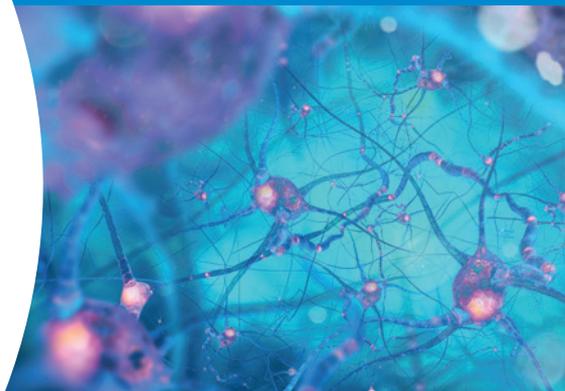


ANNO II - n° 1/2020

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS **UPDATE**

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



**Sequencing:
gestione del trattamento in SM oggi**

Roberta Fantozzi

**Timeline dei farmaci per la sclerosi
multipla: possiamo parlare di algoritmo
terapeutico?**

Katrin Plewnia

**Le declinazioni della *Digital Health*
nella SM**

Luigi Lavorgna

ANNO II - n° 1/2020

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 1981/2019 del 14/02/2019

Direttore responsabile

Massimo Padula

Direttore editoriale

Michela Arieni

Board Editoriale

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Antonio Uccelli - Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

Progetto grafico

The Bridge One srl

Coordinamento editoriale

The Bridge One srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 02 201176

info@multiplesclerosisupdate.it

Stampa

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

Direzione, redazione e amministrazione

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Sito Internet

www.multiplesclerosisupdate.it

Editore

The Bridge One Edizioni. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Norme generali

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: MSU - Multiple Sclerosis Update c/o The Bridge One s.r.l. Viale Brianza, 22 - 20127 Milano.

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indice

**Sequencing:
gestione del trattamento in SM oggi** **4**

Roberta Fantozzi

**Timeline dei farmaci per la sclerosi multipla:
possiamo parlare di algoritmo terapeutico?** **8**

Katrin Plewnia

**Le declinazioni della *Digital Health*
nella SM** **12**

Luigi Lavorgna

Sequencing: gestione del trattamento in SM oggi

Roberta Fantozzi
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

La disponibilità di numerosi farmaci modificanti il decorso della Sclerosi Multipla consente oggi un approccio alla malattia sempre più personalizzato in base a genere, età, comorbidità, storia clinica e farmacologica, quadro radiologico, stile e programmi di vita del paziente.

Allo stesso tempo risultano sempre più complesse la scelta dell'opzione terapeutica più idonea per il singolo paziente e la valutazione della risposta alla terapia stessa dal momento che nella pratica clinica quotidiana ci si scontra da un lato con la necessità di una adeguata persistenza in trattamento prima di poterne verificare l'efficacia o il fallimento, dall'altra con l'indicazione ad un intervento rapido, aggressivo ed efficace proprio in quella fase iniziale di malattia tanto predittiva in termini di prognosi a lungo termine.

Se in passato erano soprattutto i parametri clinici quali il numero di ricadute e la progressione della disabilità a guidarci nella scelta e nella valutazione della risposta al trattamento, oggi sempre più si ricerca, sia nei trial registrativi che nella pratica clinica, il supporto e la sensibilità di parametri di risonanza e di marcatori biologici: sensibilità tanto più richiesta quanto maggiore è la disponibilità di opzioni terapeutiche.

Il concetto di "Disease Activity Free" si identifica ad oggi con lo status di NEDA ovvero assenza di *relapse*, assenza di disabilità/progressione clinica, assenza di attività radiologica, assenza di perdita di volume cerebrale, pertanto anche l'attività subclinica di malattia documentata dalla comparsa di nuove lesioni in T2 o la progressione clinica di malattia in assenza di franca attività radiologica vanno considerati indici di "risposta sub-ottimale" al trattamento e di aumentato rischio di disabilità a lungo termine e rappresentano quindi per il neurologo l'indicazione ad uno switch verso un farmaco di efficacia maggiore o con un diverso meccanismo d'azione.

Lo status di NEDA rappresenta dunque l'indicatore as-

soluto e ideale di risposta al trattamento ma è piuttosto la "Minimal Evidence of Disease Activity", ovvero il grado di attività di malattia percepita come tollerabile in corso di trattamento, nell'estrema variabilità dei suoi singoli parametri, a decretare il successo o il fallimento di una terapia nella pratica clinica quotidiana.

In modo forse troppo semplicistico oggi classifichiamo i farmaci modificanti il decorso di malattia in prime, seconde e terze linee in base all'effetto atteso in termini di risposta terapeutica ma è imprescindibile per il neurologo clinico una adeguata conoscenza dei meccanismi d'azione dei farmaci e del loro impatto sul sistema immunitario al fine di meglio posizionarli nella lunga e spesso complessa storia clinica e farmacologica dei pazienti con SM dal momento che solo una corretta selezione del paziente ed il giusto *timing* dell'intervento possono garantire efficacia e sicurezza del trattamento stesso.

In base alla risposta terapeutica attesa sul decorso della malattia possiamo per lo più identificare terapie di moderata efficacia come Interferoni (IFNs) e Glatiramer Acetato (GA), terapie orali di efficacia moderata-alta come teriflunomide, dimetilfumarato (DMT), fingolimod, cladribina e terapie monoclonali (anti-VLA-4, anti-CD20, anti-CD52) considerate generalmente ad elevata efficacia; è tuttavia il giusto meccanismo d'azione che deve indirizzarci nella scelta del farmaco sia nel paziente *naïve* ma soprattutto nel paziente in *switch* per inefficacia o per intolleranza/*safety* (come ad esempio in caso di persistente linfopenia di grado 2-3 in corso di DMF o di elevata positività per JCV in corso di natalizumab) e ancor più nel paziente che necessita di ritrattamento dopo "*induction therapy*" per l'effetto immunodepletivo a lungo termine e l'immunosoppressione profonda e prolungata che ne conseguono.

Infatti, pur essendo efficacia e profilo di sicurezza a breve e lungo termine del trattamento strettamente correlati al

meccanismo d'azione del farmaco, il rischio di eventi avversi seri è fortemente condizionato anche dallo "status" immunologico del paziente e quindi dall'effetto di precedenti terapie sul sistema immunitario stesso.

In base al meccanismo d'azione, che per alcuni farmaci risulta particolarmente complesso e noto solo in parte, possiamo identificare farmaci ad effetto immunomodulante come IFNs, GA, DMT e teriflunomide (cui viene riconosciuta anche una modesta attività immunodepletiva), farmaci con effetto sul "trafficking" linfocitario come natalizumab e fingolimod; agenti immunodepletivi come mitoxantrone, cladribina, ocrelizumab e alemtuzumab.

Obiettivo del neurologo è scegliere la migliore terapia in un determinato periodo della malattia riconoscendo il momento ottimale per lo *switch* da un farmaco cosiddetto di prima linea verso un "escalation treatment" o per una "induction therapy" nei pazienti con malattia particolarmente aggressiva, tenendo conto di variabili "paziente-dipendenti" quali storia di malattia, quadro neurologico, eventuali comorbidità, stile di vita e propensione al rischio ma soprattutto di variabili "farmaco-dipendenti" quali appunto il giusto *timing* dell'intervento, il rischio di tossicità a lungo termine e il prolungato impatto che alcuni trattamenti farmacologici potrebbero determinare nella storia immunologica del paziente pregiudicando così l'efficacia e/o la sicurezza di opzioni terapeutiche successive.

