

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

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Teriflunomide (Aubagio) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente

Gentile Signore, gentile Signora,
nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr. _____ Le ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco **TERIFLUNOMIDE**.

Questa scheda informativa non rappresenta un'alternativa al colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento ulteriore 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 ricidive 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 Teriflunomide?

La TERIFLUNOMIDE è un farmaco ad azione immunosoppressiva che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi necessario per la sintesi della pirimidina con conseguente riduzione della proliferazione cellulare.

La TERIFLUNOMIDE è indicata per il trattamento delle forme di sclerosi multipla recidivanti remittenti.

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

In base ai dati ottenuti dalle sperimentazioni e dalla lunga esperienza clinica, si possono prevedere i seguenti benefici:

- Riduzione del numero di ricadute annuali nei pazienti affetti SM recidivante remittente, a prescindere dalla gravità delle ricadute.
- Riduzione del numero di lesioni acute messe in evidenza dalla Risonanza Magnetica.
- Riduzione della gravità delle ricadute.

Tale beneficio non è certo: 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 questa risposta parziale o assenza di risposta non sono conosciuti e la risposta alla terapia è imprevedibile all'inizio del trattamento.

Ci sono delle controindicazioni e/o precauzioni all'uso di Teriflunomide?

Il trattamento con TERIFLUNOMIDE è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità a TERIFLUNOMIDE
- compromissione epatica grave e/o renale grave sottoposti a dialisi

-immunodeficienza grave, con funzionalità del midollo osseo compromessa in modo significativo o con forme significative di anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia; nei pazienti con ipoproteinemia grave;

-infezione in atto fino a risoluzione

La TERIFLUNOMIDE è controindicata in stato di gravidanza in atto e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento se le concentrazioni plasmatiche di TERIFLUNOMIDE sono superiori a 0,02 mg/l (effetti teratogeni sul feto).

Poiché le compresse di TERIFLUNOMIDE contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio non dovrebbero assumere questo medicinale.

L'azione del farmaco limita la risposta immunitaria, pertanto durante la terapia con TERIFLUNOMIDE è opportuno evitare le vaccinazione con vaccini vivi.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Gli eventi avversi secondari al trattamento con TERIFLUNOMIDE tendono ad attenuarsi con il proseguire del trattamento. Tali eventi sono inoltre generalmente reversibili alla sospensione del trattamento. Essi sono rappresentati da:

Effetti collaterali più comuni:

- **Disturbi gastrointestinali.** Comprendono diarrea e nausea. Tali sintomi non hanno determinato nel corso degli studi clinici necessità di sospensione del trattamento. Tuttavia, nel caso in cui tale sintomatologia infici in maniera importante la qualità di vita del paziente, è possibile sospendere la terapia con TERIFLUNOMIDE.
- **Alopecia ed assottigliamento dei capelli.** Tale sintomatologia è stata riportata nel 10-15% dei pazienti trattati ed è generalmente transitoria; tende infatti a scomparire dopo i primi mesi di trattamento.
- **Tossicità epatica.** La TERIFLUNOMIDE può alterare la funzionalità epatica determinando un aumento dei valori di markers GOT e GPT ma anche di gamma-GT, della fosfatasi alcalina e della bilirubina. I valori di funzionalità epatica si mantengono generalmente inferiori a 3 volte la norma, tuttavia nel caso in cui si rilevino valori più elevati è indicata la sospensione del trattamento. I valori solitamente si normalizzano alla conclusione del trattamento.

- **Infezioni virali, batteriche e fungine.** Le infezioni coinvolgono prevalentemente il tratto respiratorio superiore e le vie urinarie. Anche l'influenza e l'herpes labialis sono stati riportati frequentemente.
- **Disordini neurologici.** I pazienti possono sviluppare disturbi della sensibilità in corso di trattamento con TERIFLUNOMIDE.

Effetti collaterali meno frequenti:

- **Disordini vascolari.** Meno del 10% dei pazienti hanno sviluppato ipertensione arteriosa. L'aumento della pressione arteriosa può essere trattato in modo adeguato tramite terapia farmacologica.
- **Disturbi gastrointestinali.** Calo ponderale, vomito, diarrea e mal di denti sono stati riportati in corso di trattamento con TERIFLUNOMIDE (1-10%). Il rialzo asintomatico degli indici di funzionalità pancreaticca si è osservato in < 1% dei casi. La pancreatite è segnalata come effetto collaterale molto raro.
- **Riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo.** Il meccanismo di azione di TERIFLUNOMIDE può causare una riduzione delle cellule presenti nel sangue periferico. La diminuzione dei globuli bianchi (neutropenia e linfopenia) è il fenomeno che si osserva più frequentemente. E' stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media inferiore al 15% rispetto ai livelli basali. Tale condizione può favorire l'insorgenza di infezioni secondarie, prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio e delle vie urinarie. Diminuzione dei globuli rossi (anemia), caratterizzata da una sintomatologia associata a sensazione di spossatezza fisica, pallore cutaneo, cefalea, sensazione di affanno, e del numero delle piastrine (piastrinopenia), con conseguente comparsa di ecchimosi ed emorragie, si sviluppano meno frequentemente. In caso di gravi reazioni ematologiche, compresa la pancitopenia, il trattamento con TERIFLUNOMIDE e con qualsiasi terapia mielosoppressiva concomitante deve essere interrotto.
- **Reazioni allergiche (1-10%).** La TERIFLUNOMIDE, come qualsiasi altro farmaco, può provocare reazioni allergiche. Tali reazioni possono presentarsi come sindrome lupus-like, rash cutaneo, mialgia/artralgia, infiltrati eosinofili polmonari. In generale, sono state riportate reazioni allergiche lievi.

