

ANNO II - n° 2/2020

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

**Criteria decisionali nella terapia
della Sclerosi Multipla**

Andrea Mancini

**Focus sulla gestione delle terapie
di prima linea nel paziente naïve
con Sclerosi Multipla**

Anna Maria Repice

Sclerosi Multipla e donna in età fertile

Mauro Zaffaroni

ANNO II - n° 2/2020

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

Criteri decisionali nella terapia della Sclerosi Multipla **4**

Andrea Mancini

Focus sulla gestione delle terapie di prima linea nel paziente naïve con Sclerosi Multipla **7**

Anna Maria Repice

Sclerosi Multipla e donna in età fertile **12**

Mauro Zaffaroni

Criteria decisionali nella terapia della Sclerosi Multipla

Andrea Mancini

Centro Malattie Demyelinizzanti, Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, Italia.

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) che interessa oltre 700.000 persone in Europa e rappresenta la causa più frequente di disabilità non traumatica nella popolazione giovane adulta. Le persone affette da questa malattia tendono a manifestare i primi sintomi tipicamente tra i 20 ed i 40 anni di età, con potenziali conseguenze sulla loro qualità di vita, pianificazione familiare e attività lavorativa. La maggioranza dei pazienti affetti da SM presenta un decorso clinico caratterizzato da deficit neurologici ad andamento recidivante/remittente, dovuti alla comparsa di lesioni infiammatorie demielinizzanti nel SNC.

Tuttavia, il paziente può presentare un progressivo peggioramento clinico in assenza di aree di neuro-infiammazione acuta, sviluppando una forma progressiva di patologia verso cui le alternative terapeutiche sono attualmente limitate.

L'ultima revisione dei criteri diagnostici ha reso possibile effettuare diagnosi di SM in fase più precoce di malattia, consentendo quindi di anticipare l'inizio di terapie immunomodulanti mirate a modificare il decorso naturale della patologia e limitare il progressivo accumulo di disabilità neurologica. In questo contesto, il progressivo incremento del numero delle terapie approvate per il trattamento della SM nel corso degli ultimi decenni ha aumentato le opzioni terapeutiche a disposizione del clinico, ponendo tuttavia il problema di quali criteri decisionali utilizzare per scegliere la strategia terapeutica più adatta al singolo paziente.

Tale compito può risultare particolarmente complesso per il medico, dovendo tenere in considerazione l'eterogeneità nelle vie di somministrazione, nei meccanismi di azione, nell'efficacia, nei profili di rischio e nei requisiti di monitoraggio dei vari farmaci, oltre che le caratteristiche clinico-demografiche e le preferenze personali del paziente in un processo di decisione condivisa.

Inoltre, la disomogeneità metodologica degli studi clinici e *post-marketing* disponibili può rendere difficile l'applicazione diretta dei dati scientifici alla pratica clinica quotidiana. In relazione a tale problema, il Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca nella Sclerosi Multipla (ECTRIMS) e l'Accademia Europea di Neurologia (EAN) hanno recentemente suggerito delle linee guida per orientare l'approccio terapeutico al paziente con SM, cui hanno fatto seguito le raccomandazioni dell'Accademia Americana di Neurologia (AAN). Tali documenti sono stati elaborati attraverso un'attenta analisi della letteratura scientifica disponibile, con l'obiettivo di supportare il processo decisionale di medici e pazienti, oltre che promuovere la coerenza di cura e l'utilizzo di interventi con dimostrata efficacia terapeutica.

Va tuttavia considerato che il problema rappresentato dalla scelta della più idonea strategia terapeutica per il paziente con SM non può essere risolto mediante la mera applicazione di tali linee guida, in quanto le raccomandazioni tendono a differire su alcuni temi (come la gestione delle pazienti con desiderio di gravidanza e dei pazienti con forme progressive di malattia) e le evidenze di letteratura non consentono, al momento, di rispondere a tutte le questioni cliniche poste dalle società scientifiche. Inoltre, le linee guida devono essere necessariamente inserite nello specifico contesto socio-economico in cui si trova ad operare il medico, con potenziali limitazioni dovute alla presenza di vincoli normativi nazionali e/o regionali.

Nel complesso, l'approccio terapeutico al paziente con SM può sicuramente beneficiare della disponibilità di linee guida scientificamente valide, ma è difficilmente categorizzabile in rigidi algoritmi terapeutici che non tengano conto delle particolari caratteristiche dell'individuo, della sua malattia e del contesto sociale e personale in cui si inserisce la scelta terapeutica.

Nell'ottica quindi di una terapia personalizzata, rivestono

grande importanza tre momenti della gestione clinica del paziente:

- i) la stratificazione prognostica del soggetto ad avvenuta diagnosi;
- ii) la scelta condivisa del trattamento in relazione al rapporto rischio/beneficio e alle preferenze individuali;
- iii) l'impostazione di una strategia di monitoraggio clinico che consenta di verificare la risposta terapeutica e, se necessario, modificare tempestivamente la terapia in atto.

Nel corso degli anni, numerose caratteristiche demografiche e cliniche sono state proposte come potenziali fattori utili alla stratificazione del rischio di disabilità a lungo termine del paziente con SM. Ad esempio, un'età avanzata al momento dell'esordio di malattia, il sesso maschile, bassi livelli sierici di vitamina D e la presenza di tabagismo, sono considerati fattori sfavorevoli da un punto di vista prognostico per l'accumulo di disabilità a lungo termine.