Nelle forme recidivanti-remittenti di malattia ad attività lieve-moderata o nelle Sindromi Neurologiche Clinicamente Isolate (CIS) l'approccio è in genere cauto con farmaci immunomodulanti, cosiddetti di prima linea, con possibilità di *switch*, in caso di risposta non ottimale, ad un secondo o terzo trattamento, per lo più verso farmaci cosiddetti di seconda linea o, più raramente, verso farmaci di prima linea con diverso meccanismo d'azione. Sebbene siano disponibili pochi studi "head to head", l'escalation verso una terapia cosiddetta di seconda linea risulta in genere associata ad una più significativa riduzione dell'attività clinica e radiologica di malattia.

Sebbene evidenze cliniche suggeriscano che iniziare precocemente un trattamento ad elevata efficacia possa garantire un miglior controllo della malattia a lungo termine, la strategia di "escalation" è ad oggi considerata l'approccio più appropriato nei pazienti con forme non aggressive di SM, a condizione di uno stretto e attento monitoraggio che consenta di riconoscere in tempo utile una risposta non ottimale al trattamento.

Si tratta infatti di terapie che permettono di iniziare "in sicurezza" un trattamento precoce, spesso più facilmente conciliabile con eventuali progetti di maternità delle

pazienti, con uno scarso impatto a lungo termine sul sistema immunitario e che pertanto non richiedono in genere *washout* in fase di *switch* o in fase di pianificazione di gravidanza: per le terapie iniettive (IFNs e GA) è stato recentemente approvato l'utilizzo durante l'intero corso della gravidanza e durante l'allattamento; per teriflunomide è prevista una procedura di eliminazione accelerata che in pochi giorni permette di riportare le concentrazioni plasmatiche del farmaco ai livelli di sicurezza; per DMF sempre più dati *post-marketing* confermano la possibilità di continuare il trattamento fino al concepimento.

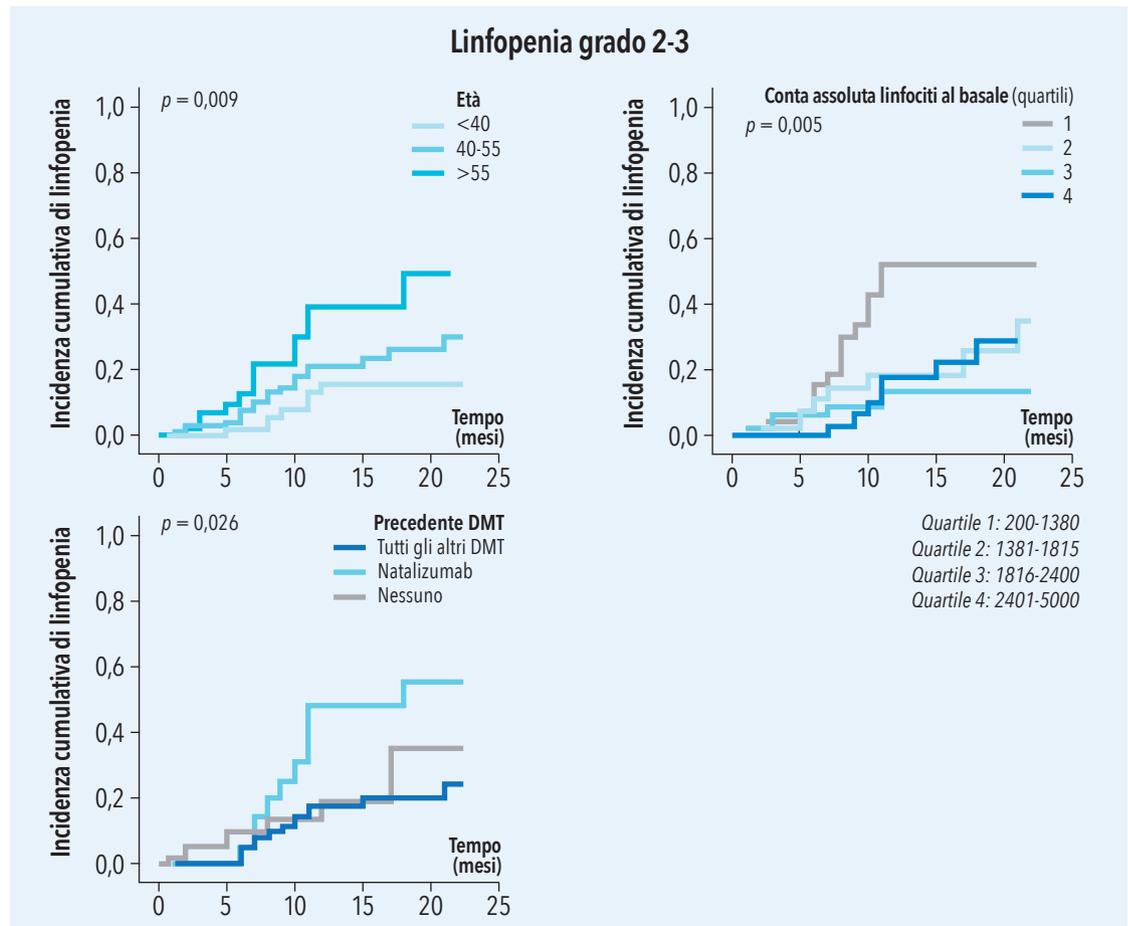
Se tuttavia l'escalation da terapie immunomodulanti di prima generazione (IFNs e GA) non pone particolari problemi di sicurezza, qualche attenzione va posta nello *switch* da immunomodulanti orali, certamente più "convenienti" dal punto di vista del paziente per il loro minor impatto sulla qualità di vita, ma con un prolungato effetto biologico sul sistema immunitario e un più alto rischio di linfopenia.

Una persistente linfopenia di grado 2-3 viene riportata nel 20-40% dei pazienti in corso di trattamento con DMF: questa condizione, correlata ad un maggior rischio di infezioni opportunistiche e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), richiede un più ponderato sequenziamento verso farmaci immunodepletivi o che agiscono sul *trafficking* linfocitario attraverso la barriera ematoencefalica (natalizumab) o dalle stazioni linfonodali alla circolazione sistemica (fingolimod).

La stessa attenzione va posta nello *switch* inverso dal momento che un più alto rischio di linfopenia in corso di DMF è stato osservato in pazienti precedentemente trattati con natalizumab o fingolimod che, esplicando il loro effetto biologico modificando la distribuzione linfocitaria, potrebbero inficiare l'immunosorveglianza con un conseguente aumentato rischio di PML anche a lungo termine (Figura 1).

Questo potenziale effetto "carryover" impone una "exit-RM" e, in alcuni casi, la PCR per JCV su LCS, prima di intraprendere trattamenti immunodepletivi soprattutto dopo natalizumab in pazienti JCV+ ad alto titolo che abbiano precedentemente assunto immunosoppressori come mitoxantrone o ciclofosfamide; ad oggi non sono noti i rischi correlati al precedente utilizzo di altri agenti come cladribina, alemtuzumab o ocrelizumab.

Se questo atteggiamento precauzionale permette uno *switch* in sicurezza rispetto all'effetto *carryover*, ovviando al richiesto periodo di *washout* e quindi al rischio di *rebound* per fisiologica ripresa della precedente attività di malattia, in alcuni casi un adeguato *washout* è tuttavia ne-



cessario per limitare la potenziale influenza reciproca tra i meccanismi immunologici dei farmaci utilizzati in sequenza che oltre ad aumentare il rischio di eventi avversi potrebbe inficiare la risposta terapeutica al trattamento stesso: ad esempio un *washout* di 4 settimane dopo fingolimod (emivita farmacologica di 6-9 giorni) per consentire un ritorno ad una conta linfocitaria normale è indispensabile oltre che per tutelare il paziente da possibili complicanze infettive anche per assicurare un'adeguata risposta ad eventuali terapie immunodepletive come ocrelizumab e alemtuzumab che esplicano il loro massimo effetto immunologico sui linfociti circolanti e non su quelli sequestrati a livello delle stazioni linfonodali. Per i farmaci immunosoppressivi ed immunodepletivi di più recente introduzione, sia quando utilizzati come seconda linea in pazienti non *responder* a precedente trattamento, sia quando utilizzati nei pazienti *naïve* ad elevata attività di malattia (*“induction therapy”*), non sono ancora disponibili indicazioni univoche sui giusti tempi di *washout* e su quale possa essere considerato un ottimale sequenziamento a causa della scarsa conoscenza dei

potenziali effetti additivi in termini di impatto sul sistema immunitario e di tossicità a lungo termine: ne consegue che in molti casi, nella pratica clinica quotidiana, si debba prevedere un ri-trattamento, quando previsto dalla scheda tecnica del farmaco, o una terapia di mantenimento a lungo termine utilizzando farmaci ad effetto immunomodulante (*“bridging therapy”*) che agiscono prevalentemente in modo regolatorio favorendo lo *shift* Th1-Th2 con conseguente ridotta secrezione di citochine ad effetto pro-infiammatorio.

