in atto	Valutazione test di funzionalità epatica (livelli sierici di aminotransferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina)	Anamnesi personale e familiare I pazienti con neoplasia maligna attiva nota non devono essere trattati con ocrelizumab	Esecuzione test di gravidanza	Emocromo con formula leucocitaria I pazienti in stato severamente immuno-compromesso non devono essere trattati fino a quando la condizione non si risolva	RM basale	I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima del trattamento
Follow up	Esclusione di infezioni acute e latenti. L'inizio della somministrazione va posticipato nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo		Monitoraggio clinico e laboratoristico di qualsiasi danno epatico	I pazienti devono seguire lo screening standard per il carcinoma mammario in funzione delle linee guida locali	Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con ocrelizumab e per 4 mesi dopo l'ultima dose di ocrelizumab	Controllo periodico		Evitare i vaccini vivi e attenuati durante il trattamento e nelle 72 settimane successive all'ultima infusione

Reazioni correlate alla somministrazione (IRR Infusion-Related Reaction)

Ocrelizumab si associa a IRR, che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o a di altri mediatori chimici. I sintomi di IRR possono presentarsi durante qualsiasi infusione, **ma sono stati riferiti con maggiore frequenza durante la prima infusione**. Le IRR possono manifestarsi **entro 24 ore dall'infusione**. Tali reazioni possono presentarsi in forma di prurito, eruzione cutanea, orticaria, eritema, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema della faringe o della laringe, rossore, ipotensione, piressia, stanchezza, cefalea, capogiro, nausea, tachicardia e anafilassi.

Prima della somministrazione:

- Gestione delle reazioni severe: si deve disporre di mezzi adeguati per gestire le reazioni severe, come IRR gravi, reazioni di ipersensibilità e/o reazioni anafilattiche.
- Ipotensione: può verificarsi come sintomo di una IRR durante le infusioni di ocrelizumab. Pertanto, nelle 12 ore precedenti ciascuna infusione di ocrelizumab e durante l'infusione stessa si deve valutare l'opportunità di sospendere i trattamenti antipertensivi. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association III e IV) non sono stati studiati.
- Premedicazione: i pazienti devono ricevere una premedicazione per ridurre la frequenza e la gravità delle IRR.
- Durante l'infusione:
 - Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari severi, come broncospasmo o esacerbazione dell'asma, devono essere adottate le seguenti misure: - si deve interrompere l'infusione immediatamente e in via definitiva - deve essere somministrato un trattamento sintomatico - si deve monitorare il paziente fino alla risoluzione dei sintomi polmonari poiché un iniziale miglioramento dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento.
 - In caso di sospetta reazione di ipersensibilità durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva.

Dopo la somministrazione:

- I pazienti trattati con ocrelizumab devono essere posti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per rilevare eventuali sintomi di IRR.
- I medici devono avvisare i pazienti della possibilità che una IRR si verifichi nelle 24 ore successive all'infusione.

Ocrelizumab sc: Monitoraggio dopo la somministrazione per almeno 1 ora dopo la Dose 1 con accesso a un adeguato supporto medico per gestire reazioni gravi da iniezione. Per le dosi successive, il monitoraggio post-iniezione è a discrezione del medico.

Premedicazione - endovena

- 100 mg di metilprednisolone (o un equivalente) per via endovenosa circa 30 minuti prima di ciascuna infusione;
- antistaminico circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione.

Facoltativo: antipiretico (per es. paracetamolo) circa 30-60 minuti prima di ciascuna infusione.

Premedicazione - sottocute

Desametasone 20 mg e desloratadina (o equivalenti) per via orale (obbligatoria); trattamento antipiretico (opzionale)

Pianificazione di una gravidanza

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con ocrelizumab e per 4 mesi dopo l'ultima dose di ocrelizumab.

I dati relativi all'uso di ocrelizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Ocrelizumab è una IgG e le IgG attraversano la barriera placentare. Nei neonati e nei lattanti nati da madri esposte a ocrelizumab durante la gravidanza va presa in considerazione la possibilità di posticipare la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Nei neonati e nei lattanti esposti a ocrelizumab non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B in queste popolazioni. Ocrelizumab deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento. Le IgG umane vengono escrete nel latte materno nei primi giorni successivi alla nascita (periodo del colostro), per poi ridursi a basse concentrazioni subito dopo. Ocrelizumab può essere utilizzato durante l'allattamento al seno a partire da pochi giorni dopo la nascita.

Considerazioni sulla terapia

La somministrazione di ocrelizumab **deve essere posticipata nei pazienti con un'infezione attiva fino alla risoluzione della stessa.**

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) Non si può escludere un rischio di PML poiché l'infezione da virus di JC con conseguente sviluppo di PML è stata osservata in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, e si è associata a fattori di rischio (popolazione di pazienti per es, con linfopenia, età avanzata, in politerapia con immunosoppressori).

I medici devono prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML. In caso di sospetta PML, si deve sospendere la somministrazione di ocrelizumab. Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto in via definitiva.

Screening epatite

Pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HBV)



Non devono essere trattati con ocrelizumab

Pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+)



Consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento. I pazienti devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B

Neutropenia

Sono stati segnalati casi di **neutropenia a esordio tardivo** almeno 4 settimane dopo l'ultima infusione di ocrelizumab. Sebbene alcuni casi fossero di grado 3 o 4, la maggior parte è stata di grado 1 o 2. Nei pazienti con segni e sintomi di infezione, si raccomanda la misurazione dei neutrofili nel sangue.

Verifica status immunitario

Non viene specificata una tempistica precisa del dosaggio della Immunoglobuline.

I pazienti severamente immunocompromessi (per es. con linfopenia, neutropenia, ipogammaglobulinemia) non devono essere trattati con ocrelizumab.

Funzionalità renale

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ed è eliminato mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi) e non si prevede la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Funzionalità epatica

Prima di iniziare il trattamento con ocrelizumab, è necessario eseguire test di funzionalità epatica e monitorare i segni e i sintomi di qualsiasi danno epatico durante il trattamento. I test di funzionalità epatica devono includere, come minimo, i livelli sierici di aminotransferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina. Questi test devono essere eseguiti tempestivamente nei pazienti che segnalano sintomi che possono indicare un danno epatico. In presenza di danno epatico, ocrelizumab deve essere interrotto. Se viene identificata un'eziologia alternativa, il trattamento con ocrelizumab può essere ripreso solo quando l'evento si è completamente risolto.