Inoltre, diversi studi hanno evidenziato come un'elevata frequenza di recidive nei primi anni di malattia ed un elevato punteggio di disabilità alla scala EDSS al momento dell'esordio possano indicare una sottopopolazione di pazienti meritevole di trattamenti più aggressivi, seppure la definizione di malattia altamente aggressiva non sia ancora globalmente condivisa.

In questo contesto, va considerato che gli strumenti clinici maggiormente utilizzati nella pratica clinica per la valutazione della disabilità del paziente con SM tendono a non considerare, o sottostimare, la presenza di deficit cognitivi dovuti alla patologia, che possono essere presenti in ma-

niera significativa fin dalle fasi più precoci di malattia e suggerire la necessità di trattamenti più efficaci. La rilevanza prognostica dei fattori demografici e clinici fin qui nominati è stata in larga parte dedotta a partire da studi osservazionali, potenzialmente limitati da diversi fattori confondenti. L'identificazione di biomarcatori con validato significato prognostico può sensibilmente migliorare la capacità del clinico di stratificare i pazienti in relazione al loro rischio di disabilità a lungo termine, oltre che suggerire terapie personalizzate sulla base dei processi biologico-molecolari caratterizzanti la malattia del singolo paziente. In quest'ottica, numerosi studi supportano l'utilizzo della risonanza magnetica quale strumento di valutazione prognostica in relazione al numero e alla localizzazione delle lesioni demielinizzanti, ma risultati interessanti sono stati ottenuti anche dall'analisi di biomarcatori sierici e liquorali come i neurofilamenti a catena leggera.

Nel complesso, una approfondita valutazione clinica fin dal momento della diagnosi, potenzialmente associata all'utilizzo di biomarcatori validati, rappresenta un necessario presupposto per la discussione con il paziente circa le possibili alternative terapeutiche disponibili.

In questo contesto, la strategia terapeutica che verrà condivisa sarà "personalizzata" non solo in relazione alle caratteristiche cliniche, ma anche in relazione alle preferenze personali (riguardo via di somministrazione, posologia e necessità di monitoraggio), alla confidenza nell'accettare scelte terapeutiche con maggiori rischi potenziali ed alla pianificazione lavorativa e familiare (Figura 1). In particolare, l'eventuale desiderio di gravidanza dovrebbe essere sempre considerato da parte del clinico, adattando se possibile le strategie terapeutiche alla pianificazione familiare della paziente nel breve, medio e lungo termine.

Fig. 1 - Fattori che influenzano la scelta terapeutica iniziale nei pazienti con sclerosi multipla.



In particolare, l'utilizzo di farmaci immunomodulanti non controindicati in caso di gravidanza sarebbe da preferire in pazienti con desiderio di maternità a breve termine e patologia stabile non attiva, riservando l'utilizzo di strategie terapeutiche a maggior rischio per le pazienti con attività persistente di malattia o alto rischio di riattivazione in caso di sospensione del trattamento.

In ultimo, va considerato che la maggior parte degli algoritmi terapeutici applicati alla SM prevede una valutazione periodica della risposta individuale al trattamento, pur in assenza di protocolli condivisi di monitoraggio o di consenso sui criteri da utilizzare per considerare come fallimentare una scelta terapeutica. Se infatti la risposta terapeutica ideale è rappresentata dall'assenza completa di attività di malattia (*no evidence of disease activity*, NEDA), sia in termini di ricadute cliniche, di attività radiologica di malattia e di progressione della disabilità, tale obiettivo può risultare difficilmente raggiungibile nella pratica

clinica e potrebbe portare a troppo rapide *escalation* terapeutiche. Un crescente numero di evidenze scientifiche suggerisce che la presenza di una minima attività clinica o radiologica di malattia durante i primi anni di trattamento non sia necessariamente associata ad un fallimento della strategia terapeutica nel lungo termine.

Per tale motivo, è stato recentemente proposto un approccio di monitoraggio più tollerante, sulla base dell'applicazione del principio di minima evidenza di attività di malattia (*minimal evidence of disease activity*, MEDA) come parametro composito facilmente valutabile nella pratica clinica e con una buona capacità di identificare i pazienti con esito favorevole a lungo termine. In futuro, l'applicazione di nuovi protocolli di monitoraggio e valutazione della risposta terapeutica, unitamente alla disponibilità di biomarcatori prognostici validati, potrà consentire al medico la scelta di una terapia sempre più personalizzata per le persone affette da sclerosi multipla.

Bibliografia

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83 (11): 1022-1024
- Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499-510
- Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, et al. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 599-609
- Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol* 2018; 265 (11): 2684-2687
- Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 870-881
- Gaetani L, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain predicts disease activity after the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 228-232
- Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019; 92 (4): 180-192
- Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther* 2018; 7: 189-194
- Goodin DS, Reeder AT, Traboulsee AL, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler J* 2019; 25: 837-847
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J* 2017; 23: 1123-1136
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83 (3): 278-86
- Marrie RA, and Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler J* 2018; 24: 558-562
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24 (2): 96-120
- Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 271-277
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: 777-788
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169-180
- Rotstein D, and Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 287-300
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173
- Uher T, Havrdova E, Sobisek L, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler* 2017; 23 (2): 242-252

Focus sulla gestione delle terapie di prima linea nel paziente naïve con Sclerosi Multipla

Anna Maria Repice

U.O. Neurologia 2 – Centro di riferimento Regionale per il Trattamento della Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neuroscienze AOU Careggi, Firenze

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale la cui genesi è legata ad una sinergia tra fattori ambientali e fattori genetici, mentre il meccanismo patogenetico di formazione del danno a carico della mielina è di tipo autoimmune. Lo scenario terapeutico si è notevolmente modificato nel corso degli ultimi 20 anni passando da terapie solo sintomatiche a farmaci che agendo in vario modo sul sistema immunitario prevengono la formazione del danno e sono in questo modo in grado di modificare il decorso della malattia (DMD).