La disponibilità di tanti farmaci con diversi meccanismi d'azione, indipendentemente dalla loro collocazione registrativa, ci permette dunque di ottimizzare e di personalizzare il trattamento in base a variabili più o meno incisive nell'arco della lunga storia clinica e farmacologica del paziente con Sclerosi Multipla e nello stesso tempo lascia intravedere la possibilità di terapie di combinazione o di trattamenti da effettuare in modo ciclico in cui gli effetti sinergici di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione potrebbero garantire il controllo della malattia riducendo i rischi a lungo termine.

Bibliografia

- Freedman MS, et al. *Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification and Sequencing*. *Can J Neurol Sci* 2018; 45 (5): 489-503
- Comi G, et al. *The heritage of glatiramer acetate and its use in Multiple Sclerosis*. *Mult Scler Demyelinating Disord* 2016; 1-6
- Fenu G, et al. *Induction and escalation therapies in multiple sclerosis*. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2015; 14 (1): 26-34
- Longbrake EE, et al. *Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: risk factor and clinical significance*. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2015
- Giovannoni G, et al. *Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy*. *Pract Neurol* 2016;16 (5): 389-393
- Bruck W, et al. *Therapeutic decision in multiple sclerosis: moving beyond efficacy*. *JAMA Neurol* 2013; 70 (10): 1315-1324
- Fragoso YD, et al. *Alternatives for reducing relapse rate when switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9 (4): 541-546
- Miller AE, et al. *Switching or discontinuing disease-modifying therapies for multiple sclerosis*. *Continuum* 2016; 22 (3): 851-863
- Giovannoni G. *Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?* *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4 (4): 329-333
- Giovannoni G. *Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis. A new treatment paradigm*. *Curr Opin Neurol* 2018; 31 (3): 233-243
- Chalmer TA, et al. *Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy*. *J Neurol* 2019; 266 (2): 306-315
- Cree BAC, et al. *Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm*. *Curr Opin Neurol* 2019; 32 (3): 365-377
- Harding K, et al. *Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol* 2019; 76 (5): 536-541
- Sirbu CA, et al. *Monoclonal antibodies – a revolutionary therapy in multiple sclerosis*. *Neurol Neurochir Pol* 2020
- Grand'Maison F, et al. *Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment*. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (8): 1419-1430
- Soelberg Sorensen P. *Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies*. *Acta Neurol Scand* 2017; 136 (3): 168-186
- Merkel B, et al. *Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review*. *Autoimmunity Review* 2017; 16 (6): 658-665
- Ferraro D et al. *First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence*. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (10): 1803-1807

Timeline dei farmaci per la sclerosi multipla: possiamo parlare di algoritmo terapeutico?

Katrin Plewnia
Centro Sclerosi Multipla-Ospedale Misericordia, Grosseto

Fin dalla introduzione delle prime terapie immunomodulanti (DMT), in particolare della terapia con interferone beta 1b, negli ultimi 30 anni ci sono stati notevoli progressi nella cura della sclerosi multipla grazie all'introduzione di più di 12 nuove molecole approvate dagli organi regolatori ed ulteriori farmaci utilizzati come "off-label". Il tipo di molecola, il meccanismo d'azione, la via di somministrazione, gli effetti collaterali e i loro rischi a lungo termine variano considerevolmente.

A differenza di altre patologie autoimmuni, come per esempio l'artrite reumatoide, in cui vengono proposte chiare linee guida con algoritmi terapeutici ben delineati, nella sclerosi multipla non esistono dati scientifici sufficienti per delineare rigide regole né sulla scelta di una precisa molecola né sul loro *timing* oppure un loro utilizzo sequenziale o in associazione.

Da recenti revisioni dei maggiori studi clinici sono state prodotte varie linee guida dalle maggiori associazioni internazionali (AAN,ECTRIMS, MENACTRIMS) che forniscono indicazioni di massima sulle modalità e la tempistica del loro utilizzo con raccomandazioni sequenziali^(1,2,3). In accordo con le linee guida, massima importanza viene data ad alcuni momenti fondamentali nella gestione terapeutica di ogni singolo soggetto con SM:

- 1) raccolta di più elementi possibili per la definizione dello stato di attività della malattia e la prognosi della malattia
- 2) inizio del trattamento: scelta del farmaco più idoneo in stretta alleanza terapeutica con il paziente
- 3) valutazione della risposta terapeutica con eventuale switch ad una terapia più efficace/più tollerata
- 4) rivalutazione nel tempo per un eventuale sospensione della terapia

Attività di malattia e prognosi

Prima di scegliere la terapia più idonea per un paziente è fondamentale caratterizzare con più elementi possibili l'attività di malattia e la prognosi del paziente. Oltre ai fattori più prettamente clinici, molti studi hanno correlato fattori demografici, neuroradiologici e la presenza e i livelli di *biomarkers* alla prognosi. Fra i fattori legati alla malattia, la frequenza delle ricadute nei primi due anni dall'esordio di malattia oltre all'intervallo tra la prima e la seconda ricaduta influenza pesantemente la conversione alla fase secondariamente progressiva con disabilità elevata⁽⁴⁾.

Tra i fattori demografici più importanti ci sono l'età d'esordio e il sesso. È ormai noto da ampi studi di popolazione che persone con esordio di malattia in età precoce raggiungono livelli di disabilità ad un'età assoluta più giovane, anche se gli intervalli fra l'esordio della malattia ed il momento di comparsa della disabilità sono in media più lunghi rispetto ad un esordio tardivo. In soggetti ad esordio tardivo infatti può essere osservato un periodo molto più breve fino alla comparsa di una disabilità significativa. Gli uomini hanno una progressione più rapida delle donne, i soggetti di origine caucasica in generale hanno un decorso meno grave rispetto ad altri gruppi etnici quali ispanici ed afro-americani. Tra i fattori ambientali e di comorbidità devono essere considerati bassi livelli di vitamina D 25-OH nel siero, il fumo di sigaretta e un elevato *body mass index*, fattori che aumentano il rischio di sviluppare la malattia e di accelerare la comparsa di disabilità. Anche varie comorbidità come la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e disturbi dell'umore peggiorano la prognosi per un' aumentata frequenza di ricadute e progressione. (figura 1)

Inizio terapia e scelta del farmaco

Anche se non vi sono indicazioni specifiche sul momento d'inizio della terapia con DMT nel paziente di nuova dia-