Vaccinazioni

- La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con ocrelizumab non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (negli studi clinici, il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B è stato di 72 settimane).
- Si raccomanda di vaccinare i pazienti trattati con ocrelizumab con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati.
- Nel considerare il trattamento con ocrelizumab i medici devono valutare lo stato di immunizzazione del paziente. I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono **completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima di iniziare la terapia con ocrelizumab.**

Ofatumumab



L'enigma dell'arrivo - de Chirico

		Screening infettivologico					
	Emocromo e conta linfocitaria	Valutazione Ab virus epatotropi	Infezioni	Anamnesi oncologica	Verifica copertura vaccinale	Altre terapie	Risonanza magnetica
Prima del trattamento	Si raccomanda di valutare lo stato immunitario del paziente prima di iniziare la terapia	Ricerca anticorpi anti epatite B (HBsAg o HBcAb)		Escludere neoplasia maligna in fase attiva	Tutte le vaccinazioni devono essere completate 4 settimane prima per i vaccini vivi o vivi attenuati e 2 settimane per i vaccini inattivati	No in pazienti immunocompromessi	Prima di iniziare il trattamento da eseguire RM basale (in genere entro 3 mesi)
Follow up	Controlli periodici	Esclusione di infezioni acute e latenti. L'inizio della somministrazione va posticipato nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo					

Reazioni correlate all'iniezione

I pazienti devono essere informati che le reazioni correlate all'iniezione (sistemiche) generalmente si possono verificare **entro 24 ore e prevalentemente dopo la prima iniezione**. In studi clinici sulla SMR (Sclerosi Multipla Relapsing) sono stati osservati benefici limitati derivanti dalla premedicazione con steroidi. Se dovessero verificarsi, le reazioni correlate all'iniezione possono essere gestite con un trattamento sintomatico. Pertanto, **l'uso della premedicazione non è richiesto**. I sintomi di reazione in sede di iniezione (locale) osservati negli studi clinici includono eritema, tumefazione, prurito e dolore.

Screening Epatite B

Deve essere eseguita la ricerca dell'HBV in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, includendo i test per la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e dell'anticorpo anticore dell'epatite B (HBcAb).

Pazienti con HBV attivo
(ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB)



Non devono essere trattati con ofatumumab

Pazienti con sierologia positiva
(ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb+) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+))



Consultare un epatologo esperto prima di iniziare il trattamento e i pazienti devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Infezioni

La somministrazione di ofatumumab deve essere posticipata nei pazienti con un'infezione attiva fino alla risoluzione della stessa.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Numerose evidenze segnalano che l'infezione del virus John Cunningham (JC) che causa la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è stata riscontrata nei pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, quindi i medici devono prestare attenzione alla storia medica di PML e a ogni sintomo clinico o evidenze di RM potenzialmente indicativi di PML. Se si sospetta la presenza di PML, il trattamento con ofatumumab deve essere sospeso fino a quando la PML non sarà stata esclusa.

Funzionalità epatica e renale

Non si prevede che i pazienti con compromissione renale o epatica richiedano un aggiustamento della dose.

Vaccinazioni

La vaccinazione con vaccini vivi o attenuati non è raccomandata durante e dopo il termine del trattamento fino alla replezione delle cellule B. Il tempo mediano di recupero delle cellule B al limite inferiore di normalità (LLN, definito come 40 cellule/ μ l) o al valore basale è di **24,6 settimane dopo l'interruzione del trattamento** sulla base di dati provenienti da studi di fase III.

Pianificazione di una gravidanza

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci (metodi che comportino tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante il trattamento con ofatumumab e per 6 mesi dopo l'ultima somministrazione. Il trattamento con ofatumumab deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il rischio potenziale per il feto. I dati farmacologici mostrano che:

- Le terapie di deplezione delle cellule B oltrepassano solo minimamente la barriera placentare
- Fino alle settimane 20-22, passaggio transplacentare minimo di IgG
- L'emivita di ofatumumab è di circa 16 giorni e la clearance di circa 11.5 settimane

Allattamento. Ofatumumab può essere utilizzato durante l'allattamento al seno, se clinicamente necessario, a eccezione dei primi giorni dopo la nascita.

Ozanimod



La tempesta - Munch

	ECG	Controllo pressione arteriosa	Funzionalità epatica	Emocromo	Ricerca anticorpi per VZV	Valutazione oftalmologica	Pregnancy planning	Valutazione dermatologica	Altre terapie in corso	Vaccinazioni
Prima del trattamento	Eseguire ECG per escludere anomalie cardiache		Devono essere disponibili i valori recenti (rilevati negli ultimi 6 mesi) dei livelli di transaminasi e bilirubina	Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento	Prima del trattamento nei pazienti con diabete, uveite, retinopatia	Test di gravidanza	Prima del trattamento	Attenzione altre terapie immuno-soppressive NO concomitante inibitori MAO e rifampicina	Se è richiesta vaccinazione con vaccini vivi attenuati, questi ultimi devono essere somministrati almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento
Follow up		Controllo regolare	Ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia e in seguito periodicamente	Valutazioni periodiche Esclusione di infezioni acute e latenti prima dell'avvio terapeutico		Periodici controlli nei pazienti con diabete, uveite, retinopatia	Contraccezione durante il trattamento e nei 3 mesi successivi alla interruzione	Non esporsi alla luce solare senza protezione. No fototerapia concomitante con UVB o PUVA		

Frequenza cardiaca

A causa del rischio di diminuzioni transitorie della FC con l'inizio del trattamento con ozanimod, un **monitoraggio di 6 ore dopo la prima dose** per rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica è raccomandato nei pazienti con:

- **FC a riposo < 55 bpm,**
- **Blocco AV di secondo grado [tipo I di Mobitz],**
- **Anamnesi positiva per infarto miocardico o insufficienza cardiaca.**

I pazienti devono essere monitorati con misurazione del battito e della pressione arteriosa ogni ora durante questo periodo di 6 ore. Prima e al termine di questo periodo di 6 ore si raccomanda di **effettuare un ECG**.

Un monitoraggio supplementare è raccomandato nei pazienti se a 6 ore dopo la dose:

- la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm
- la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione, il che suggerisce la possibilità che la riduzione massima della FC non si sia ancora verificata
- vi è evidenza di nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore all'ECG eseguito 6 ore dopo
- intervallo QTc \geq 500 ms

In questi casi si deve iniziare una gestione appropriata e l'osservazione deve essere continuata fino alla risoluzione dei sintomi/risultati. Se è necessario un trattamento medico, il monitoraggio deve proseguire durante la notte e il monitoraggio di 6 ore deve essere ripetuto dopo la seconda dose di ozanimod.

Controindicazioni

- Stato di immunodeficienza che predispone a infezioni opportunistiche sistemiche.
- Pazienti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto infarto miocardico (MI), angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti con anamnesi o presenza di blocco atrioventricolare (AV) di secondo grado di tipo II o blocco AV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che non abbiano un pacemaker in funzione.
- Tumori maligni in atto.
- Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).