Questi farmaci sono efficaci soprattutto nelle fasi iniziali della malattia in cui predomina la componente infiammatoria e la loro efficacia viene misurata sulla capacità di ridurre la frequenza delle recidive cliniche e l'accumulo di nuove lesioni cerebrali alla Risonanza Magnetica (RM) ed il loro impiego è stato associato anche ad una riduzione del tasso di atrofia cerebrale e quindi ad un effetto nel ritardare la progressione di malattia. I primi farmaci DMD ad essere utilizzati sono stati alla fine degli anni 90 gli iniettivi: interferone beta 1b e 1a e il glatiramer acetato nelle loro varie formulazioni di dosaggio, frequenza e modalità di somministrazione.

I farmaci iniettivi hanno una efficacia modesta riducendo la frequenza delle recidive del 30% circa in un periodo di tempo di 2 anni come da studi clinici registrativi, ma presentano un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine. Negli ultimi anni sono stati introdotti farmaci che hanno una diversa modalità di somministrazione e un meccanismo di azione più aggressivo sul sistema immunitario e quindi con un profilo di efficacia superiore, ma che richiedono un monitoraggio più accurato anche a lungo termine, per l'aumentato rischio di eventi avversi. Tutti i trattamenti disponibili sono stati suddivisi dall'agenzia italiana del farmaco AIFA in farmaci di 1^a e 2^a

linea con diversi criteri di prescrivibilità. Occorre precisare che la suddivisione tiene conto dei dati di sicurezza disponibili dagli studi registrativi più che del criterio di efficacia. Le recenti linee guida europee e americane concordano sulla opportunità di iniziare un trattamento il più precocemente possibile, ma non esistono a oggi raccomandazioni assolute riguardo la scelta di uno specifico immunomodulante.

Nell'ambito di una idea di medicina personalizzata il neurologo oggi è chiamato ad effettuare, nel paziente naïve, in primo luogo una scelta tra due tipi di approccio al trattamento, tra una modalità di terapia cosiddetta "escalating" in cui soprattutto per pazienti con esordio di malattia lieve-moderato, l'algoritmo terapeutico prevede in fase iniziale l'impiego di un farmaco di 1^a linea e quindi un approccio in cui viene preferita la sicurezza, riservando l'impiego di farmaci con maggiore efficacia (seconda linea) solo in una fase successiva in caso di risposta clinica-radiologica subottimale.

L'altro approccio utilizzabile è la "induction therapy" o terapia di induzione da utilizzare nei casi più severi di malattia e in cui è prevista la somministrazione di uno dei farmaci con un profilo di efficacia superiore per un periodo di tempo limitato, mentre le terapie più blande vengono utilizzate successivamente come mantenimento. In questo caso, è utilizzato il cosiddetto criterio B di AIFA (SMRR grave a evoluzione rapida, due o più recidive disabilitanti in 1 anno con una o più lesioni captanti-gadolinio alla RM o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM).

In entrambi i casi il neurologo, in accordo con il paziente, deve fare una valutazione tra il rischio correlato alla malattia, in base ai fattori di prognosi e al quadro clinico radiologico, e i rischi correlati al farmaco.

Nella scelta terapeutica iniziale il neurologo deve tenere conto di diversi fattori:

- 1 efficacia del farmaco in relazione ai fattori di prognosi del singolo paziente (età, sesso, tipo di ricaduta, sede delle lesioni, etc.)
- 2 meccanismo di azione del farmaco anche in relazione ad eventuali scelte future (algoritmo terapeutico)
- 3 profilo di sicurezza del farmaco con particolare focus sul possibile rischio infettivo, le eventuali complicanze di una infezione, oltre alla possibilità di fare delle vaccinazioni
- 4 tollerabilità del farmaco e caratteristiche del paziente in relazione al monitoraggio della terapia che ne condiziona anche l'aderenza
- 5 comorbidità eventualmente presenti
- 6 desiderio di gravidanza
- 7 preferenze e attività lavorativa e più in generale stile di vita del paziente

Il meccanismo di azione del farmaco è importante nella scelta iniziale in quanto i farmaci a basso impatto sul sistema immunitario e con meccanismo di azione reversibile, i cosiddetti immunomodulanti, utilizzati nella "escalation therapy" permettono in caso di risposta subottimale il passaggio quasi immediato a farmaci con meccanismo d'azione più aggressivo sul sistema immunitario senza rischi aggiuntivi in termini di sicurezza. Questo è vero soprattutto nei soggetti giovani.

L'età e lo stile di vita sono un altro determinante da tenere in considerazione e in particolare i farmaci di prima linea sono da preferire non solo nei soggetti in età più avanzata, perché più facilmente tollerati e meglio si accordano con le diverse comorbidità e terapie eventualmente presenti.