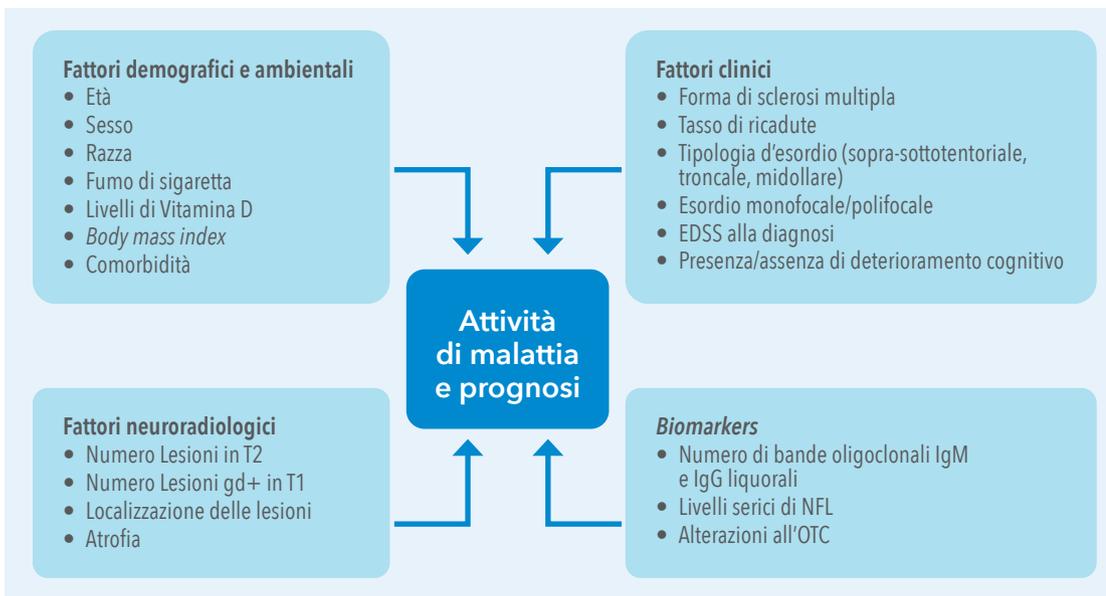


Fig. 1 - Fattori con significato prognostico fondamentali per la determinazione dell'attività di malattia.

gnosi, sia le linee guida europee che americane concordano su un inizio prima possibile della terapia con un DMT^(1,2,3). Una volta inquadrata l'attività della malattia e la conseguente prognosi è necessario scegliere la strategia terapeutica. Abitualmente viene seguito un approccio ad *escalation* che prevede l'utilizzo di farmaci più sicuri, ma con ridotto profilo di efficacia che vanno sostituiti con farmaci a più elevata efficacia in caso di mancata risposta terapeutica.

Per i casi a prognosi più lieve possono essere proposti i classici farmaci iniettivi di prima linea, finora considerati i più sicuri in termini di eventi avversi gravi. Nelle forme a prognosi più importante possono essere proposti farmaci orali come il dimetilfumarato oppure la teriflunomide o fingolimod. Tuttavia, recenti lavori di confronto concludono che l'assunzione precoce di farmaci ad elevata efficacia come alemtuzumab, natalizumab e fingolimod è superiore ai farmaci di "prima linea" nel prevenire/ritardare la comparsa della fase secondariamente progressiva^(4,5,6). Pertanto, in caso di prognosi più severa può essere invece opportuno un approccio di induzione, che prevede l'utilizzo iniziale di una terapia con farmaci ad elevata efficacia al fine di indurre un cambiamento del sistema immunitario tale da poter eventualmente successivamente ridurre l'impatto terapeutico con farmaci a più bassa efficacia ma con profilo di *safety* migliore. (figura 2)

I farmaci più adatti a tale strategia terapeutica appaiono essere farmaci con importanti proprietà immunodepletive come ocrelizumab, alemtuzumab e cladribina. Importanti dati di valutazione di un'eventuale superiorità di una strategia rispetto all'altra deriveranno dai risultati dello studio TREAT-MS attualmente in corso.

Per ottenere una comprensione migliore e conseguentemente una più ampia aderenza alla terapia scelta, la discussione dell'inizio terapia, secondo le raccomandazioni americane dell'AAN 2018, dovrebbe svolgersi in una seduta dedicata. Nelle persone restie ad una terapia iniettiva possono essere proposti farmaci orali quali dimetilfumarato o teriflunomide, la terapia va invece personalizzata in persone con comorbidità: persone affette da sindrome depressiva potrebbero non beneficiare dalla terapia con interferoni, la presenza di una patologia cardiovascolare può controindicare l'utilizzo di una terapia con fingolimod o teriflunomide. La presenza di una patologia epatica preesistente rende ancora controindicato l'inizio di una terapia con cladribina o fingolimod⁽⁷⁾. Dato l'esordio frequente della sclerosi multipla in età riproduttiva un importante criterio di scelta di un DMT è basato sul desiderio di procreazione futura. Per una donna con forma prognostica "mild" possono essere preferiti i classici farmaci iniettivi, in particolare il glatiramer acetato, ma anche gli interferoni che non presentano effetti teratogenici e che possono essere anche proseguiti in stato di gravidanza e allattamento. Andrebbero evitati invece i farmaci orali teriflunomide e cladribina, mentre fingolimod, per la recente dimostrazione di un potenziale teratogenico, è controindicato nelle donne in età fertile non disposte ad assumere terapia anticoncezionale. In caso di forme più severe, in particolare con *JC-index* basso o assente, può essere proposta una terapia con natalizumab, farmaco con un profilo di efficacia ottimo che presenta anche buoni dati di sicurezza per una gravidanza, e può, secondo recenti studi clinici, anche essere protratto nei primi mesi di gravidanza⁽⁸⁾.

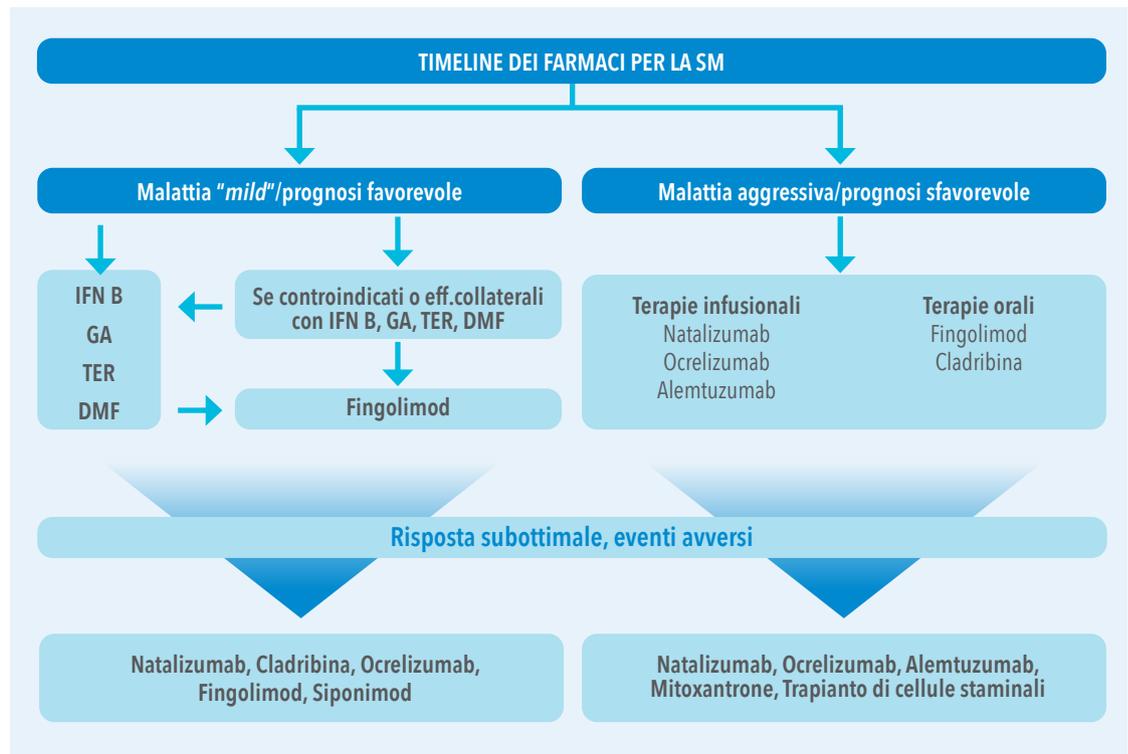


Fig. 2 - Timeline dei farmaci per la SM. IFNB: interferone beta, GA: glatiramer acetato, TER: teriflunomide, DMF: dimetilfumarato.