Monitoraggio degli enzimi epatici

Se le transaminasi epatiche raggiungono valori oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN), si deve istituire un monitoraggio più frequente che includa la bilirubina sierica e la fosfatasi alcalina (ALP). Se si confermano valori delle transaminasi epatiche oltre 5 volte l'ULN, o almeno pari a 3 volte l'ULN associati a un aumento della bilirubina sierica superiore a 2 volte l'ULN, il trattamento con ozanimod deve essere sospeso e ripreso solo quando tali valori saranno tornati alla normalità (anche nei casi in cui venga individuata una causa alternativa).

Nei pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia o ittero e/o urine scure, devono essere controllati i livelli degli enzimi epatici e, qualora sia confermato un danno epatico significativo, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. La terapia potrà essere ripresa, qualora sia determinata una causa diversa per il danno epatico e in funzione dei benefici della ripresa della terapia per il paziente rispetto ai rischi di ricomparsa della disfunzione epatica.

Conta linfocitaria

Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare all'interruzione della terapia con ozanimod fino al ritorno di tale livello a un valore $> 0,5 \times 10^9/L$, quando si può prendere in considerazione la ripresa del trattamento.

Edema maculare

Edema maculare con o senza sintomi visivi è stato osservato con ozanimod in pazienti con fattori di rischio preesistenti o condizioni di comorbilità. **I pazienti con anamnesi positiva per uveite o diabete mellito o retinopatia di base/coesistente presentano un rischio maggiore di edema maculare.**

Nei pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia si raccomanda una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nonché valutazioni di follow-up durante la terapia.

Pianificazione di una gravidanza

A causa del rischio per il feto, ozanimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono essere informate di questo rischio per il feto, devono risultare negative al test di gravidanza e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Allattamento. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a ozanimod/ metaboliti nei lattanti, le donne trattate con ozanimod non devono allattare con latte materno.

Ponesimod



La libeccia - Fattori

	ECG	Controllo pressione arteriosa	Funzionalità epatica	Emocromo	Test anticorpi per VZV	Valutazione oftalmologica	Test di gravidanza	Valutazione dermatologica	Altre terapie in corso	Vaccinazioni
Prima del trattamento	Eseguire ECG per escludere anomalie cardiache		Devono essere disponibili i valori recenti (rilevati negli ultimi 6 mesi) dei livelli di transaminasi e bilirubina	Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento	Valutazione oftalmologica del fondo oculare, inclusa la macula	Test di gravidanza		Attenzione altre terapie immuno-soppressive Potrebbe essere necessaria l'interruzione temporanea del trattamento beta-bloccante	Se è richiesta la vaccinazione con vaccini vivi attenuati, questi ultimi devono essere somministrati almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento
Follow up		Controllo regolare	I pazienti che durante il trattamento sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica devono essere monitorati per epatotossicità	Valutazioni periodiche		Periodici controlli	Contracezione durante il trattamento e fino a 1 settimana dopo La interruzione del trattamento	Massima attenzione rispetto alle neoplasie cutanee maligne Non esporsi alla luce solare senza protezione. Non fototerapia concomitante con UVB o PUVA		

Esclusione di infezioni acute e latenti prima dell'avvio terapeutico

Frequenza cardiaca

Ponesimod causa una riduzione transitoria, dose-dipendente, della FC e ritardi nella conduzione atrioventricolare all'inizio del trattamento. Le riduzioni di FC si stabilizzavano a dosi pari o superiori a 40 mg, e gli eventi di bradiaritmia (BAV) venivano rilevati con un'incidenza più elevata per il trattamento con ponesimod rispetto al placebo. Questo effetto inizia entro la prima ora dalla somministrazione ed è massimo dopo 2-4 ore dalla somministrazione; la FC ritorna generalmente ai valori pre-dose entro 4-5 ore dalla somministrazione al giorno 1 e l'effetto diminuisce con somministrazioni ripetute, indicando tolleranza.

Incrementando gradualmente la dose di ponesimod, la riduzione della FC è meno pronunciata e non è stato osservato nessun BAV di secondo grado di tipo Mobitz II o di grado superiore. La riduzione della FC indotta da ponesimod può essere annullata da atropina.

Effetti respiratori

Riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) e riduzioni della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) sono state osservate nei pazienti trattati con ponesimod; tali effetti si sono verificati principalmente nel primo mese dopo l'inizio del trattamento. I sintomi respiratori associati al trattamento con ponesimod possono essere invertiti con la somministrazione di un beta 2agonista a breve durata di azione. Ponesimod deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia respiratoria grave, fibrosi polmonare e malattia polmonare ostruttiva cronica. Eseguire una valutazione spirometrica della funzionalità respiratoria durante la terapia con ponesimod se clinicamente indicato.

Controindicazioni

- Stato di immunodeficienza.
- Pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata con necessità di ricovero o insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti che presentano blocco atrioventricolare (BAV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco atrioventricolare (BAV) di terzo grado o sindrome del seno malato, se non sono portatori di un pacemaker.
- Infezioni attive severe, infezioni attive croniche.
- Neoplasie maligne attive.
- Compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Monitoraggio degli enzimi epatici

I pazienti che durante il trattamento sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia, eruzione cutanea con eosinofilia o ittero e/o urine scure, devono essere monitorati per hepatotoxicità. Ponesimod deve essere interrotto qualora sia confermato un danno epatico significativo (per esempio il valore di ALT supera di 3 volte l'ULN e la bilirubina totale supera di 2 volte l'ULN).

Conta linfocitaria

Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare all'interruzione della terapia con ponesimod fino al ritorno di tale livello a un valore $> 0,8 \times 10^9/L$, quando si può prendere in considerazione la ripresa del trattamento.