Nelle donne giovani con desiderio di gravidanza sono da preferire i farmaci di prima linea iniettivi che possono essere tranquillamente somministrati durante tutto il periodo gestazionale e l'interferone anche nel *post-partum* durante l'allattamento.

Farmaci di 1^a linea - Iniettivi

Gli Interferoni

Meccanismo di azione: non completamente noto, sono delle citochine che agiscono inibendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e aumentano la secrezione delle citochine antinfiammatorie.

Efficacia: questi trattamenti hanno ridotto la frequenza dei nuovi episodi clinici di circa il 30% rispetto al placebo, e la maggioranza di essi ha abbassato moderatamente il rischio di nuova disabilità permanente.

Eventi avversi: durante gli studi di fase III i più comuni eventi avversi sono stati i sintomi simil influenzali e le reazioni nel sito di iniezione oltre che rialzo delle transaminasi raramente di grado severo, e riduzione del numero dei globuli bianchi in particolare dei granulociti neutrofili. Tra gli altri eventi avversi segnalati anche la possibile comparsa di altre malattie autoimmuni come la tiroidite, il Lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi e la colite ulcerosa. Gli interferoni non sono stati associati ad un aumento del rischio di infezioni, né di tumori. Dal 2020 gli interferoni possono essere somministrati durante la gravidanza e l'allattamento.

Per il monitoraggio è consigliato eseguire un controllo degli esami ogni sei mesi (emocromo, funzionalità epatica, biliare, pancreatica, renale e funzionalità della tiroide).

Il Glatiramer Acetato

Il farmaco è disponibile in due forme, a differente frequenza di somministrazione e dose. Sono state entrambe approvate dalle agenzie regolatorie, la dose di 20 mg/mL a frequenza giornaliera e la dose di 40 mg/mL da assumere 3 volte a settimana.

Meccanismo di azione: è una miscela sintetica di 4 aminoacidi con una struttura simile alla proteina basica della mielina (MBP) che agisce in vario modo sulla immunità innata e adattativa con una azione finale antinfiammatoria.

Efficacia: dagli studi registrativi è emersa per entrambe le formulazioni una efficacia superiore al placebo nel ridurre l'*annualized relapse rate* (ARR), nel ritardare il tempo alla seconda ricaduta e nel ridurre il numero delle nuove lesioni in T2 alla Risonanza Magnetica encefalica.

Eventi avversi: il farmaco presenta pochi eventi avversi e non richiede dei controlli particolari; negli studi registrativi una reazione cutanea nel sito di iniezione è stata presentata in una alta percentuale di pazienti, nel 15% è stata osservata una reazione sistemica subito dopo la somministrazione (IPISR) caratterizzata da *flushing*, dolore toracico e crisi d'ansia. Negli studi *post-marketing* è stato confermato il buon profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, il 49% dei pazienti ha presentato una reazione nel sito di iniezione, il 45% lipoatrofia e una IPISR con una frequenza del 24% e il sintomo prevalente è stata una dispnea lieve e fugace. Per quanto riguarda la gravidanza in scheda tecnica è riportato che i dati attuali sull'uso di Glatiramer Acetato nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale. L'uso in gravidanza deve essere subordinato ad una valutazione del beneficio per la madre e del rischio per il feto. Prima dell'inizio del trattamento, è necessario sottoporre il paziente ad esami del sangue: emocromo,

dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatica e renale.

Monitoraggio: nei primi mesi gli esami andranno ripetuti ogni tre mesi e in assenza di alterazioni dopo il primo anno di trattamento tali esami andranno effettuati ogni sei mesi.

Farmaci di 1^a linea - Orali

Teriflunomide

Meccanismo di azione: metabolita attivo della leflunomide (farmaco utilizzato per l'artrite reumatoide) con azione selettiva sui linfociti B e T agisce inibendo l'enzima diidroorotato deidrogenasi fondamentale per la sintesi *de novo* delle pirimidine.

Efficacia: negli studi registrativi TEMSO e TOWER e poi anche negli studi di estensione si è dimostrato superiore al placebo sia nel ridurre la frequenza delle ricadute (31-36% di riduzione dell'ARR) che le nuove lesioni alla Risonanza Magnetica dell'encefalo in linea con gli altri farmaci di 1^a linea.

Eventi avversi più comuni: dagli studi registrativi è emerso un aumento delle transaminasi in particolare delle ALT che nel 12% dei casi ha determinato la sospensione della terapia; diarrea, nausea e caduta di capelli con una frequenza maggiore del 10% mentre valori pressori elevati e neuropatia rispettivamente nel 5,3% e 1,9%; non si è osservato un incremento delle infezioni rispetto al placebo. Negli studi *post-marketing* questi eventi avversi hanno determinato la sospensione del farmaco. Per la sua potenziale azione teratogena, il farmaco è controindicato in gravidanza e nella sua eventualità il farmaco deve essere sospeso e intrapresa la procedura di eliminazione accelerata. È consigliato l'uso di metodi contraccettivi per entrambi i sessi anche dopo la fine del trattamento, se le concentrazioni plasmatiche del farmaco sono superiori a 0,02 mg/l. Prima dell'inizio del trattamento è necessario sottoporre il paziente ad esami ematici con emocromo, dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatica e renale, test per la tubercolosi latente, test di gravidanza, controllo della pressione arteriosa. È inoltre consigliato lo screening per epatite ed infezione da HIV.