L'utilizzo dei farmaci immunodepletivi come cladribina, ocrelizumab e alemtuzumab richiede invece un procrastinamento della gravidanza fino al ripristino di una condizione immunologica considerata adeguata ad uno stato di gravidanza (secondo scheda tecnica del rispettivo farmaco). L'apparente svantaggio iniziale, successivamente si trasformerebbe in vantaggio in quanto la paziente potrebbe vivere sia la procreazione, che la gravidanza, che il puerperio in piena "libertà" senza il peso psicologico e reale di dover assumere farmaci DMT. Tali aspetti richiedono una approfondita informazione e discussione con la persona con SM.

Lo switch

Dopo l'inizio della terapia scelta, il paziente viene periodicamente osservato e la presenza di nuove ricadute, un peggioramento della disabilità, la presenza di nuove lesioni in T2 oppure la presenza di lesioni gd+ in T1 così come un eventuale comparsa/peggioramento di atrofia, secondo lo score predittivo NEDA (acronimo per *No Evidence of Disease Activity*), possono far propendere o meno per un cambiamento farmacologico. Lo score NEDA in uno studio di *real world* ha dimostrato infatti un elevato potere predittivo sulla progressione della disabilità a 7 anni^(9,11). In caso di mancato raggiungimento del NEDA, le raccomandazioni delle linee guida più recenti propongono uno *switch* "verticale" ossia con un farmaco di efficacia superiore eventualmente tralasciando farmaci con simile profilo

di efficacia. Al contrario, in assenza di nuovi eventi legati alla patologia, ma in presenza di scarsa tolleranza legati agli effetti collaterali sperimentati come insopportabili dal paziente come la *"flu-like syndrome"* nel caso degli interferoni, ponfi pruriginosi fino a liponecrosi dovuti alle terapie iniettive per lo più sottocutanee come da glatiramer acetato o interferoni, coliche intestinali o la *"flushing syndrome"* nel caso della terapia con dimetilfumarato può anche essere preso in considerazione uno *switch* "orizzontale", ossia il cambio con altro immunomodulatore di pari efficacia. Lo stesso vale anche per un riscontro di altri effetti collaterali. Va ricordato come la *compliance* del paziente, e quindi la sua aderenza al trattamento diminuisca notevolmente con l'aumentare degli effetti collaterali, in caso di scarsa aderenza alla terapia andrebbe preso in considerazione uno *switch* a trattamenti più "gestibili" in particolare a trattamenti orali oppure infusivi con rari cicli di trattamento. Nella pratica clinica, nel corso degli anni, numerosi pazienti si trovano ad affrontare *switch* multipli sia per eventi avversi, sia per la constatazione clinica oppure neuroradiologica di progressione della malattia. Per *switch* con terzo, quarto o quinto DMT non esistono linee guida basate su dati scientifici. In particolare, nelle fasi avanzate di malattia, l'assenza di un peggioramento neuroradiologico, così come l'assenza di nuove ricadute cliniche spesso rendono difficile il *timing* e il farmaco da scegliere, che più che su evidenze scientifiche si dovrà basare sulle

caratteristiche dell'individuo affetto oltre alle caratteristiche e lo spettro di efficacia del farmaco. A tale proposito nuovi *biomarkers*, come il dosaggio dei neurofilamenti nel siero oppure la misurazione dell'atrofia all'OCT potranno dare contributi preziosi nella scelta di proseguire, cambiare oppure eventualmente sospendere una data terapia ⁽¹²⁾.

Sospensione della terapia

Non vi sono dati scientifici sufficienti per rigide linee guida riguardo l'eventuale sospensione di un DMT. Da numerosi studi recenti vi sono evidenze che le terapie con DMT con l'aumentare dell'età appaiono sempre meno efficaci nel rallentare la progressione della disabilità. Un utilizzo di farmaci non più efficaci potrebbe potenzialmente danneggiare il soggetto oltre ad appesantire inutilmente la spesa farmacologica sostenuta dal nostro sistema sanitario. Anche se non esistono studi conclusivi sappiamo che un'età giovane ed un EDSS *score* basso sono predittori per ricadute o nuova attività RM dopo sospensione ⁽¹¹⁾.

Studi condotti sulla sospensione di natalizumab dopo lunghi periodi di stabilità clinica e neuroradiologica hanno dimostrato la ripresa di attività di malattia in una percentuale significativa di pazienti ⁽⁸⁾.

Secondo le linee guida dell'AAN dopo una valutazione attenta dell'età, del decorso, nonché della durata di malattia e della disabilità eventualmente accumulata può essere in casi singoli valutata una sospensione.

In generale, in caso di sospensione di un trattamento con DMT, periodici controlli clinici e neuroradiologici costituiscono parametri fondamentali di una buona pratica clinica.

Conclusioni

Le varie recenti linee guida propongono strategie terapeutiche basilari per l'utilizzo dei farmaci DMT in vari *setting* clinici, prevedendo anche la possibilità di *switch* ed eventualmente la sospensione della terapia. I concetti di farmaci di "prima" o "seconda" linea appaiono essere sostituiti da considerazioni di efficacia e sicurezza in considerazione dello stato di attività di malattia e prognosi dell'individuo. Considerata la mole elevata di opzioni terapeutiche il clinico finalmente ha l'opportunità, seguendo criteri di *timing*, sicurezza ed efficacia, di una terapia altamente individualizzata tenendo conto delle caratteristiche e aspettative uniche delle persone affetta da sclerosi multipla.

Bibliografia

1. Rae-Grant A, Day GS, Marie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2018; 90: 777
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96
3. Yamout B, Sahraian S, Bohlega S, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler* 2020; 37: 1-13
4. Brown J, Coles A, Horokova D, et al. Association of initial Disease-Modifying Therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321 (2): 175-187
5. Cohen A, Tenenbaum N, Bhat A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-16
6. Lizak N, Lugaresi A, Alroughani R, et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 196
7. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(5): 287-300
8. Alroughani R, Ahmed S, Elsherbeny D. The use of natalizumab in multiple sclerosis patients during pregnancy is safe and prevents disease reactivation. *Neurology* 2019; 92 (15 supplement)
9. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(PT7): 1914-29
10. Confavreux C, Vukusic S, Adelaine P, et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 12 (PR4): 770-882
11. Rotstein D, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 152-8
12. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019; 92(10): e1007-1015

Le declinazioni della *Digital Health* nella SM

Luigi Lavorgna

I Clinica Neurologica, AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

La *Digital Health* è oramai una realtà ben consolidata nella pratica clinica contemporanea grazie ai numerosi studi che ne hanno validato la fattibilità, l'efficacia e l'efficienza. Uno dei campi della Medicina dove maggiormente ha trovato spazio ed interesse è stata la Neurologia con la Sclerosi Multipla (SM) che ha avuto una funzione di apripista ad una applicazione globale dell'approccio digitale.

Le declinazioni della *Digital Health* nella Sclerosi Multipla sono:

- i *social media*
- le App
- i *wearable devices*
- la *gamification*

Social Media

Internet è la prima fonte di informazioni sulla salute per le persone con qualsiasi condizione medica. Nell'era del web diventa sempre più importate:

1. sviluppare strumenti orientati al paziente affidabili e accessibili;
2. capire in che modo i neurologi e, più in generale, il team di assistenza medica e le persone coinvolte nelle politiche sanitarie, possano utilizzare i dati generati dagli utenti su Internet per eseguire analisi epidemiologiche;
3. migliorare la gestione delle malattie neurologiche attraverso Internet.