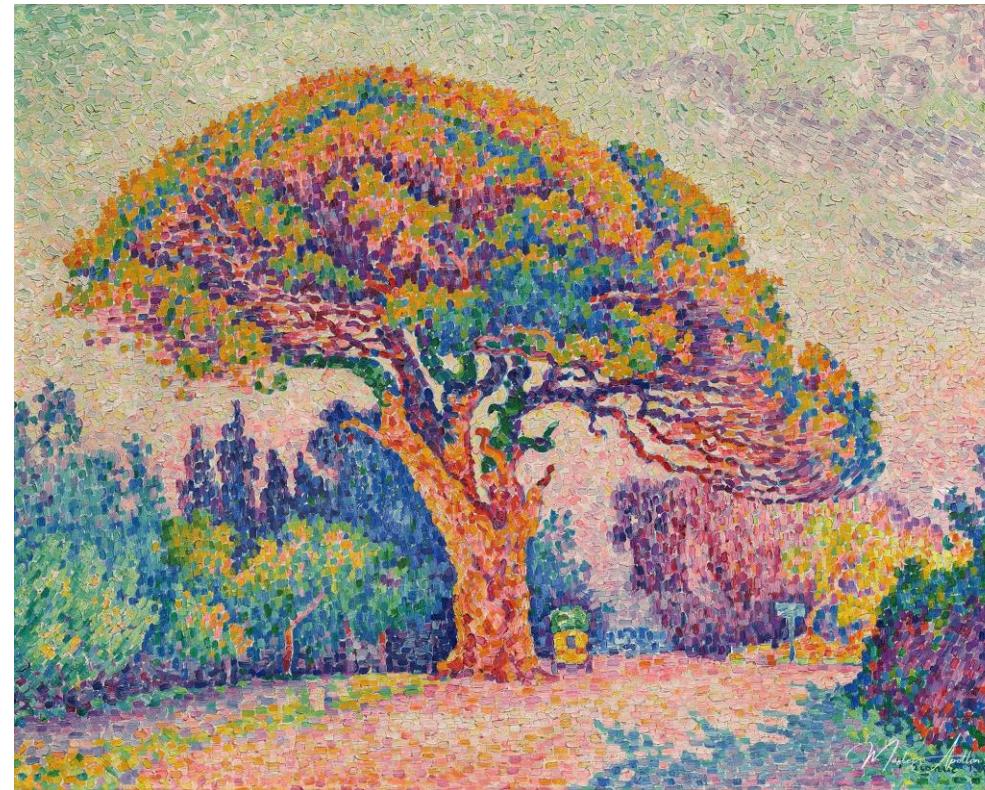
Pianificazione di una gravidanza

A causa del rischio per il feto, ponesimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace. Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza.

Dato che è necessaria circa 1 settimana per eliminare ponesimod dal corpo, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per evitare la gravidanza durante e fino a 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con ponesimod.

Allattamento. Ponesimod non deve essere usato durante l'allattamento.

Ravulizumab



Il Pino di Bertaud - Signac

Mese	Vaccinazione anti-meningococcica	Verifica copertura vaccinale completa	Infezioni in atto	Pregnancy planning
Prima del trattamento	Tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento. I pazienti trattati prima che siano trascorse 2 settimane dal vaccino devono essere sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomandano fortemente i vaccini tetravalenti, preferibilmente coniugati, contro i sierotipi A, C, Y e W135	Prima di iniziare la terapia con, si raccomanda che i pazienti siano vaccinati seguendo le linee guida vigenti	Esclusione di infezioni in atto	Nelle donne in gravidanza l'uso di ravulizumab può essere considerato dopo una valutazione dei rischi e dei benefici
Follow-up	Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica		Monitoraggio di segni/sintomi di infezioni	

Non sono previsti da scheda tecnica altri esami strumentali/laboratoristici pre terapia o di monitoraggio del ravulizumab per NMOSD

Insufficienza renale: Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica: la sicurezza e l'efficacia di eculizumab non sono state studiate in pazienti con insufficienza epatica.

Vaccinazioni e rischio infettivo

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di ravulizumab aumenta la suscettibilità del paziente all'infezione/sepsi meningococcica da *Neisseria meningitidis*. **Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro l'infezione meningococcica** almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con ravulizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con ravulizumab non superi il rischio di sviluppare un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con ravulizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono ricevere una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni, si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W135 e B, ove disponibili.

I pazienti devono essere vaccinati o rivaccinati in accordo alle linee guida nazionali sulla vaccinazione vigenti.

Se il paziente passa dal trattamento con eculizumab a quello con ravulizumab, i medici devono verificare che la vaccinazione contro il meningococco sia ancora valida in base alle linee guida nazionali sulla vaccinazione.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con terapia antibiotica appropriata. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una scheda di sicurezza.

La vaccinazione può attivare ulteriormente il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate possono manifestare un aumento di segni e sintomi della malattia sottostante. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione ai sintomi della malattia dopo la vaccinazione raccomandata.

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco e devono aderire rigorosamente alle raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.

Altre infezioni sistemiche

La terapia con ravulizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. Ravulizumab blocca l'attivazione degli step finali della cascata del complemento; pertanto, i pazienti possono manifestare una maggiore suscettibilità alle infezioni causate da batteri capsulati.

Pianificazione di una gravidanza

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

Nelle donne in gravidanza l'uso di ravulizumab può essere considerato dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

Allattamento. Poiché molti medicinali e immunoglobuline sono escreti nel latte materno umano e a causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ravulizumab e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

Satralizumab



Paesaggio con monaci e viandanti - Ricci

	Screening enzimi epatici	Verifica infezioni in corso	Emocromo	Valutazione assetto lipidico	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Valutazione funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina)	Esclusione infezioni in atto	Emocromo con formula leucocitaria	Valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL)	L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio del trattamento deve essere conforme alle linee guida sulle vaccinazioni in vigore relative agli agenti immunosoppressori.
Follow up	Ogni quattro settimane per i primi tre mesi di trattamento, quindi ogni tre mesi per un anno e successivamente secondo indicazione clinica	Monitorare i pazienti trattati al fine di diagnosticare tempestivamente eventuali infezioni. Se il paziente sviluppa un'infezione grave o opportunistica, è necessario ritardare il trattamento e istituire una terapia adeguata con ulteriore monitoraggio	Controllo periodico (neutrofili, piastrine). La conta dei neutrofili deve essere monitorata per 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento e successivamente secondo indicazione clinica	Monitoraggio dell'assetto lipidico	Vaccini vivi e vivi-attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con satralizumab

Funzionalità renale

Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale, non è richiesta alcuna correzione della posologia.

Funzionalità epatica

Se l'aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato transaminasi (AST) è $>5x$ il limite superiore di normalità (ULN) e si associa a un aumento di qualsiasi grado della bilirubina, il trattamento con satralizumab deve essere interrotto e la ripresa non è consigliata.

Se l'aumento di ALT o AST è $> 5x$ il limite superiore di normalità (ULN) e non si associa a un aumento di bilirubina, il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento potrà essere ripreso alla dose di 120 mg, con iniezione s.c., ogni quattro settimane, quando i valori di ALT e AST saranno tornati nel normale intervallo e previa valutazione del rapporto beneficio-rischio del trattamento nel singolo paziente. Se si decide di riprendere il trattamento, i parametri epatici dovranno essere strettamente monitorati e se si osserva un qualsiasi successivo aumento dei livelli di ALT/AST e/o di bilirubina, il trattamento deve essere interrotto e la ripresa non è consigliata.

Neutropenia e piastrinopenia

Se la conta dei neutrofili è inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ e la ripetizione dell'analisi conferma il risultato, il trattamento deve essere interrotto fino a quando la conta dei neutrofili non torna a un livello $> 1,0 \times 10^9/L$.