Monitoraggio: nei 6 mesi successivi all'inizio della terapia è necessario effettuare regolari controlli della pressione arteriosa e ogni 15 giorni controllo della funzionalità epatica e biliare. Successivamente la frequenza di esecuzione di tali esami può essere effettuata ogni 8 settimane in situazione di benessere, se invece gli esami ematici sono alterati la frequenza dei controlli diventa settimanale.

Dimetilfumarato (DMF)

Meccanismo di azione: non completamente noto, il suo metabolita il monometil fumarato ha un'azione antiproliferativa sulle cellule del sistema immunitario responsabili del processo infiammatorio e agisce anche attivando la risposta antiossidante del fattore nucleare 1 (eritroide-derivato 2) like 2 (Nrf2), che in teoria combatte la neuroinfiammazione, la neurodegenerazione e lo stress ossidativo tossico.

Efficacia: negli studi registrativi DEFINE e CONFIRM ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di ricaduta del 49% e del 34% rispettivamente, rispetto al placebo.

Eventi avversi: i principali eventi avversi che si presentano subito dopo la somministrazione della dose di 240 mg due volte al giorno sono il *flushing* e gli eventi gastrointestinali, soprattutto crampi addominali e diarrea, ed hanno portato alla sospensione del farmaco nel 10-15% dei pazienti. Negli studi *post-marketing* la sospensione del trattamento per eventi avversi è avvenuta con una frequenza variabile a seconda degli studi tra l'8 e il 47% in genere durante il primo anno di terapia e principalmente per gli eventi gastrointestinali oltre che per una persistente linfopenia di grado 3 ed elevati valori di ALT. Rischio PML - la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una rara ma grave e a volte fatale infezione opportunistica del Sistema Nervoso Centrale, causata dal virus di John-Cunningham (JCV). In quanto infezione opportunistica la riattivazione del virus è legata verosimilmente alla persistente linfocitopenia.

Tutti i casi di PML descritti durante la terapia con DMF si sono presentati in corso di linfocitopenia severa (< di 500 linfociti/millilitro) e protratta nel tempo.

Prima di iniziare il trattamento effettuare esame del sangue con emocromo, funzionalità epatica, biliare e renale.

Monitoraggio: dopo l'inizio del trattamento con il Dimetilfumarato sarà necessario monitorare ogni 3 mesi l'emocromo completo, con interruzione del trattamento se la conta linfocitaria risulta inferiore a 500 cellule per ml, per più di 6 mesi e successivo controllo dei valori ematici fino a completo ritorno alla normalità.

Gravidanza: il farmaco è controindicato in gravidanza per cui si raccomanda l'uso di efficaci misure anticoncezionali. In caso di gravidanza è consigliata la immediata sospensione del farmaco.

Farmaci di 2^a linea

Per tutti i farmaci di 2^a linea prima di iniziare la terapia deve essere effettuato uno screening basale clinico radiologico e di laboratorio, adattato alle caratteristiche del singolo farmaco, per valutare la presenza di condizioni

cliniche concomitanti che precludono il trattamento. Presso il nostro centro in generale viene eseguito un esame del sangue basale compreso di emocromo, funzionalità epatica, biliare, pancreatica, renale; test di gravidanza; esami del sangue atti ad escludere infezioni in atto o latenti; RX torace; ecografia addome; RM encefalo entro

3 mesi dall'inizio e valutazione cardiologica con ecocardiogramma (quest'ultimo in casi selezionati); visita dermatologica da ripetere una volta all'anno.

Per quanto riguarda la comparsa di neoplasie, durante tutto il tempo di trattamento viene effettuato un ampio *screening* prima di iniziare la terapia e poi annualmente.

DMD	Via di somministrazione	Dose/frequenza	MoA principale	Studi di efficacia	Eventi avversi	Gravidanza	Monitoraggio
Natalizumab	Infusiva	300 mg ev ogni 4 settimane	MAb che blocca il passaggio dei linfociti nel SNC dal torrente circolatorio	Studio AFFIRM 68% di riduzione dell'ARR	Rischio di PML in caso di positività per Ab anti JCV	Da valutare rapporto rischio/beneficio	Nei pazienti negativi per Ab anti JCV controllo ogni 6 mesi. Nei pazienti positivi ad alto titolo RM encefalo ogni 3-4 mesi
Fingolimod	Orale	1 compressa da 0,5 mg al giorno	Blocca il passaggio dei linfociti dai linfonodi al sangue	Studio FREEDOMS I 54% di riduzione dell'ARR Studio FREEDOMS II 48% di riduzione dell'ARR	Bradipardia alla prima somministrazione Edema della macula Infezione da VZV Tumore cutaneo PML	No	Monitoraggio ECG per 6 ore alla prima somministrazione. Visita oculistica al basale e poi al 3° mese. Vaccinazione per VZV. Controllo esami ematici basali ogni 3 mesi. Visita dermatologica annuale
Alemtuzumab	Endovenosa	1° anno 1 fiala da 12 mg al dì per 5 giorni 2° anno 1 fiala da 12 mg al dì per 3 giorni	MAb ad elevata azione immunosoppressiva sui linfociti B e T	Studi CARE MS1 55% di riduzione dell'ARR e CARE MS2 49% di riduzione dell'ARR rispetto all'IFN beta 1a	Altre patologie autoimmuni (porpora trombocitopenica idiopatica, tiroidite, nefropatie, citopenie), reazioni associate alla infusione, infezioni	Controindicata fino a 4 mesi dopo il trattamento	Esami del sangue e delle urine mensili e funzione della tiroide ogni 3 mesi per 4 anni dopo la fine della terapia. HPV test DNA
Cladribina	Orale	Dose totale 3,5 mg/kg in due cicli di trattamento (1 ciclo all'anno)	Immunosoppressore su linfociti B e T	Studio CLARITY 57,6% di riduzione dell'ARR rispetto al placebo	Linfocitopenia, infezioni	Controindicata fino a 6 mesi dopo l'ultima assunzione del farmaco	Emocromo con conta dei linfociti dopo 2 e 6 mesi dall'inizio della terapia in ciascun anno
Ocrelizumab	Endovenosa	Le prime 2 dosi da 300 mg a distanza di 15 giorni poi 1 dose da 600 mg ogni 6 mesi	MAb anti linfocita B	Studi OPERA I e OPERA II 46% di riduzione dell'ARR rispetto a IFN beta 1a	Reazioni durante l'infusione Infezioni delle prime vie aeree	Controindicata fino a 12 mesi dopo l'ultima infusione	Prima di iniziare il trattamento controllare VZV, epatite e tBC. Monitoraggio ematico ogni 6 mesi prima della infusione