Fino al 75% delle persone con qualsiasi condizione medica cerca *online* informazioni sanitarie. Una giovane età, un livello di istruzione superiore e il genere femminile sono associati a un maggiore uso di Internet, di informa-

zioni sulla salute.

Esiste un *continuum* nell'uso di Internet da parte dei pazienti con Sclerosi multipla, dall'insorgenza dei sintomi, alla gestione della diagnosi e della malattia, con la necessità di trovare *online* informazioni diverse, considerando la fase in cui ci si trova. Pertanto, i pazienti devono disporre di strumenti online che diano un senso di *empowerment* e soddisfazione e che si integrino in modo specifico a ciascuna fase del processo di assistenza sanitaria. Internet ha aperto la strada ad un nuovo campo dell'epidemiologia, chiamato infodemiologia - lo studio di come le informazioni sulla salute vengono trasmesse e sono accessibili su Internet. L'infodemiologia può esplorare possibili associazioni tra ricerche su Internet ed epidemiologia di una specifica malattia. Ad esempio: esiste una forte associazione tra distribuzione geografica e ricerche *online* di SM sia in Italia che in Francia. Tuttavia, le ricerche online su SM non sono correlate alla prevalenza assoluta della malattia, e quindi potrebbero anche riflettere l'interesse generale per la SM.

Picchi di interesse *online* nei confronti della SM si verificano quando una celebrità ha la SM o quando una celebrità con la SM partecipa a un *talk show* televisivo.

Di conseguenza, i fattori che aumentano le ricerche *online* sulla SM possono essere considerati e sfruttati nelle politiche di sanità pubblica quando si lanciano nuove campagne per aumentare la consapevolezza sulla malattia. L'infodemiologia potrebbe anche essere utilizzata per identificare esigenze di informazioni insoddisfatte tra gli utenti di Internet o per valutare il modo in cui le informazioni sulla salute sono fornite e accessibili su Internet. Nel 2009, in risposta alla proposta controversa terapia della SM basata sulla non dimostrata teoria dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI) sull'eziologia della SM, è stato istituito il *Blog BartsMS*, che rappresenta un punto di svolta nel miglioramento della

presenza digitale per promuovere la qualità delle cure, per diffondere informazioni valide e contrastare la disinformazione. Il blog BartsMS da allora è un modello per la diffusione di informazioni basate sull'evidenza scientifica, supportato da un *team* di ricercatori e clinici che si concentrano su una vasta gamma di problemi nella ricerca, nella diagnosi e nel trattamento della SM. Allo stesso modo, il *blog online* italiano *SMSocialnetwork.com* è un *social network* simile a Facebook scritto da persone con la SM, in cui neurologi e psicologi controllano costantemente il contenuto, nel tentativo di evitare la diffusione di notizie false. Nel complesso, i *blog online* sono adatti non solo per specialisti nel campo della SM, ma anche per le persone con la SM o per organizzazioni scientifiche coinvolte nella SM. I *post* di *blog* su problemi comuni nella SM possono aiutare a risparmiare tempo durante le visite cliniche attraverso l'educazione dei pazienti prima della loro consultazione e consentire al medico di indirizzare il paziente al *Blog* dopo la visita. I *blog online* sulla SM sono adatti anche per il reclutamento di studi clinici e le attività di automonitoraggio.

Wearable devices

I dispositivi indossabili nella SM rappresentano strumenti promettenti per monitorare la progressione della malattia, rilevare cadute, valutare sonno, affaticamento, tremore e atassia, monitorare la funzione autonoma e migliorare la riabilitazione. Gli accelerometri possono misurare passi, posizione del corpo e modelli di attività grossolane (ad es. in piedi, seduti, sdraiati, tempo sedentario, ore di sonno, ecc.).

Gli studi hanno dimostrato che il parametro passi / giorno è una misura affidabile e valida del comportamento della deambulazione a vita libera nelle persone con SM. L'affidabilità e l'accuratezza del conteggio dei passi, basati sull'accelerometro, sono state validate mostrando una buona accuratezza complessiva, in particolare nei pazienti con disabilità lieve. Tuttavia, sono necessari studi a lungo termine per determinare se la progressione della malattia può essere rilevata monitorando questi parametri.

I dispositivi di tipo guanto sono un altro esempio di *devices* indossabili che possono rivelarsi utili nella SM. Sono stati sviluppati per monitorare la funzione dell'arto superiore e misurare i movimenti fini e la forza applicata dalle dita. Tali monitoraggi di attività sono passivi, in quanto non richiedono *input* da parte del paziente.

Sistemi più sofisticati possono incorporare test cognitivi e altri parametri che richiedono al paziente di partecipare attivamente al monitoraggio.

Altri dispositivi indossabili, tra cui gli actigrafi, i giroscopi e i monitor per la temperatura corporea o della frequenza cardiaca, possono essere utilizzati per ottenere una valutazione più completa delle diverse funzioni corporee e per monitorare la disabilità.

La ricerca sulla potenziale applicazione di altri dispositivi nella SM, inclusi gli accelerometri triassiali - in grado di acquisire dati multidimensionali misurando l'accelerazione in un campo tridimensionale - è ancora in corso e sono necessari ulteriori studi per valutare la loro affidabilità e accuratezza. Una validazione della utilità dei *wearable devices* sarà il primo passo verso il loro uso nella pratica clinica. I test dovrebbero essere condotti in diverse popolazioni usando grandi coorti di pazienti. La validazione potrebbe essere utile anche per ottenere il rimborso dal sistema sanitario.

Gamification

La terapia fisica può aumentare la funzione residua nei pazienti con deficit motori. La *gamification* mira a tradurre un'attività motoria in un gioco, in modo che lo sforzo fisico possa diventare più sostenibile o efficiente. I giochi che aumentano o promuovono l'attività fisica sono noti come *exergames* e possono essere utilizzati per migliorare la forma fisica nella popolazione generale e nelle persone con SM a fini di riabilitazione. Diversi *exergames* già disponibili come strumenti di intrattenimento possono essere modificati per un obiettivo riabilitativo specifico. Gli *exergames* per la neuroriabilitazione rendono possibile il *targeting* di funzioni specifiche scegliendo compiti rilevanti per le esigenze del paziente e regolando la difficoltà, la ripetizione e l'intensità del compito al fine di massimizzare l'effetto. Sebbene gli *exergames* non possano sostituire la riabilitazione assistita da fisioterapista, la formazione a domicilio può promuovere idoneità e comportamento sano nelle persone con SM con lieve disabilità e contribuiscono al mantenimento delle capacità a lungo termine acquisite con la fisioterapia convenzionale. Gli *exergames* possono anche avere implicazioni per la ricerca sulle neuroscienze, come strumento per studiare la plasticità cerebrale potenziata dall'allenamento e i collegamenti tra motore e domini cognitivi elaborati da reti cerebrali sovrapposte che svolgono diverse funzioni (ad esempio, equilibrio e funzione esecutiva). Inoltre, giocare ai videogiochi d'azione ha alcuni effetti benefici sulle abilità cognitive, tra cui l'attenzione, la funzione visuo-spaziale e la velocità di elaborazione nella popolazione generale.

Le ore trascorse dagli adolescenti ai videogiochi sono state associate a un maggiore spessore corticale nella

corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (controllo esecutivo, pianificazione strategica) e campo dell'occhio frontale sinistro (integrazione visuo-motoria).

Le meta-analisi degli studi sugli effetti dei videogiochi d'azione in soggetti sani e popolazioni clinicamente compromesse rivelano una dimensione di effetto da piccola a media su una serie di abilità cognitive. Tuttavia, se si considerano solo i pazienti con condizioni neurologiche, gli *exergames* sono ugualmente efficaci per le funzioni cognitive e l'attenzione, e più efficaci per le funzioni esecutive e la percezione visuo-spaziale, rispetto alle terapie convenzionali.