Se la conta delle piastrine è inferiore a $75 \times 10^9/L$ e la ripetizione dell'analisi conferma il risultato, il trattamento deve essere interrotto fino a quando la conta delle piastrine non torna a un livello $\geq 75 \times 10^9/L$.

Assetto lipidico

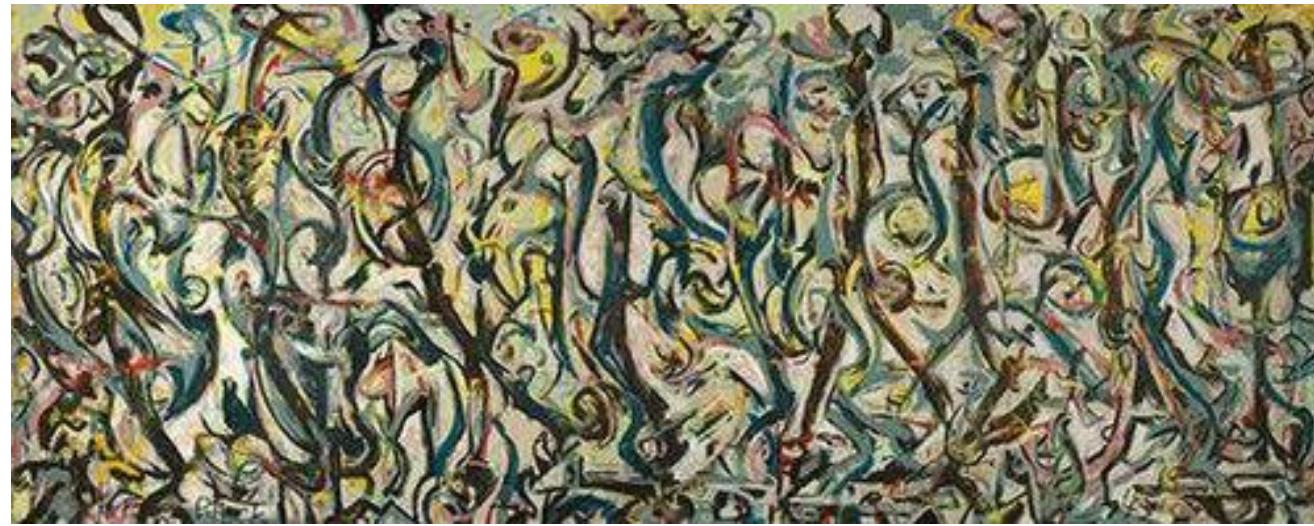
Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, nel 10,6% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS) si sono evidenziati aumenti del colesterolo totale superiori a 7,75 mmol/L, rispetto all'1,4% dei pazienti trattati con placebo (o placebo più TIS); nel 20,2% dei pazienti trattati con satralizumab si sono evidenziati aumenti dei trigliceridi superiori a 3,42 mmol/L, rispetto al 10,8% dei pazienti trattati con placebo.

Pianificazione di una gravidanza

Durante la gravidanza, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di satralizumab.

Allattamento. Non è noto se satralizumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che tale escrezione si riduce in breve tempo a basse concentrazioni; di conseguenza, in questo breve periodo non può essere esclusa la sussistenza di un rischio per il neonato allattato al seno. Trascorso questo periodo, l'uso di satralizumab durante l'allattamento può essere valutato solo se clinicamente necessario.

Siponimod



Mural (1943) - Pollock

Determinazione del genotipo di CYP2C9



- CYP2C9*3*3: siponimod non deve essere utilizzato.
- CYP2C9*2*3 o *1*3: la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg (quattro compresse da 0.25 mg).
- La dose di mantenimento raccomandata in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

	Controllo ECG	Controllo pressione arteriosa	Test di funzionalità epatica	Emocromo	Verifica copertura vaccinale	Valutazione oftalmologica	Pregnancy planning	Valutazione dermatologica	RM
Prima del trattamento	Esecuzione prima del trattamento. Nelle categorie a rischio, MONITORAGGIO		Prima del trattamento transaminasi e bilirubina (recenti, entro 6 mesi)	Prima del trattamento (recenti, entro 6 mesi)	Prima del trattamento controllo titolo anticorpale VZV Posticipare di un mese l'avvio terapeutico se si esegue la vaccinazione	Prima del trattamento in pazienti con storia di diabete mellito, uveite o patologie retiniche sottostanti /concomitanti	Test di gravidanza	Prima del trattamento in tutti i pazienti	RM basale
Follow up		Controllo regolare	Controllo periodico regolare	Valutazioni periodiche	Uso dei vaccini vivi e attenuati da evitare durante il trattamento e nelle 4 settimane dopo	Controllo dopo 3-4 mesi Controlli regolari	Contracezione	Controllo dermatologico ogni 6-12 mesi Esposizione protetta al sole. No concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA	

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o alle arachidi, alla soia o a uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco.
- Sindrome da immunodeficienza.
- Storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva o meningite criptococcica.
- Tumori maligni in fase attiva.
- Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto un infarto miocardico (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker - Pazienti omozigoti per il genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizzatori deboli).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.



A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco o di significativa bradicardia, siponimod **non deve essere utilizzato** in pazienti con:

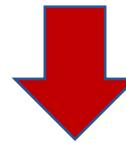
- storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente,
- ipertensione non controllata,
- apnea notturna severa non trattata.

Raccomandazioni circa il monitoraggio in pazienti con condizioni cardiache pre-esistenti

Come misura precauzionale, i pazienti con le seguenti condizioni cardiache devono essere tenuti in osservazione per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare eventuali segni e sintomi di bradicardia:

- bradicardia sinusale (frequenza cardiaca <55 bpm),
- storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I],
- storia di infarto miocardico,
- storia di insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II).

In questi pazienti, si raccomanda di effettuare un ECG prima della somministrazione e alla fine del periodo di osservazione.



Se dopo la somministrazione si verificano bradiaritmia o sintomi correlati alla conduzione o se l'ECG effettuato dopo 6 ore dalla somministrazione evidenzia un blocco AV di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec, devono essere iniziate adeguate procedure e il monitoraggio deve essere continuato fino a quando i sintomi/le evidenze non si siano risolti. Se è necessario un trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e ripeterlo a 6 ore dopo la seconda dose di siponimod.

Fino a 6 ore dopo la prima dose

- Eseguire un ECG basale prima della somministrazione della prima dose.
- Monitorare i pazienti con bradicardia sinusale (FC<55 bpm), storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I] o con storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II) per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare segni e sintomi di bradicardia.
- Eseguire un ECG alla fine del periodo di monitoraggio di 6 ore.
- Se necessario, la riduzione della frequenza cardiaca indotta da siponimod può essere risolta da dosi parenterali di atropina o isoprenalina.