MoA=meccanismo di azione; Mab=anticorpo monoclonale



Bibliografia

- Arnon R, Aharoni R. Glatiramer acetate: from bench to bed and back. *Isr Med Assoc J* 2019; 21 (3): 151-157
- Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2016; 22 (6 Suppl): s159-70
- Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25 (3): 773-792
- Farber RS, Sand IK. Optimizing the initial choice and timing of therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8 (5): 212-232
- Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19 (5): 483-498
- Faissner S, Gold R. Efficacy and safety of the newer multiple sclerosis drugs approved since 2010. *CNS Drugs* 2018; 32 (3): 269-287
- Auricchio F, Scavone C, Cimmaruta D, et al. Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (12): 1359-1371
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418773025
- Havrdova E, Cohen JA, Horakova D, et al. Understanding the positive benefit:risk profile of alemtuzumab in relapsing multiple sclerosis: perspectives from the Alemtuzumab Clinical Development Program. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1423-1437
- Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25 (6): 819-827
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24 (2): 96-120.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie 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 (17): 777-788

Sclerosi Multipla e donna in età fertile

Mauro Zaffaroni

Direttore Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Gallarate, ASST della Valle Olona

La sclerosi multipla (SM) presenta la più alta prevalenza tra le donne in età fertile, pertanto l'impatto della malattia e del suo trattamento su fertilità, gravidanza pianificata o non pianificata, puerperio e allattamento comporta sfide che il neurologo che si occupa di SM deve affrontare quotidianamente nella sua pratica clinica.

La disponibilità di più terapie in grado di modificare il decorso della malattia (*disease modifying treatments* – DMTs) ha portato ad un sensibile miglioramento del controllo clinico della SM ed ha sicuramente aumentato il numero di donne (si ritiene siano almeno il 43%) decise a soddisfare il proprio desiderio di diventare madri; ciò ha comportato per i clinici la necessità di offrire un sempre aggiornato *counselling* su questi temi.

SM e fertilità

La SM non sembra compromettere la fertilità femminile: il numero medio di figli per donna con SM (1,37 figli/donna) è inferiore rispetto alla popolazione generale (1,99 figli/donna) tuttavia non è chiaro se ciò sia dovuto ad una fertilità realmente inferiore legata alla patologia in sé e ai trattamenti farmacologici o se sia piuttosto l'effetto di una attitudine di cautela delle donne con SM nei confronti della gravidanza.

Il miglioramento delle tecniche di fecondazione assistita ne ha aumentato il ricorso anche tra le donne con SM. Tuttavia, l'utilizzo di agonisti dell'ormone gonadotropo (GnRH) si associa facilmente alla comparsa di nuove lesioni alla RM o di riattivazioni cliniche della malattia. In effetti il GnRH stimola la proliferazione di cellule del sistema immunitario, la produzione di citochine pro-infiammatorie, di chemochine e di fattori di crescita: per questo motivo sembra doversi preferire l'utilizzo di antagonisti del GnRH. In ogni caso, prima di affrontare una fecondazione è importante ottenere il miglior controllo possibile della malattia.

SM e contraccezione

Se da una parte nel decennio 2006-2016 si è rilevato un aumento del numero di gravidanze nelle donne con SM, dall'altra si assiste ad una sempre maggiore tendenza a procrastinare la gravidanza. Altre donne scelgono di non avere figli o di non averne ulteriori, perciò è importante conoscere anche le potenziali interazioni tra DMTs e contraccezione ormonale. Per esempio, nel caso di utilizzo di colestiramina o di carbone attivo per l'eliminazione accelerata della teriflunomide, è raccomandabile l'utilizzo di un contraccettivo alternativo agli estroprogestinici orali, il cui assorbimento può essere drasticamente ridotto.