Oltre a risultati promettenti nelle funzioni motorie, vi sono prove crescenti che dimostrano che gli *exergames* motori possono rivelarsi utili nella riabilitazione cognitiva, aumentando così la speranza che il miglioramento delle prestazioni in una funzione motoria possa essere utile per altri domini funzionali non addestrati.

Bibliografia

- Kern R, Haase R, Eisele JC. Designing an electronic patient management system for multiple sclerosis: Building a next generation multiple sclerosis documentation system. *Interact J Med Res* 2016; 5: e2
- Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L. A new dimension of health care: Systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res* 2013; 15: e85.
- Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: Framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res* 2009; 11: e11.
- Brigo F, Lattanzi S, Bragazzi N. Why do people search Wikipedia for information on multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2018; 20: 210–214
- Lavorgna L, Lanzillo R, Brescia Morra V. Social media and multiple sclerosis in the posttruth age. *Interact J Med Res* 2017; 6: e18
- Lavorgna L, Russo A, De Stefano M. Health-related coping and social interaction in people with multiple sclerosis supported by a social network: Pilot study with a new methodological approach. *Interact J Med Res* 2017; 6: e10
- Dalla-Costa G, Radaelli M, Maida S. Smart watch, smarter EDSS: Improving disability assessment in multiple sclerosis clinical practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 166–168
- Morford ZH, Witts BN, Killingsworth KJ. Gamification: The intersection between behavior analysis and game design technologies. *Behav Anal* 2014; 37: 25–4
- Prosperini L, Petsas N, Sbardella E. Far transfer effect associated with video game balance training in multiple sclerosis: From balance to cognition? *J Neurol* 2015; 262: 774–776
- Marziniak M, Bricchetto B, Feys P. The use of digital and remote communication technologies as a tool for multiple sclerosis management: Narrative review. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2018; 5: e5
- Bonavita S, Tedeschi G, Atreya A, Lavorgna L. Digital triage for people with multiple sclerosis in the age of COVID-19 pandemic. *Neurol Sci* May 2020 in press

Conclusioni

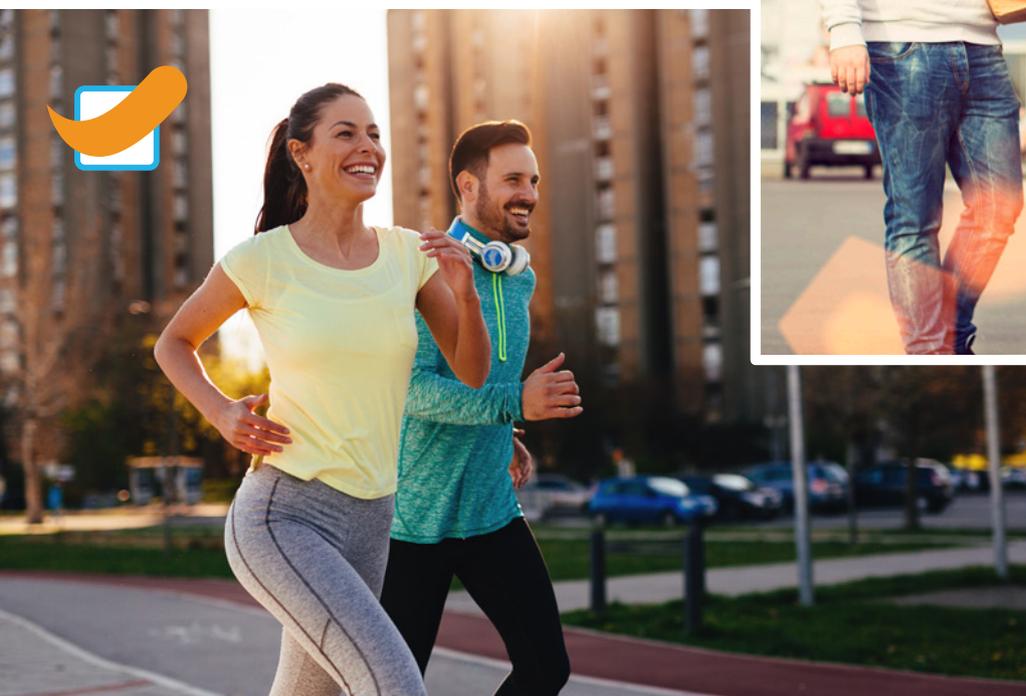
La *Digital Health* è una realtà che coinvolge diversi campi della medicina, inclusa la neurologia. Un numero crescente di persone cerca informazioni sulla SM su Internet, generando un flusso di dati che può essere analizzato a fini di ricerca e utilizzato a fini di politica sanitaria. Le ricerche *online* per la SM riflettono solo in parte l'epidemiologia della malattia e sono influenzate da numerosi fattori che possono essere sfruttati per pianificare campagne sanitarie per aumentare la consapevolezza di questa condizione e raccogliere fondi. I *blog online* possono fornire informazioni affidabili sulla SM in modo efficace. L'enorme potenziale della tecnologia digitale dovrebbe essere ulteriormente sfruttato per le persone con SM, a fini riabilitativi (motori e cognitivi). La rivoluzione digitale ha cambiato l'approccio medico alla SM con nuove informazioni di trasporto e condivisione e nuovi approcci di riabilitazione e cura del paziente.

La scelta equivalente¹ con il paziente in mente



 **COPEMYLTRI**[®] 40 mg/ml
Glatiramer acetato

Nel trattamento della SMRR²



L'impegno di Mylan nella Sclerosi Multipla

Copemyltri[®] - 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita - 12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro
Classe: A - RR nota 65 - Prezzo al pubblico: 859,40 €

Bibliografia: 1. Public Assessment Report Scientific discussion Glatiramer acetate Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) - NL/H/3777/001/DC, 18 January 2018 (https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3777_001_PAR.pdf) 2. CopemylTRI. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Cod. GA-2019-0162_IT - Depositato presso AIFA in data 11/11/2019 - RCP incluso

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyltri 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 36 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.

* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: L-acido glutammico, L-alanina, L-tirosina ed L-isotirosina, in intervalli di frazione molare rispettivamente di 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 e 0,300-0,374. Il peso molecolare medio di glatiramer acetato è compreso nell'intervallo 5.000-9.000 dalton

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida da incolore a lievemente giallognola/brunastra, priva di particelle visibili.

La soluzione iniettabile ha un pH di 5.5 – 7.0 e un'osmolarità di circa 300 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glatiramer acetato è indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulla popolazione nella quale è stata stabilita l'efficacia).

Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra.

Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato.

Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti: non sono stati condotti studi clinici o studi di farmacocinetica su glatiramer acetato in bambini o adolescenti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer 40 mg/ml tre volte alla settimana in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Pazienti con danno renale:

Glatiramer acetato e non è stato studiato specificamente in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti sulle tecniche di auto-iniezione e devono essere seguiti da un operatore sanitario la prima volta che si iniettano da soli il prodotto e nei 30 minuti successivi.

Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione o di dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi dell'auto-iniezione comprendono l'addome, le braccia, le anche e le cosce.

4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

> Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Glatiramer acetato deve essere somministrato esclusivamente per via sottocutanea. Glatiramer acetato non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

L'inizio del trattamento con glatiramer acetato deve essere eseguito sotto la supervisione di un neurologo o di un medico esperto nel trattamento della SM.

Il medico curante deve spiegare al paziente che, 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, palpitazioni o tachicardia. La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con glatiramer acetato e contattare il medico curante o un medico del pronto soccorso. Un trattamento sintomatico può essere istituito a discrezione del medico.

Non vi sono evidenze che suggeriscano che qualche particolare gruppo di pazienti sia a maggior rischio per queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra glatiramer acetato a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento.

Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente. Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato. I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale.

Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente.

Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta.

In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione.