Osservazione estesa (>6 h dopo la 1a dose)

- Se, al termine delle 6 ore di osservazione, la FC raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la FC non aumenti.
- Prolungare il monitoraggio della FC in una struttura medica almeno fino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di siponimod, ripetere quanto previsto per il monitoraggio della prima dose.
- Occorre iniziare una gestione appropriata e continuare l'osservazione fino a che i sintomi/valori non si saranno normalizzati se si osservano i seguenti eventi: blocco AV di 3° grado di nuova insorgenza che si verifichi in qualsiasi momento; se alla 6a ora l'ECG mostra: blocco AV di 2° grado o superiore di nuova insorgenza, o intervallo QTc \geq 500 msec.
- Se è richiesto il trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e si deve ripetere il monitoraggio di 6 ore dopo la 2a dose.

Conta linfocitaria e verifica assetto immunitario

Conta linfocitaria assoluta $<0,2 \times 10^9/L$



Riduzione della dose a 1 mg

Conta linfocitaria assoluta $<0,2 \times 10^9/L$,
se confermata in un paziente già in
trattamento con siponimod 1 mg



Interruzione del trattamento con siponimod fino al
raggiungimento del valore di $0,6 \times 10^9/L$

L'inizio del trattamento deve essere ritardato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla loro risoluzione. Poiché gli effetti farmacodinamici residui, come quello di riduzione della conta dei linfociti periferici, possono persistere fino a 3 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento, si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo.

Funzionalità epatica

I pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica devono essere sottoposti a controlli degli enzimi epatici e il trattamento con siponimod deve essere interrotto qualora venga confermato un significativo danno epatico. La ripresa della terapia dipenderà dall'eventuale individuazione di un'altra causa di danno epatico e dai benefici derivanti al paziente dalla ripresa della terapia rispetto al rischio di ricorrenza della disfunzione epatica.

Interazioni farmacologiche

A causa delle caratteristiche e della durata degli effetti immunosoppressivi di alemtuzumab descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, **si raccomanda di non iniziare il trattamento con siponimod dopo alemtuzumab.**

Inibitori del CYP2C9 e CYP3A4

A causa di un aumento significativo dell'esposizione a siponimod, l'uso concomitante di siponimod e di medicinali che causano un'inibizione moderata del CYP2C9 e un'inibizione moderata o potente del CYP3A4 non è raccomandato. Questo regime farmacologico concomitante può comprendere un inibitore duale moderato di CYP2C9/CYP3A4 (es. fluconazolo) o un inibitore moderato del CYP2C9 in combinazione con un inibitore moderato o potente del CYP3A4.

Induttori del CYP2C9 e CYP3A4

Siponimod può essere associato alla maggior parte dei tipi di induttori del CYP2C9 e del CYP3A4. Tuttavia, a causa di una riduzione prevista dell'esposizione a siponimod, si deve considerare l'appropriatezza e il possibile beneficio del trattamento quando siponimod è associato:

- con induttori potenti del CYP3A4/induttori moderati del CYP2C9 (es. carbamazepina) in tutti i pazienti indipendentemente dal genotipo,
- con induttori moderati del CYP3A4 (es. modafinil) in pazienti con un genotipo CYP2C9*1*3 o *2*3.

Raccomandazioni monitoraggio – edema maculare

A seguito del rischio di edema maculare retinico, si raccomanda una valutazione oftalmologica **3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento**. Poiché casi di edema maculare si sono verificati anche nel trattamento più a lungo termine, **i pazienti devono segnalare disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod e si raccomanda l'esame del fondo oculare, compresa la macula.**

La terapia con siponimod non deve essere iniziata in pazienti con edema maculare fino a quando questa condizione non si è risolta.

Siponimod deve essere usato **con cautela** nei pazienti con storia di diabete mellito, uveite o malattia retinica sottostante/concomitante, a causa di un potenziale incremento del rischio di edema maculare. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli regolari durante il trattamento con siponimod per individuare l'edema maculare.

Teriflunomide



Il seminatore - Van Gogh

	Pressione arteriosa	Anamnesi epatica	Emocromo e formula leucocitaria	Screening per tubercolosi latente	Pregnancy planning
Prima del trattamento	Misurazione della PA	Valutare i livelli sierici di enzimi epatici	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica	Esecuzione test per diagnosi TBC. In caso di positività, trattare la malattia prima di iniziare la terapia	Test di gravidanza negativo Contracezione
Follow up	Monitoraggio periodico della PA	Monitoraggio ogni due settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 8 settimane oppure se indicato da segni e sintomi clinici (1). In caso di elevazione di ALT tra 2 e 3 volte il valore di norma superiore, il monitoraggio deve essere settimanale	L'emocromo completo deve essere misurato in base ai segni e ai sintomi (per esempio infezioni) durante il trattamento	<p style="text-align: center;">Screening infettivologico</p> <div style="background-color: #d3d3d3; padding: 10px; border: 1px solid black; margin-top: 10px;"> Esclusione di infezione acuta grave. L'inizio del trattamento con la teriflunomide deve essere posticipato fino alla risoluzione dell'infezione </div>	Contracezione efficace durante il trattamento. Valutare procedura di eliminazione accelerata

Considerazioni sulla terapia

(1) episodi inesPLICABILI di nausea, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia o ittero e/o urine scure

In caso di aumento di ALT tra 2 e 3 volte il limite superiore di normalità, il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente. Il trattamento con la teriflunomide deve essere interrotto se si sospetta una lesione al fegato; prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con la teriflunomide in caso di conferma di enzimi epatici elevati (oltre tre volte l'ULN). I pazienti con malattia epatica pre-esistente possono essere a maggior rischio di sviluppare enzimi epatici elevati durante l'assunzione della teriflunomide e devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di segnali di malattia epatica.

- Teriflunomide non deve essere usata in pazienti con:
 - Condizioni di ipoproteinemia severa (es. sindrome nefrosica), visto il legame di teriflunomide con albumina;
 - Pazienti immunocompromessi;
 - Compromissione renale grave sottoposti a dialisi;
 - Funzionalità del midollo osseo compromessa.

Pianificazione di una gravidanza

Teriflunomide può causare gravi difetti alla nascita se somministrata durante la gravidanza, ed è pertanto controindicata.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento se le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide sono superiori a 0,02 mg/l.