Il counselling su gravidanza e allattamento

Di fronte a una donna con SM che voglia pianificare una famiglia, è importante delineare un piano terapeutico che comprenda l'intero periodo di fertilità: pre-gravidico, gravidico e *post-partum*. Oggi si ritiene che una efficace gestione clinica preveda che i progetti di vita e l'ipotesi di future gravidanze debbano essere discussi con le donne affette da SM sin dal momento della diagnosi e della scelta del primo trattamento. L'ormai storico ma fondamentale lavoro di Confavreux e coll. del 1998 ha definitivamente fugato ogni precedente pregiudizio sulla nocività della gravidanza nelle donne con SM e ha stabilito che il periodo gestazionale si associa ad un ridotto rischio di ricadute, specialmente nell'ultimo trimestre, mentre il *post-partum*, soprattutto i primi tre mesi è caratterizzato da un significativo aumento del tasso di ricadute e quindi rappresenta un momento critico per il *counselling* terapeutico. Ora sappiamo anche che il rischio di ricadute nel *post-partum* rispecchia il tasso di ricadute e il grado di disabilità precedenti il concepimento, tuttavia si deve considerare che la maggioranza degli studi

sull'argomento sono stati condotti prima dell'avvento dei DMTs e quindi il reale impatto della gravidanza sul decorso della SM nella *treatment era* è poco noto.

Ciò che è certo è lo scarso impatto a lungo termine della gravidanza o del numero delle gravidanze sulla disabilità (per esempio sul tempo necessario a raggiungere un punteggio EDSS di 6), che pertanto non rappresenta un elemento di preoccupazione nella pianificazione familiare.

Altrettanto rassicuranti devono essere le informazioni circa l'anestesia epidurale e l'incisione cesarea, che non sono controindicate nella SM e non comportano effetti indesiderati sul parto o sul decorso *post-partum*.

Per quanto concerne l'impatto della SM sull'evoluzione della gravidanza, non si riscontrano differenze significative tra donne con SM e la popolazione generale: la maggioranza delle pazienti presenta un decorso regolare, senza rischi particolari per sé e per il feto e senza complicazioni ostetriche o neonatali. Solamente nelle pazienti con più elevati livelli di disabilità vengono riportati una maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie urinarie e stipsi, un maggior impegno nell'induzione del travaglio e neonati con un peso leggermente inferiore per l'età gestazionale.

Il ruolo dell'allattamento invece rimane controverso: è stato ipotizzato un effetto protettivo dell'allattamento materno, mediato da meccanismi immunologici connessi all'amenorrea da prolattina, tuttavia gli studi più recenti sembrano indicare un ruolo neutrale. Pertanto, la decisione di introdurre un DMT immediatamente dopo il parto rinunciando all'allattamento, soprattutto nelle donne con maggior rischio di riattivazione di malattia, deve essere commisurato ai potenziali benefici dell'allat-

tamento materno per il neonato. Altro problema è quello della compatibilità dei vari farmaci con l'allattamento in funzione del passaggio e permanenza nel latte materno, metabolismo del neonato ecc.: i dati disponibili sull'escrezione di questi farmaci nel latte e il potenziale effetto sul neonato sono molto scarsi, perciò la maggioranza dei DMTs sono a tutt'oggi controindicati (Tabella 1). Entrambi gli aspetti devono essere oggetto di una scelta condivisa tra donna e medico.

Il counselling terapeutico

Le maggiori preoccupazioni riguardo un possibile effetto teratogeno dei farmaci derivano dalle gravidanze non programmate in donne che assumono un DMT. Poiché si stima che circa il 40% delle gravidanze in donne con SM ha comportato un'esposizione ai DMTs di 8 settimane, il *timing* dell'esposizione ad un potenziale teratogeno diventa un fattore critico, essendo le prime otto settimane di gestazione quelle più suscettibili agli effetti teratogeni.

In questo contesto, i vari DMTs presentano diversi profili di sicurezza, la maggioranza dei quali derivano da test su animali o sono stabiliti cautelativamente a priori. È noto che, nell'ovvia impossibilità di condurre studi controllati, le informazioni oggi disponibili derivano da casistiche di gravidanze esposte a DMTs e portate a termine. Grazie ai dati così raccolti, alcuni farmaci (Interferoni e Glatiramer acetato) hanno recentemente ottenuto l'autorizzazione all'utilizzo, se ritenuto necessario, anche in gravidanza; altri sono oggi considerati sicuri fino al concepimento e probabilmente anche nel primo trimestre di gravidanza (Tabella 1).

	Wash out pre-gravidanza	Uso durante la gravidanza	Uso durante l'allattamento
Interferone β	Non necessario	Ammesso	Ammesso
Glatiramer Acetato	Non necessario	Non controindicato	Non controindicato
Natalizumab	Non necessario	Accettabile nel 1° trimestre	No
Alemtuzumab	4 mesi	No	No
Fingolimod	2 mesi	No	No
Teriflunomide	Richiede eliminazione accelerata	No	No
Dimetilfumarato	Probabilmente non necessario	No	No
Ocrelizumab	6 mesi	No	No
Cladribina	6 mesi	No	No

Tab. 1 - Uso dei DMTs durante gravidanza e allattamento in donne con SM.

I profili di sicurezza derivano non solamente da dati tossicologici ma anche dalle caratteristiche farmacocinetiche, che comportano diversi tempi di *wash out* terapeutico prima di ricercare una gravidanza (Tabella 1). A questo proposito, tuttavia, è importante considerare anche il rischio di *rebound* di malattia connesso con la sospensione di alcuni farmaci, specificatamente Natalizumab e Fingolimod. Nel caso di terapie incompatibili con il concepimento, ma già avviate, è possibile prendere in considerazione un *bridging* terapeutico, ovvero un passaggio temporaneo ad un farmaco compatibile con la gravidanza.

