



Foglio informativo e Consenso all'uso terapeutico di Dimetilfumarato (TECFIDERA®) nella SM Recidivante-Remittente.

Questa scheda informativa non rappresenta un'alternativa al colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento ulteriore per ricevere informazioni sul farmaco che le è stato proposto e discuterne, eventualmente, con il suo medico di base (o con chi riterrà opportuno). In questo modo potrà decidere consapevolmente e nei tempi che riterrà opportuni, se intraprendere o meno la cura proposta.

Cosa è la SM?

La SM (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, alcune cellule del sistema immunitario - in particolare i linfociti - reagiscono erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione e perdita di mielina. Quando la malattia determina la comparsa acuta di sintomi, si parla indifferentemente di "attacco", "riacutizzazione", "ricaduta" o "recidiva". Nella SM Recidivante-Remittente (SM-RR), i pazienti manifestano - con frequenza e gravità molto variabili - recidive di malattia, seguite da periodi di miglioramento e stabilità. Le recidive, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia, sono in genere seguite da recupero completo; con il passare degli anni, però, le recidive lasciano più facilmente degli esiti (recupero parziale/incompleto) e la malattia tende a virare verso un decorso progressivo (passaggio dalla forma SM-RR a quella SM Secondariamente-Progressiva [SM-SP]), con peggioramenti clinici - per lo più irreversibili - indipendenti dalle recidive.

Prognosi. La SM è una patologia cronica, il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità, con conseguente riduzione della qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. A causa della sua estrema variabilità, non è possibile prevedere il decorso della SM in un paziente, al momento dell'esordio. Nondimeno, alcuni fattori demografici, clinici e strumentali (es.: età di esordio, sesso, frequenza e caratteristiche cliniche delle prime recidive, andamento della patologia nei primi anni e localizzazione/caratteristiche delle lesioni visibili in risonanza magnetica [RM]) possono aiutare a predire, seppur con una certa approssimazione, l'andamento della malattia. In genere, i pazienti con elevata attività di malattia - in termini di numero/frequenza di recidive e accumulo di nuove lesioni alla RM - sono quelli a maggior rischio di progressione e accumulo di disabilità (misurata, per lo più, con l'Expanded Disability Status Scale [EDSS])

Cosa è?

Il Dimetilfumarato è un farmaco anti-infiammatorio/immunomodulante, il cui meccanismo d'azione preciso non è ancora del tutto noto.

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che questa molecola sia in grado di indurre - attraverso l'attivazione di una specifica via metabolica - meccanismi di difesa innati contro l'infiammazione e lo stress ossidativo, elementi costitutivi dei processi patologici associati alla SM.

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua SM?

Il Dimetilfumarato è indicato - quale farmaco prima linea - per il trattamento di pazienti adulti con SM-RR.

In base ai dati disponibili provenienti dalle sperimentazioni cliniche e dalla pratica clinica, i benefici attesi dalla terapia con Dimetilfumarato sono i seguenti:

- Riduzione del numero di recidive annuali.
- Riduzione del numero di nuove lesioni visibili in RM.
Tali benefici sono variabili da soggetto a soggetto e, pertanto, non sono certi: l'efficacia del farmaco potrebbe variare in base a fattori legati alla sua malattia o ad una risposta non ottimale del suo organismo. I motivi di una possibile risposta parziale o assente non sono noti e non sono prevedibili all'inizio del trattamento.

Controindicazioni e precauzioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (si veda l'elenco nel foglietto informativo del farmaco).

- Compromissione renale ed epatica grave. Il **Dimetilfumarato** non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti.
- Grave patologia gastrointestinale attiva. Il Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti affetti da grave patologia gastrointestinale attiva ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti.
- Le vaccinazioni durante il trattamento con il Dimetilfumarato non sono state valutate. Non è noto se il trattamento con il Dimetilfumarato possa ridurre l'efficacia di alcuni vaccini. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con il Dimetilfumarato a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.
- Popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di Tecfidera nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste un utilizzo rilevante di Tecfidera nei bambini di età inferiore ai 10 anni nella sclerosi multipla.
- Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine. Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, il Dimetilfumarato può causare effetti indesiderati.

Effetti collaterali più comuni

Disturbi gastrointestinali (molto comuni/comuni; frequenza 1/10-1/100): comprendono

diarrea, dolori addominali, nausea, vomito, dispepsia. Questi sintomi, per lo più di entità lieve- moderata, si presentano più frequentemente nelle prime settimane di terapia, tendendo poi ad attenuarsi/scompare dopo il primo mese di cura; nelle sperimentazioni cliniche solo il 4% dei soggetti ha sospeso il trattamento a causa di una dei suddetti disturbi. Per ridurre il rischio di disturbi gastrointestinali associati all'assunzione del Dimetilfumarato, le capsule devono essere assunte a stomaco pieno. Se i disturbi gastrointestinali sono intensi e/o persistono (pur assumendo le capsule a stomaco pieno), è necessario consultare il neurologo curante, che potrà eventualmente consigliare una terapia farmacologica (con gastroprotettori, procinetici, etc.) o la sospensione della terapia con il Dimetilfumarato.