Procedura di eliminazione accelerata

Procedura di eliminazione accelerata

Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi affinché vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/l. Dopo l'interruzione del trattamento con teriflunomide:

- somministrare 8 g di **colestiramina** 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni; se questa dose non è tollerata, si possono somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno
- in alternativa, somministrare 50 g di **carbone attivo** in polvere ogni 12 ore per un periodo di 11 giorni

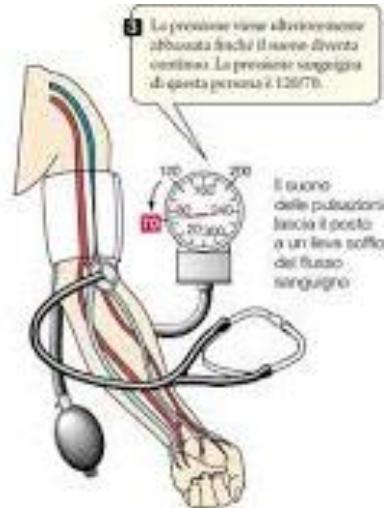
Anche dopo una delle procedure di eliminazione accelerata, è necessario verificare il valore con 2 analisi separate eseguite a un intervallo di almeno 14 giorni e lasciare trascorrere un periodo di un mese e mezzo tra la prima rilevazione di una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione. Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influire sull'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici, quindi la contraccezione con contraccettivi orali potrebbe non essere affidabile durante la procedura di eliminazione accelerata eseguita con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi alternativi.

Quando?

- *Reazioni ematologiche severe (pancitopenia...)*
- Disturbi ematologici in pazienti con *episodi pre-esistenti di anemia, leucopenia e/o trombocitopenia*, nonché nei pazienti con *compromissione della funzionalità del midollo osseo o quelli a rischio di soppressione del midollo osseo*
- *Neuropatia periferica*
- *Programmazione gravidanza*
- *Infezioni gravi*
- *Reazioni cutanee severe*

Monitoraggio teriflunomide – eventi avversi

Teriflunomide

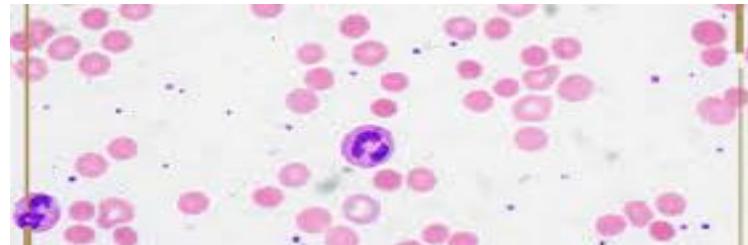


Durante il trattamento
può verificarsi **un
aumento della
pressione arteriosa**

Monitoraggio PA

Neuropatia periferica,
comprese **polineuropatia e
mononeuropatia** (per esempio
sindrome del tunnel carpale)

Alopecia sotto forma di diradamento
dei capelli, diminuzione della densità
dei capelli, perdita di capelli,
associata o meno a variazione della
consistenza dei capelli



**Reazioni ematologiche
severe, compresa la
pancitopenia, interruzione
del trattamento**



Malattia polmonare interstiziale (ILD) è stata
riportata con teriflunomide dopo l'immissione
in commercio del medicinale.
ILD può insorgere in qualsiasi momento, quindi
si pone attenzione ai sintomi polmonari di
nuova insorgenza o in peggioramento

Monitoraggio pneumologico

Nel corso degli studi clinici non sono
stati segnalati casi di reazioni cutanee
gravi con la teriflunomide. Nei pazienti
trattati con il composto di partenza
leflunomide sono stati segnalati casi
molto rari di sindrome di Stevens
Johnson, necrolisi tossica epidermica,
stomatite ulcerosa.

Ublituximab



Velocità astratta + rumore - Balla

	Screening epatite B	Verifica infezioni in corso	Screening oncologico	Pregnancy planning	Verifica stato immunitario	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Lo screening per HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento secondo le linee guida locali	Esclusione infezioni in atto	I pazienti con neoplasia maligna attiva nota non devono essere trattati	Esecuzione test di gravidanza		Tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento
Follow up	Esclusione di infezione acuta e latente. L'inizio della somministrazione va posticipato nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo			Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia e per 4 mesi dopo l'ultima dose		I vaccini inattivati devono essere somministrati almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento

Reazioni correlate alla somministrazione (IRR Infusion-Related Reactions)

I sintomi di IRR possono includere piressia, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e reazione anafilattica.

Per ridurre la frequenza e la severità delle IRR, i pazienti devono ricevere una premedicazione. I pazienti trattati con ublituximab devono essere tenuti sotto osservazione durante le infusionsi. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due infusionsi. Per le infusionsi successive non è necessario alcun monitoraggio dopo l'infusione, a meno che non siano state osservate IRR e/o ipersensibilità. I medici devono informare i pazienti che le IRR possono verificarsi fino a 24 ore dopo l'infusione.

- IRR potenzialmente letali o invalidanti: l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti, il trattamento deve essere interrotto definitivamente
- IRR severe: l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione deve essere ripresa solo dopo la risoluzione di tutti i sintomi. Alla ripresa dell'infusione, la sua velocità deve essere pari alla metà di quella utilizzata al momento della comparsa della IRR. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata come indicato da RCP.
- IRR da lievi a moderate: la velocità di infusione deve essere ridotta della metà rispetto a quella utilizzata al momento della comparsa dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà successivamente essere aumentata come da RCP.

Premedicazione

Prima di ogni infusione, devono essere somministrate le due premedicazioni seguenti (per via orale, endovenosa, intramuscolare o sottocutanea) al fine di ridurre la frequenza e la severità delle IRR

- 100 mg di metilprednisolone o 10-20 mg di desametasone (o equivalente) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione;
- difenidramina circa 30-60 minuti prima di ogni infusione. Inoltre, si può prendere in considerazione la premedicazione con un antipiretico (per esempio paracetamolo).

Pianificazione di una gravidanza

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ublituximab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima infusione.

Ublituximab è un anticorpo monoclonale di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline oltrepassano la barriera placentare. Nei neonati di madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni delle cellule B periferiche e linfocitopenia transitorie. Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Ublituximab deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni successivi alla nascita e che si riducono a basse concentrazioni subito dopo. Pertanto, il rischio per i lattanti durante questo breve periodo non può essere escluso. Successivamente, ublituximab può essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

Altre considerazioni sulla terapia

Leucoencefalopatia multifocale progressiva. Non si può escludere un rischio di PML poiché l'infezione da JC virus con conseguente sviluppo di PML è stata osservata in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, e si è associata a fattori di rischio (ad esempio, popolazione di pazienti con linfopenia, età avanzata, in politerapia con immunosoppressori). I medici devono prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML e in caso di sospetta PML, si deve sospendere la somministrazione di ublituximab. Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto in via definitiva.