La riduzione del rischio di ricadute nel puerperio non dipende unicamente dall'introduzione o re-introduzione precoce di un DMT ma anche, e forse in maniera prevalente, dall'assunzione di un DMT prima della gravidanza. Pertanto, assume un valore particolarmente significativo il grado di controllo clinico dell'attività di malattia prima del concepimento.

La gravidanza in una donna con SM dovrebbe essere sempre pianificata tenendo in considerazione la molteplicità di fattori connessi alla malattia: decorso, grado di disabilità, attività clinica e alla RM, prognosi, terapia in atto o da avviare, età e fertilità presunta, ecc. Per esempio, considerando che la maggioranza dei DMTs richiede del tempo per raggiungere un livello adeguato di efficacia, nel caso di una donna con bassa attività di malattia e progetti di gravidanza immediati, sarà opportuno optare per un farmaco di I linea che possa essere assunto fino al concepimento ed oltre, o addirittura procrastinare la terapia, poiché avviare un trattamento per poi sospenderlo dopo pochi mesi avrebbe uno scarso significato terapeutico. Al contrario, in una giovane donna con SM ad elevata attività, andrebbe procrastinata la gravidanza, dando

la priorità all'ottenimento di un ottimale controllo della malattia. In questo caso la scelta del farmaco dipenderà dalle caratteristiche cliniche della paziente ma anche dal profilo del farmaco, optando eventualmente per un DMT di II linea la cui cinetica permetta un concepimento dopo un adeguato periodo di *wash out*.

Conclusioni

La possibilità di diventare madre deve essere garantita a tutte le donne affette da SM, offrendo loro un *counselling* adeguato, specialmente nel pianificare i trattamenti. Grazie al loro largo utilizzo, l'influenza dei DMTs su fertilità, gravidanza e allattamento è abbastanza nota. Neurologo e paziente dovrebbero essere in grado di soppesare i rischi e i benefici dell'interrompere o proseguire una terapia per la SM.

Il *counselling* per una pianificazione familiare dovrebbe servire per sfatare pregiudizi e allontanare paure e timori, per arrivare a scelte consapevoli da parte della donna. Per ottimizzare i risultati per madre e neonato è auspicabile un approccio multidisciplinare che veda coinvolti neurologi, ginecologi e ostetriche, anestesisti e, se necessario, specialisti della fertilità.

Le decisioni intraprese dovrebbero essere il frutto di esperienze condivise, con un approccio orientato alla massima personalizzazione per rispondere alle specifiche richieste di ogni donna.

Nota: benché sia stato effettuato ogni sforzo per riportare le conoscenze più aggiornate sull'argomento, l'articolo riflette il parere personale dell'Autore. L'uso dei farmaci citati è subordinato alla consultazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) e dei fogli illustrativi (FI) nella versione più recente approvata da AIFA.

Bibliografia

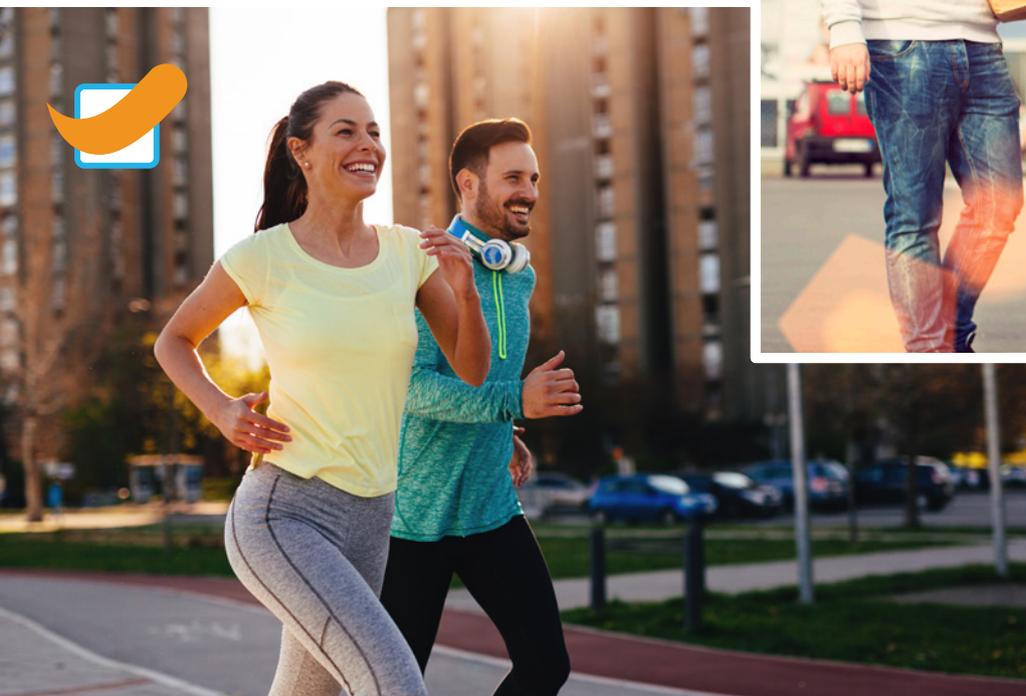
- Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015; 29: 207-220
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R. et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 2017; 38: 1849-1858
- Bove R. Women's issues in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 154-62.
- Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291
- Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790-797
- Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102360
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360
- Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 280-289.
- Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92; e1507-e1516

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