- **Rossore/Vampate di calore (il cosiddetto *flushing*) (molto comuni/comuni; frequenza 1/10- 1/100):** questo disturbo - talvolta associato anche a prurito/bruciore/eritema/eruzione cutanea - insorge con l'inizio della terapia ed è più frequente durante il primo mese di cura, anche se può continuare a verificarsi in modo intermittente durante il prosieguo della terapia. Nelle sperimentazioni cliniche solo il 3% dei soggetti ha sospeso il trattamento a causa di questo sintomo.
- **Alterazioni funzionalità epatica (comuni; frequenza 1/100 ca.):** il Dimetilfumarato può causare alterazioni della funzionalità epatica ed in particolare un rialzo delle transaminasi, che raramente supera di 3 volte i valori massimi del range di normalità; in meno dell'1% dei casi i pazienti hanno sospeso la terapia per rialzo delle transaminasi.
- **Alterazioni funzionalità renale (comuni; frequenza 1/100 ca.):** negli studi controllati verso placebo, l'incidenza della proteinuria è risultata superiore nei pazienti in terapia con il Dimetilfumarato; queste alterazioni non sono risultate progressive; non sono stati segnalati casi di insufficienza renale grave; per il resto, gli eventi avversi renali ed urinari sono risultati sovrapponibili, per incidenza, tra pazienti trattati con il Dimetilfumarato e placebo.
- **Alterazioni ematologiche (comuni; frequenza 1/100 ca.):** negli studi controllati verso placebo, le conte linfocitarie medie - nei pazienti trattati con il Dimetilfumarato - sono diminuite (ca. 30%) nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate; le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste comunque entro i limiti normali. Conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 6% dei pazienti trattati con Tecfidera; una conta linfocitaria $<0,2 \times 10^9/l$ è stata osservata in un solo paziente trattato con il Dimetilfumarato.
- **Altre anomalie di laboratorio (molto comuni/comuni; frequenza 1/10-1/100):** negli studi controllati verso placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine è risultata superiore nei pazienti in trattamento verso quelli in placebo. Altre alterazioni di laboratorio possono essere presenti (es. Vit.D e paratormone) in corso di terapia con il Dimetilfumarato, ma non hanno rilevanza clinica.

Effetti collaterali meno frequenti:

Ipersensibilità al farmaco (non comune; frequenza 1/1000 ca.): negli studi controllati verso

placebo, 3 pazienti su un totale di 2560 trattati con il Dimetilfumarato hanno manifestato reazioni anafilattoidi o rossore di severa entità tali da richiedere l'ospedalizzazione (senza pericolo per la vita).

- **Infezioni:** l'incidenza di infezioni (58% rispetto a 60%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con placebo o con il Dimetilfumarato. Non è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni e di infezioni gravi nei pazienti con conte linfocitarie $<0,8 \times 10^9/l$ o $<0,5 \times 10^9/l$.
- **Rischio PML**
- - La PML è una rara ma grave infezione opportunistica del Sistema Nervoso Centrale, causata dal virus di John-Cunningham (JCV), che può comportare una grave disabilità e, talvolta, rivelarsi fatale; è probabilmente causata dalla concomitanza di: alterazione/indebolimento del sistema immunitario, predisposizione genetica e fattori ambientali.
- - Ad oggi sono stati descritti solo 4 casi di pazienti affetti da PML in corso di trattamento con il Dimetilfumarato per la SM, a fronte di oltre 150.000 pazienti esposti al farmaco in tutto il mondo. In 3 casi su 4, la PML si è manifestata in presenza di una linfocitopenia significativa (<500 cellule/millilitro) e prolungata.
- - Ne consegue che, per mitigare il rischio della PML:

1) prima di iniziare il trattamento con il medicinale: a) dovrà sottoporsi ad un emocromo completo (linfociti compresi); b) dovrà eseguire una RM basale (possibilmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento), da usare come riferimento; c) le verranno spiegati - in merito al rischio di PML - i possibili sintomi da riconoscere e le azioni da intraprendere qualora insorga uno qualsiasi di questi sintomi.

