

-----INTESTAZIONE SINGOLA STRUTTURA -----

Informazione per il paziente sul trattamento con Azatioprina nella Sclerosi Multipla

Gentile Signore/a, nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr. Le
ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco azatioprina.

Questa scheda informativa non sostituisce il colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento aggiuntivo per avere informazioni sul farmaco che le è stato proposto, per poterne parlare con il suo medico di base e con chi riterrà opportuno, per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie. In questo modo potrà decidere consapevolmente e nei tempi che riterrà opportuni se accettare la terapia e concordare con il neurologo il suo piano terapeutico.

Cosa è la Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Nella sclerosi multipla secondariamente progressiva i pazienti presentano una progressione della disabilità a prescindere dalla presenza o meno di ricadute.

I sintomi che lei manifesta dipendono da quale parte del sistema nervoso centrale viene colpita. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Prognosi. La sclerosi multipla è una patologia cronica il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della malattia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della stessa (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche di risonanza magnetica, disabilità residua, andamento della patologia nei primi anni). Ad oggi appare evidente come un'elevata attività di

malattia in termini di episodi clinici e di accumulo di lesioni all'esame di risonanza magnetica si associ ad un maggior rischio di progressione della patologia con conseguente accumulo di disabilità. La disabilità neurologica viene misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cosa è l'Azatioprina ?

L'Azatioprina è un farmaco immunosoppressivo selettivo, con attività citostatica ed è indicato nel trattamento di patologie immunomediate come il rigetto del trapianto d'organo ed autoimmuni come: - morbo di Crohn; - Lupus eritematosus sistemico; - sclerodermia; - vasculiti; - Artrite reumatoide; -Malattie infiammatorie intestinali di grado moderato-severo (malattia di Crohn, colite ulcerosa); - Lupus eritematoso sistemico; - Dermatomiosite; - Epatite cronica attiva autoimmune; Poliarterite nodosa; - Anemia emolitica autoimmune tipo caldo refrattaria; - Porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica. In Italia tale medicinale può essere prescritto e rimborsato a carico del servizio Sanitario Nazionale (SSN) ex nota 65 anche nelle "malattie autoimmuni a carattere neurologico" (vedi anche lista AIFA "farmaci di uso consolidato" redatta ex Legge 648/96). Le malattie autoimmuni a carattere neurologico includono: - sclerosi multipla; neuromielite ottica; vasculiti ANCA-associate; vasculiti isolate del SNC; - neuro-Behcet; - neuro-Sjogren; neurosarcoide; - miastenia gravis, CIDP, miositi.

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua Sclerosi Multipla?

I dati sull'impiego dell'azatioprina nella SM sono derivabili da un numero limitato di studi che comunque concordano sull'efficacia in termini di riduzione del numero di ricadute neurologiche ed del numero di nuove lesioni all'esame RM dell'encefalo. L'efficacia complessiva sembrerebbe paragonabile a quella dell'interferone beta. L'effetto sulla progressione della eventuale invalidità da SM non è stato definitivamente provato. Il trattamento è ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti.

Controindicazioni/precauzioni.

Il trattamento con Azatioprina è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità all'azatioprina, 6-mercaptopurina (metabolita dell'azatioprina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti; compromissione epatica grave e/o renale grave
- infezioni gravi;

- grave insufficienza epatica, renale o del midollo osseo;
- gravidanza, a meno che i benefici superino i rischi
- allattamento
- pancreatite
- qualsiasi vaccino vivo, in particolare i vaccini BCG, contro il vaiolo e la febbre gialla;

Quali sono i rischi legati all’Azatioprina

Circa il 15% dei pazienti trattati con l’azatioprina possono presentare effetti avversi. Il tipo, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse dipendono dal dosaggio dell’azatioprina e dalla durata della terapia, come pure dalla patologia di cui soffrono i pazienti o da terapie concomitanti

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

1. **leucopenia:** il principale effetto indesiderato dell'azatioprina è una depressione midollare dose- dipendente, generalmente reversibile che si esprime come leucopenia. Sebbene gli effetti avversi a carico dell'emopoiesi si verifichino più frequentemente all'inizio del trattamento con l'azatioprina, sono stati riportati casi, anche, in corso di terapia.
2. **Disturbi gastrointestinali:** nausea, anoressia con vomito occasionale. Pancreatite.
3. **Infezioni:** I pazienti in trattamento con azatioprina, da sola o in associazione con altri farmaci immunosoppressivi, in particolare corticosteroidi, hanno mostrato una aumentata suscettibilità ad infezioni virali, fungine e batteriche, incluse infezioni gravi o atipiche e riattivazioni dei virus varicella zoster, epatite B e altri agenti infettivi

Gli effetti indesiderati meno comuni/rari sono:

1. **Effetti sul sistema emolinfopoietico:** granulocitopenia, pancitopenia, anemia aplastica
Anemia megaloblastica, ipoplasia della serie eritroide
2. **Epatotossicità:** colestasi, colangite distruttiva, peliosi epatica, fibrosi dello spazio del Disse e iperplasia nodulare rigenerativa, si verificano nel 3-10% dei pazienti sottoposti a trapianto. L'epatotossicità si verifica in meno dell'1% dei pazienti affetti da artrite reumatoide
3. **Neoplasie:** L'immunosoppressione cronica con azatioprina può essere associata ad un rischio maggiore di alcuni tumori maligni nell'uomo, come linfomi, tumori della pelle in pazienti che sono stati sottoposti a trapianti, pazienti con malattia infiammatoria intestinale e artrite reumatoide. Il rischio di linfoma in pazienti con malattia infiammatoria intestinale sembra essere minore rispetto al rischio per i pazienti sottoposti a trapianto.

Azatioprina e gravidanza/allattamento

E' stato osservato il verificarsi della trasmissione transplacentare e transamniotica di azatioprina e dei suoi metaboliti dalla madre al feto. Pertanto l'azatioprina non deve essere somministrata a pazienti che sono in gravidanza o che probabilmente lo siano a breve senza una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In seguito all'esposizione della madre ad azatioprina, soprattutto in combinazione con corticosteroidi, sono stati riportati casi di nascite premature e di neonati sottopeso alla nascita. Si sono verificati casi di aborto spontaneo successivamente ad esposizione materna o paterna ad azatioprina. Sono state riportate leucopenia e/o trombocitopenia in una percentuale di neonati, alle cui madri era stata somministrata azatioprina nel corso della gravidanza. Durante la gravidanza si consiglia particolare cura al monitoraggio ematologico. Nel colostro e nel latte di donne in trattamento con azatioprina è stata identificata 6-mercaptopurina. Si raccomanda alle donne che ricevono azatioprina di non allattare al seno.

Esistono alternative terapeutiche?

Le terapie per il trattamento della SM a riacutizzazioni e remissioni comprendono interferone beta 1a e 1b, il glatiramer acetato, il dimetil-fumarato e la teriflunomide; per le forme di malattia che presentano un decorso più aggressivo sono indicati natalizumab, fingolimod e alemtuzumab. È inoltre possibile l'uso di mitoxantrone, ciclofosfamide e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche per forme di SM a decorso aggressivo e non responsive alle terapie specificamente approvate.

Nella Sua specifica situazione il trattamento con Azatioprina è stato proposto per l'impossibilità all'utilizzo, il rifiuto e/o l'inefficacia delle terapie specificamente approvate per il trattamento della SM, come discusso nella visita del .

Rischi in caso di rifiuto o ritardo della terapia

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. La letteratura scientifica è attualmente concorde nella dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione:

Il farmaco viene assunto per via orale, la dose iniziale è compresa tra 1 e 3 mg/kg/die . Successivamente la dose verrà ridotta a seconda delle esigenze cliniche (che possono non essere evidenti per settimane o mesi) e della tolleranza ematologica.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima dell'inizio del trattamento è necessario effettuare i seguenti esami:

- esami del sangue (emocromo con formula, tipizzazione linfocitaria, indici di funzionalità epatica e renale, screening per epatite B e infezione da HIV)
- esame urine
- Rx torace
- ECG

Monitoraggio

Se fornisce il consenso al trattamento con azatioprina, oltre ad assumere il farmaco secondo le modalità precedentemente descritte, Lei sarà sottoposto anche a visite ed esami secondo quanto indicato di seguito:

- visite ambulatoriali per monitorare l'andamento clinico e l'eventuale comparsa di eventi avversi
- esami ematochimici con prove di funzionalità epatica e renale, emocromo con formula e indici di flogosi (VES e PCR)
- da parte Sua è richiesta la collaborazione all'esecuzione dei controlli programmati con il Suo medico, oltre alla comunicazione tempestiva di ogni sintomo legato a potenziali infezioni. Qualora Lei non fosse disposta o fosse impossibilitata ad aderire al monitoraggio previsto, la terapia non potrà esser eseguita perché potenzialmente rischiosa per la sua salute.

Chi può contattare per ulteriori informazioni?

Le informazioni fornite in questa scheda informativa rappresentano le conoscenze ad oggi disponibili riguardo la terapia con azatioprina. Per ulteriori informazioni si può rivolgere al seguente personale sanitario:

Neurologo curante:

Altro personale di riferimento:

La sua adesione è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il suo consenso al trattamento in qualsiasi momento.

Allo stesso modo, il medico interromperà il trattamento se constaterà che Lei non ha tratto alcun giovamento o che sono intervenuti effetti non desiderati. In questo caso Lei sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la Sua malattia e potrà discutere le possibili alternative di trattamento con il medico.