Uno studio *in vitro* fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati attuali sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte materno umano. Bisogna usare cautela quando si somministra glatiramer acetato a madri che allattano al seno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. Questo paragrafo presenta i dati di sicurezza ottenuti in quattro studi controllati verso placebo su glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno) e quella di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

Glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno)

In tutti gli studi clinici su glatiramer acetato 20 mg/ml le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato. In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

È stata descritta come reazione immediata post iniezione una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia. Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata post iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. Questi dati derivano da quattro studi clinici pivotal, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi. Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi. Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun cambiamento nel profilo di rischio noto di glatiramer acetato 20 mg/ml durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni.

Segnalazioni rare ($>1/10000$, $<1/1000$) di reazioni anafilattoidi sono state riportate da pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del glatiramer acetato.

Glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana)

La sicurezza di glatiramer acetato 40 mg/ml è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, su pazienti affetti da RRMS; in totale, 943 pazienti sono stati trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana e 461 pazienti sono stati trattati con placebo per 12 mesi.

In generale, le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. In particolare, reazioni avverse nella sede dell'iniezione (ISR, *injection site reactions*) e reazioni immediate dopo l'iniezione (IPIR, *immediate post-injection reactions*) sono state segnalate con una frequenza inferiore con

glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente (rispettivamente 35,5% vs. 70% per le ISR e 7,8% vs. 31% per le IPIR).

Reazioni nella sede dell'iniezione sono state riferite dal 36% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni immediate dopo l'iniezione sono state riferite dall'8% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate alcune reazioni avverse specifiche:

- ▶ Risposte anafilattiche sono state osservate raramente ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: $\geq 1/1.000$, $<1/100$).
- ▶ Non sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione.
- ▶ Eritema cutaneo e dolore alle estremità, non descritti per glatiramer acetato 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno dal 2,1% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (comuni: $\geq 1/100$, $<1/10$).
- ▶ Lesione epatica indotta da farmaci ed epatite tossica, osservate raramente nella sorveglianza post-marketing nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: $\geq 1/1.000$, $<1/100$).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con glatiramer acetato (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo e bisogna istituire una terapia sintomatica e di sostegno appropriata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunomodulatori.

Codice ATC: L03AX13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), una condizione che, in diverse specie animali, viene indotta mediante l'immunizzazione contro materiale contenente mielina derivato dal sistema nervoso centrale e che spesso viene utilizzato come modello animale sperimentale della SM. Studi condotti negli animali e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T suppressor specifici del glatiramer acetato.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

Le evidenze a supporto dell'efficacia di glatiramer acetato 40 mg/ml soluzione iniettabile, somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana, nella riduzione della frequenza delle recidive derivano da uno studio controllato verso placebo della durata di 12 mesi.

Nello studio clinico pivotal, la sclerosi multipla recidivante remittente era caratterizzata da almeno una recidiva documentata negli ultimi 12 mesi, o da almeno due recidive documentate negli ultimi 24 mesi, o da una recidiva documentata tra gli ultimi 12 e gli ultimi 24 mesi, con almeno una lesione in T1 captante il gadolinio documentata tramite risonanza magnetica effettuata negli ultimi 12 mesi.

L'endpoint primario era il numero totale di recidive confermate. Gli endpoint secondari alla RMI includevano il numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 e il numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1, entrambe misurate ai mesi 6 e 12.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni, Influenza	Bronchite, gastroenterite, Herpes simplex, otite media, rinite, ascesso dentale, candidiasi vaginale*	Ascessi, cellulite, foruncolosi, Herpes zoster, pielonefrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia*	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, sodio ematico aumentato, ferritina sierica diminuita
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbo della personalità, tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonia, emicrania, disturbo del linguaggio, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, neurite, blocco neuromuscolare, nistagmo, paralisi, paralisi del nervo peroneale, stupore, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione della cornea, occhio secco, emorragia oculare, ptosi palpebrale, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione*		Vene varicose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologia polmonare, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologia ano-rettale, stipsi, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipo del colon, enterocolite, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrandimento delle ghiandole salivari
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Ecchimosi, iperidrosi, prurito, patologia della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza della minzione, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologia delle vie urinarie, alterazione dell'urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Congestione mammaria, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, patologia della prostata, striscio cervicale anormale, patologia del testicolo, emorragie vaginali, patologia vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni in sede di iniezione*§, dolore*	Brividi*, edema della faccia*, atrofia in sede di iniezione‡, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, postumi, ipotermia, reazione immediata post iniezione, infiammazione, necrosi in sede di iniezione, patologia della mucosa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinale

* incidenza di più del 2% ($> 2/100$) maggiore nel gruppo trattato con glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo * riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ Il termine "reazioni in sede di iniezione" (varie tipologie) include tutti gli eventi avversi osservati nella sede di iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi nella sede di iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

‡ include i termini correlati alla lipoatrofia localizzata nella sede di iniezione.

Un totale di 1404 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere glatiramer acetato 40 mg/ml (n=943) o placebo (n=461). I due gruppi di trattamento erano paragonabili in termini di dati demografici basali, caratteristiche della SM e parametri della RMI. I pazienti presentavano una mediana di 2,0 recidive nei 2 anni precedenti lo screening.

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni rilevanti e statisticamente significative negli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto del trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente.

La seguente tabella presenta i valori degli endpoint primari e secondari per la popolazione *intent-to-treat*:

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Glatiramer acetato (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Differenza del rischio assoluto* (intervalli di confidenza al 95%)	-0,174 [da -0,2841 a -0,0639]		
Numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 ai mesi 6 e 12	3,650	5,592	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni in miglioramento su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,552 [da 0,436 a 0,699]		

* La differenza del rischio assoluto è definita come la differenza tra l'ARR medio aggiustato di GA 40 mg tre volte alla settimana e l'ARR medio aggiustato del placebo.

** Il rapporto tra i tassi è definito come il rapporto tra i tassi medi aggiustati di GA 40 mg tre volte alla settimana e del placebo.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra l'efficacia e la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

In questo studio di 12 mesi non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia avuto un effetto sulla progressione della disabilità o sulla durata delle recidive.

Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria.

Copemyltri è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito dell'indice dei prodotti di MRI: <http://mri.medagencies.org/Human/>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti. I dati ottenuti *in vitro* e i dati limitati raccolti da volontari sani indicano che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva è prontamente assorbita e che gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità o cancerogenicità, oltre alle informazioni comprese in altre sezioni del RCP. A causa della mancanza di dati farmacocinetici per l'uomo, non è possibile stabilire i margini di esposizione tra uomo e animale.

In un numero limitato di ratti e scimmie trattati per almeno sei mesi è stato riferito il deposito di immunocomplessi nei glomeruli renali. Nel corso di uno studio sul ratto durato due anni, non è emersa alcuna indicazione di depositi di immunocomplessi nei glomeruli renali.

In seguito alla somministrazione ad animali sensibilizzati (cavie o ratti), sono stati segnalati casi di anafilassi. Non si sa se questi dati abbiano rilevanza per l'uomo.

La tossicità nella sede di iniezione era una evidenza comune dopo ripetute somministrazioni agli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'imballaggio originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Se non è possibile conservare le siringhe preriempite in frigorifero, esse possono essere conservate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C) una sola volta fino ad un massimo di 1 mese.

Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di glatiramer acetato non sono state usate e sono ancora nella loro confezione originale devono essere messe in frigorifero (2°C - 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione. Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo di gomma. L'ago è coperto da una protezione.

Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml.

- > 3 siringhe preriempite.
- > 12 siringhe preriempite.
- > 36 (3x12) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano (Italia)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- > 045673011 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 3 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
- > 045673023 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
- > 045673035 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 36 (3x12) Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

045673023 "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

Classe: A-RR - Nota 65

Prezzo al pubblico: 859,40 €