2) dopo l'inizio del trattamento con il Dimetilfumarato sarà necessario monitorare ogni 3 mesi l'emocromo completo, linfociti compresi; verrà raccomandata l'interruzione del medicinale se la conta linfocitaria sarà $<500/mL$, per più di 6 mesi (ovvero linfopenia severa e prolungata). Qualora il trattamento venga interrotto a causa di una linfopenia, il monitoraggio dell'emocromo (e dei linfociti) verrà continuato fino a che i valori linfocitari rientreranno nella normalità. Qualora, invece, il trattamento venga proseguito in pazienti con linfopenia severa e prolungata, il livello di vigilanza per l'eventuale insorgenza di PML verrà innalzato, ridiscutendo il rischio di PML, ricordando i primi sintomi clinici da riconoscere e verificando la presenza di segni e/o sintomi compatibili con una PML. Visto che la PML si può manifestare con caratteristiche simili a quelle della SM, sarà importante ripetere - con maggiore frequenza - esami RM, nell'ambito di un aumento del livello di vigilanza relativa alla PML, in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali.

- **Rischio di cancro:** negli studi clinici, non c'è evidenza che il Dimetilfumarato possa causare il cancro.
- **Rischi ignoti:** come per qualsiasi altro farmaco, esiste il rischio di effetti collaterali rari o non ancora noti. La invitiamo a riferire al suo medico qualunque effetto collaterale

manifesti. Lo staff medico del Suo Centro SM la informerà qualora emergessero nuove informazioni relative al Dimetilfumarato che potrebbero influire sulla Sua volontà di continuare la terapia.

Dimetilfumarato **Fertilità, Gravidanza e Allattamento:**

Fertilità. Non sono disponibili dati sugli effetti del Dimetilfumarato sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici non suggeriscono che il farmaco determini una riduzione della fertilità.

Gravidanza. Sono disponibili solo dati limitati sull'uso del Dimetilfumarato nelle donne in gravidanza, per cui è importante non iniziare una gravidanza durante il trattamento con il Dimetilfumarato (o per almeno 15 giorni dopo l'ultima assunzione del farmaco). Se una donna è in età fertile, è opportuno che utilizzi metodi contraccettivi efficaci. Se durante l'assunzione farmaco si pensa di essere incinta, bisogna subito comunicare la cosa al proprio medico e interrompere immediatamente la terapia con il Dimetilfumarato.

Allattamento. Non è noto se il principio attivo di Dimetilfumarato passi nel latte materno, quindi - a scopo precauzionale - il farmaco non deve essere assunto durante l'allattamento.

Esistono alternative terapeutiche?

Le altre terapie di prima linea per il trattamento della SM-RR sono: l'Interferone- β -1a (Avonex[®], Rebif[®]), l'Interferone- β -1b (Betaferon[®], Extavia[®]), il Glatiramer acetato (Copaxone[®]) e la Teriflunomide (Aubagio[®]).

Nelle forme di SM-RR non responsive ai farmaci di prima linea o ad elevata attività di malattia, è indicato il trattamento con uno dei seguenti farmaci di seconda linea: Natalizumab (Tysabri[®]), Alemtuzumab (Lemtrada[®]), Fingolimod (Gilenya[®]).

Per le forme di SM-SP (soprattutto se con recidive) vi è indicazione al trattamento con Interferone- β -1b (Betaferon/Extavia[®]) o Mitoxantrone.

Altri approcci terapeutici - utilizzati sempre meno di frequente - comprendono 1) farmaci immunosoppressori ad ampio spettro e poco selettivi (Mitoxantrone, Ciclofosfamide e Azatioprina) e 2) il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (gravato da una lunga degenza e da una mortalità del 2-3%), utilizzato soprattutto nei casi di malattia a rapida evoluzione e refrattaria alle terapie farmacologiche sopraelencate.

Rischi in caso di rifiuto, ritardo o scarsa aderenza al trattamento proposto

In tutti e tre i casi, l'assenza/riduzione dell'effetto preventivo del farmaco determinerà un maggiore rischio di recidive (con possibile disabilità residua) e di nuove lesioni alla RM.

Interruzione del trattamento

L'assunzione del Dimetilfumarato - come per tutti i farmaci - è volontaria, quindi Lei potrà interrompere/sospendere il trattamento in qualunque momento, senza fornire spiegazioni e senza che ciò influenzi l'accesso alle cure mediche successive. Prima di farlo, comunque, sarebbe à sempre bene discuterne con il suo neurologo curante del Centro SM. Allo stesso modo, il medico potrà decidere di interrompere il trattamento se costaterà che:

- il farmaco non è utilizzato secondo la prescrizione;
- non è possibile verificare benefici e sicurezza del farmaco attraverso visite/esami periodici;
- lei non trae alcun giovamento clinicamente rilevabile dal farmaco nell'intervallo di tempo

in cui ci si attende un effetto del farmaco.

- sono intervenuti effetti indesiderati ritenuti clinicamente intollerabili o rischiosi.

In cosa consiste il trattamento

Modalità di somministrazione:

Il farmaco va assunto seguendo le istruzioni riportate di seguito. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o il foglietto informativo che trova all'interno della confezione del farmaco.