Screening epatite

Pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB)



Non devono essere trattati

Pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+)



Consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B

Funzionalità renale

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Funzionalità epatica

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

Azatioprina, Ciclofosfamide, Rituximab



Ophelia - Millais

	Screening infezioni latenti	Verifica infezioni in corso	Pregnancy planning	Emocromo e verifica stato immunitario	Verifica funzionalità epatica	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Lo screening per HBV e ricerca Ab VZV può essere eseguito in tutti i pazienti		Esecuzione test di gravidanza	Emocromo con formula leucocitaria		
Follow up		Monitoraggio dei segni/sintomi dell'insorgenza di infezioni	devono essere impiegate adeguate precauzioni contraccettive quando ad uno dei partner venga somministrata azatioprina	Durante le prime otto settimane di terapia si devono eseguire esami emocromocitometrici settimanalmente o più frequentemente se vengono utilizzate alte dosi o in presenza di gravi alterazioni della funzionalità renale e/o epatica. La frequenza degli esami emocromocitometrici può essere ridotta nel prosieguo della terapia, ma si suggerisce di effettuarli mensilmente o almeno ad intervalli di non più di 3 mesi	Monitorare routinariamente i test di funzionalità epatica. Un monitoraggio più frequente può essere consigliabile in quei pazienti con malattie epatiche preesistenti o che ricevono terapie potenzialmente hepatotossiche	Non è raccomandata l'immunizzazione con vaccini vivi fino ad almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina

- L'azatioprina può essere assunta con o senza cibo, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. Alcuni pazienti possono manifestare, quando assumono azatioprina per la prima volta, nausea, che sembra migliorare se le compresse vengono somministrate dopo i pasti. Tuttavia, la somministrazione di azatioprina dopo i pasti può ridurre l'assorbimento orale e pertanto deve essere considerato il monitoraggio dell'efficacia terapeutica. La dose non deve essere presa con latte/derivati del latte e deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione degli stessi.
- L'uso di azatioprina presenta rischi potenziali. Deve essere prescritta solo se il paziente può essere adeguatamente controllato per gli effetti tossici durante tutta la durata della terapia. Deve essere prestata particolare attenzione nel monitorare la risposta ematologica e nel ridurre il dosaggio di mantenimento al minimo richiesto per la risposta clinica
- Prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere tenute in **considerazione precedenti esposizioni o infezioni da virus varicella zoster**. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, se necessaria. Valutare l'opportunità di eseguire **test sierologici per l'epatite B prima di iniziare il trattamento**. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, nei casi confermati positivi dai test sierologici.
- È necessaria particolare attenzione quando azatioprina è somministrata in concomitanza ad agenti bloccanti neuromuscolari come ad esempio atracurio, rocuronio, cisatracurio o succinilcolina. L'anestesista deve controllare se ai pazienti sia stata somministrata azatioprina prima di un intervento chirurgico.
- Studio della variante genica di NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T) in casi selezionati per rischio di aumentata tossicità.
- Si raccomanda alle donne che ricevono azatioprina di non allattare al seno, a meno che i benefici non superino i rischi.

Considerazioni sulla terapia

- Durante la somministrazione o subito dopo, deve essere ingerita o infusa un'adeguata quantità di liquidi per forzare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità uroteliale. E' raccomandato un attento monitoraggio dei valori sierici e delle urine, inclusi fosforo, potassio e altri parametri di laboratorio che siano appropriati per identificare nefrotossicità e tossicità uroteliale.
- Si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici. Prima di ogni somministrazione, e ad appropriati intervalli, se necessario ogni giorno, si devono controllare la conta dei globuli bianchi, la conta delle piastrine e i valori di emoglobina. La terapia non deve essere somministrata a pazienti con una conta in globuli bianchi inferiore al valore di 2.500/ul.
- In caso di febbre e/o leucopenia a scopo profilattico si consiglia la somministrazione di antibiotici e/o antimicotici.
- I pazienti trattati con ifosfamide devono essere attentamente monitorati per i sintomi di encefalopatie, in particolare se i pazienti sono a maggior rischio di encefalopatie.
- E' necessario osservare particolare cautela quando l'ifosfamide è utilizzata in pazienti con fattori di rischio per cardiotossicità e in pazienti con pre-esistenti disfunzioni cardiache.

Si raccomanda una consultazione attenta della scheda tecnica visti i numerosi effetti sistemicci della terapia, le interazioni farmacologiche e il profilo di rischio clinico peculiare.

	Screening epatite B	Verifica infezioni in corso	Pregnancy planning	Emocromo e verifica stato immunitario	Reazioni correlate all'infusione	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento	Lo screening per HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento	Esclusione infezioni in atto	Esecuzione test di gravidanza	Emocromo con formula leucocitaria Determinazione dei livelli di immunoglobuline		Controllo completato tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida vigenti. Le vaccinazioni devono essere complete almeno 4 settimane prima della prima somministrazione di rituximab
Follow up		Prima di iniziare ogni successivo ciclo, i pazienti devono essere rivalutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni	Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento e fino a 12 mesi dal trattamento con rituximab	Durante la terapia deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine Misurare i neutrofili prima di ciascun ciclo e ad intervalli regolari fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento e in caso di segni o sintomi di infezione	Monitoraggio – e trattamento – dell'eventuale insorgenza di reazioni correlate all'infusione	

Considerazioni sulla terapia

Premedicazione

La premedicazione con un farmaco antipiretico e un antistaminico, per esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di rituximab.

- Prima di iniziare il trattamento, in tutti i pazienti deve essere effettuato lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) e deve includere, almeno, la valutazione di HBsAg e HBcAb. Questi tests possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con epatite B attiva non devono essere trattati con rituximab. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (HBsAg o HBcAb) devono essere valutati da clinici epatologi prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.
- *Test sierologici per le infezioni falsi negativi.* A causa del rischio falsi negativi, per i pazienti che presentano sintomi indicativi di malattie infettive rare, ad es., virus West Nile e neuroborreliosi, devono essere considerati strumenti diagnostici alternativi.
- *Reazioni correlate all'infusione.* Rituximab è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR) che possono essere associate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. È necessario pertanto un adeguato controllo – e trattamento – delle stesse.
- La vaccinazione con vaccini con virus vivo non è raccomandata durante la terapia con rituximab o durante il periodo di deplezione delle cellule B periferiche. I pazienti possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo: se vengono richieste tali vaccinazioni durante la terapia, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo di rituximab.
- Durante la somministrazione di rituximab si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione.

Non si deve somministrare rituximab in donne in gravidanza a eccezione che il possibile beneficio superi il potenziale rischio. L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con rituximab e in modo ottimale nei 6 mesi successivi al trattamento.



**Per informazioni scrivere a:
registroitalianosm@aison.it**