Il sottoscritto/a _____ nato/a _____ il _____
dettagliatamente informato/a dal Dott _____ sull'opportunità di
essere sottoposto/a trattamento con azatioprina per la cura della Sclerosi Multipla, dichiara di aver
ricevuto il presente modulo informativo e che si impegna a leggere attentamente prima di firmare il
consenso informato.

Data

Firma del medico che ha informato il paziente

Data

Firma del paziente o del rappresentante legale

Data e la versione del documento

-----INTESTAZIONE SINGOLA STRUTTURA -----

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO CON IL FARMACO
AZATIOPRINA**

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto/a _____ nato /a _____ il _____
residente in _____ Via _____

in qualità di (*barrare la voce che interessa*):

1. -paziente
2. -genitore esercente la potestà genitoriale di
3. -tutore di
4. -amministratore di sostegno di

dichiara

1. di essere stato esaustivamente informato/a dal prof/dott. _____ in
modo chiaro e comprensibile, mediante colloquio e modulo informativo (che ho letto e compreso)
e di aver compreso:

- che sono affetto/a da Sclerosi Multipla;
- che per la cura della mia malattia è opportuno il trattamento con azatioprina;
- che l'azatioprina può essere utilizzata nella Sclerosi Multipla e rimborsata a carico del servizio Sanitario Nazionale (SSN) ex nota 65 in quanto "malattia autoimmune a carattere neurologico" (vedi anche lista AIFA "farmaci di uso consolidato" redatta ex Legge 648/96).
- le possibili alternative terapeutiche al trattamento proposto;
- le motivazioni che in questo momento rendono più indicato per me questo trattamento
- le indicazioni, le controindicazioni e i possibili benefici del trattamento proposto, oltre che la possibilità di mancata risposta alla terapia;
- gli eventuali rischi e le possibili complicanze;
- che il trattamento sarà eseguito dall'equipe del Centro SM di _____

- i controlli da effettuare e le indicazioni da seguire;
 - il decorso post-trattamento;
2. di aver avuto la possibilità di riflettere e fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
 3. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento;
 4. di essere stato informato dei possibili rischi legati a un ritardo o rifiuto della terapia;
 5. di essere stato informato del fatto che anche in caso di rifiuto della terapia verrò seguito e assistito;
 6. di aver compreso quanto mi è stato spiegato
 7. di impegnarmi ad adottare adeguate misure contraccettive al fine di evitare un eventuale stato di gravidanza
 8. di esser consapevole che, per il corretto espletamento della terapia e la gestione del farmaco che mi sarà prescritto, è necessario che informi il mio medico di base della diagnosi e della terapia in corso.
 9. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM

Tutto ciò premesso, in piena libertà e coscienza:

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

ad essere sottoposto/a al trattamento con azatioprina
a che _____ sia sottoposto al trattamento con azatioprina

firma del paziente/rappresentante legale
(leggibile)

data

firma del medico
(leggibile)

data

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

a che i sanitari forniscano le informazioni relative al mio/suo stato di salute a

firma del paziente/rappresentante legale
(leggibile)

data

firma del medico
(leggibile)

data

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

a che i sanitari utilizzino in forma anonima le informazioni relative al mio/suo stato di salute per fini scientifici e per pubblicazioni scientifiche.

firma del paziente/rappresentante legale
(leggibile)

data

firma del medico
(leggibile)

data

Per eventuali testimoni imparziali*

- Ho ricevuto e letto il foglio informativo e il modulo di consenso informato e ogni altra informazione scritta fornita al soggetto/rappresentante legale.
- Ho presenziato a tutte le discussioni verbali tra il neurologo del Centro SM e il soggetto/rappresentante legale.
- Apponendo la mia firma, attesto che le informazioni fornite sono state spiegate accuratamente a, e apparentemente comprese dal soggetto/rappresentante legale e che il consenso informato è stato fornito liberamente.

Nome del testimone imparziale* (se pertinente):

Firma del testimone imparziale: _____

Luogo e data _____

*Se un soggetto non è in grado di leggere, un testimone imparziale dovrà essere presente durante l'intera discussione concernente il consenso informato. Dopo aver letto e spiegato al soggetto il modulo di consenso informato (e qualsiasi altra informazione scritta) e dopo che il soggetto ha firmato e datato personalmente il modulo per il consenso scritto, il testimone deve a sua volta firmare e datare personalmente tale modulo. Firmando il modulo di consenso, il testimone conferma che le informazioni contenute nel modulo e tutte le altre informazioni scritte sono state accuratamente illustrate a, e comprese dal soggetto e che questi ha fornito liberamente il proprio consenso informato.

Luogo e data _____