Il Dimetilfumarato è disponibile per la somministrazione orale in capsule rigide gastroresistenti da 120 mg e 240 mg.

Dosi: dose iniziale: 120 mg due volte al giorno, mattina e sera, per i primi 7 giorni, poi potrà iniziare la **dose regolare:** 240 mg x 2/die (sempre mattina e sera).

Ingerire ogni capsula intera con un pò d'acqua. Le capsule non devono essere divise, disciolte, succhiate o masticate, perché questo potrebbe aumentare alcuni effetti indesiderati.

Si consiglia di assumere il Dimetilfumarato sempre con il cibo (a stomaco pieno), perché questo può aiutare a ridurre alcuni effetti indesiderati più comuni.

Se si dimentica di prendere il Dimetilfumarato o si salta una dose. Non assumere una dose doppia per compensare la dose saltata. Si può recuperare la dose saltata, avendo cura di distanziarla almeno 4 ore da un'altra dose, altrimenti attenda fino alla dose programmata successiva. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

E' estremamente importante che il farmaco venga assunto regolarmente (aderenza ottimale al trattamento), al fine di sfruttare appieno tutti gli effetti benefici della terapia sulla malattia.

Conservazione. Il farmaco non va esposto a temperature superiori ai 30° e il blister va tenuto nella scatola, per non esporre il medicinale alla luce.

Esami di laboratorio da effettuare prima e durante la terapia

Il Dimetilfumarato può diminuire la conta linfocitaria (vedi sopra). Prima di iniziare il trattamento con il Dimetilfumarato deve essere eseguita con conta ematica completa recente (cioè entro i 6 mesi). Si raccomanda inoltre di effettuare una valutazione della conta ematica completa ogni 3 mesi (salvo diversa indicazione medica).

L'utilizzo del Dimetilfumarato è stato associato ad alterazioni delle analisi di laboratorio relative alla funzionalità renale ed epatica (le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note). Valutazioni della funzionalità renale (ad es. creatinina, urea e analisi delle urine) ed epatica (ad es. ALT e AST) sono raccomandati prima dell'inizio della terapia e successivamente ogni 3-6 (salvo diversa indicazione medica).

Interazioni e condizioni particolari

Altri medicinali e DIMETILFUMARATO

Terapie antineoplastiche o immunosoppressive: il Dimetilfumarato non è stato studiato in associazione con questi farmaci ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante.

- **Corticosteroidi per via endovenosa, per brevi cicli** (es. per il trattamento delle recidive): negli studi clinici, questa associazione non ha determinato un aumento clinicamente rilevante del rischio di infezioni.

Vaccinazioni: l'efficacia delle vaccinazioni durante il trattamento con il Dimetilfumarato non è stata valutata, quindi non è noto se il trattamento con questo farmaco possa ridurre l'efficacia di alcuni vaccini. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con il Dimetilfumarato a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

- **Altri derivati dell'acido fumarico (topici o sistemici):** durante il trattamento con il Dimetilfumarato, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di questi derivati.
- **Medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con SM (interferone beta-1a e il glatiramer acetato, somministrati per via parenterale):** nessuna interazione, almeno a livello farmacocinetico.
- **Acido acetilsalicilico:** in uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima del Dimetilfumarato, nel corso di 4 giorni di somministrazione, non ha modificato il profilo farmacocinetico del Dimetilfumarato e ha ridotto l'insorgenza e la gravità del rossore (*flushing*). Tuttavia, l'uso a lungo termine dell'acido acetilsalicilico non è raccomandato per il trattamento del rossore. I rischi potenziali associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere presi in considerazione prima della somministrazione concomitante con il Dimetilfumarato.
- **Medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, FANS o litio):** l'utilizzo concomitante del Dimetilfumarato con questi farmaci può aumentare il rischio di reazioni avverse renali (ad es. proteinuria).
- **Alcol:** il consumo di quantità moderate di alcol non ha modificato l'esposizione al Dimetilfumarato e non è stato associato a un aumento delle reazioni avverse. Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) può provocare un aumento dei tassi di dissoluzione del Dimetilfumarato e può, quindi, accrescere la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.
- **Contraccettivi orali:** gli studi in vitro non hanno dimostrato un'interazione tra il Dimetilfumarato e i contraccettivi orali. Non sono stati effettuati studi in vivo sull'interazione con i contraccettivi orali. Anche se non è attesa un'interazione, devono essere prese in considerazione misure contraccettive non-ormonali con il Dimetilfumarato.
- **Interazioni con farmaci metabolizzati a livello di un particolare enzima epatico (citocromo P450, CYP):** il Dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato senza il coinvolgimento di questo sistema, quindi non sono attese interazioni significative con farmaci metabolizzati a tale livello.