- **Disordini cutanei.** Nell'1-10% dei casi i pazienti hanno sviluppato acne. Nel corso degli studi clinici non sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi con TERIFLUNOMIDE. Nei pazienti trattati con il composto di origine leflunomide sono stati segnalati casi molto rari di sindrome di gravi reazioni cutanee quali sindrome di Stevens Johnson o di necrolisi tossica epidermica epidermica e di Reazione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). In caso di stomatite ulcerosa, la somministrazione di teriflunomide deve essere interrotta.
- **Infezioni virali, batteriche e fungine.** Meno del 10% dei pazienti hanno presentato, nel corso del trattamento, gastroenteriti virali, infezioni erpetiche e dermatofitosi del piede. Negli studi clinici condotti si sono verificati, inoltre, casi isolati di infezioni severe a carico delle vie respiratorie o del tratto urinario. Nei casi in cui il paziente sviluppi un'infezione grave, si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento e l'applicazione del protocollo di eliminazione rapida del farmaco.
- **Disordini neurologici.** Nell'1-10% dei casi i pazienti hanno sviluppato mono-polineuropatie periferiche (ad esempio sciatalgia e sindrome del tunnel carpale) e/o nevralgie. Se la neuropatia è confermata da indagine diagnostiche è necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di TERIFLUNOMIDE. Tuttavia si è osservata un'ampia variabilità del risultato finale, ad esempio in alcuni pazienti la neuropatia periferica si è risolta mentre in altri si sono registrati sintomi persistenti.
- **Disturbi psichiatrici.** In corso di terapia con TERIFLUNOMIDE sono state riportate manifestazioni ansiose.
- **Patologie del tessuto muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo.** L'1-10% dei pazienti hanno presentato dolore muscolo-scheletrico e mialgie in corso di trattamento.
- **Disordini respiratori.** Nel corso degli studi clinici non sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale, una malattia potenzialmente fatale. I sintomi polmonari, quali tosse persistente e difficoltà respiratoria, possono essere motivo di interruzione della terapia e di ulteriori esami diagnostici, se necessario.
- **Patologie dell'apparato urinario e/o riproduttivo.** L'1-10% dei pazienti hanno presentato pollachiuria e/o menorragia in corso di trattamento.
- **Neoplasie.** Il rischio di sviluppare neoplasie per i pazienti che si sottopongono o che sono stati sottoposti alla terapia con TERIFLUNOMIDE non sembra essere aumentato. (Il rischio

di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, può essere aumentato con l'uso concomitante o con l'associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema immunitario).

- **Nel caso in cui il paziente sviluppi effetti avversi severi è indicata la sospensione del trattamento.** TERIFLUNOMIDE viene eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi (ma fino a 2 anni a seconda del metabolismo individuale) affinché vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/l. È possibile e consigliato pertanto utilizzare una procedura di eliminazione accelerata in qualsiasi momento dopo l'interruzione della somministrazione di TERIFLUNOMIDE tramite: colestiramina 8 mg per 3/die per 11 giorni (o, in caso di intolleranza al farmaco, colestiramina 4 mg per 3/die per 11 giorni) oppure carbone attivo 50 mg ogni 12 ore per 11 giorni. Al fine di confermare la completa eliminazione del farmaco è necessario procedere al dosaggio plasmatico della TERIFLUNOMIDE; la concentrazione plasmatica si considera sicura per valori inferiori a 0,02 mg/l.

TERIFLUNOMIDE fertilità, gravidanza e allattamento

Non è stato dimostrato un effetto negativo di Teriflunomide sulla fertilità maschile o femminile.

Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che l'assunzione di TERIFLUNOMIDE può determinare anomalie fetali di vario grado.

Prima dell'inizio della terapia è quindi necessario escludere lo stato di gravidanza, durante la quale il trattamento è controindicato per il rischio potenziale di anomalie fetali. Firmando l'informativa, la paziente dichiara di utilizzare adeguati metodi contraccettivi, durante tutto il trattamento e minimo sino a 24 mesi dopo la sua sospensione. In tale ottica, va segnalato che Teriflunomide può ridurre l'efficacia degli anticoncezionali orali, sia per un meccanismo di interazione diretta con gli anticoncezionali, sia per un eventuale ridotto assorbimento degli stessi, causa alterazioni gastrointestinali.

Qualora la paziente decida di intraprendere una gravidanza è necessario attendere 2 anni dalla sospensione del trattamento oppure effettuare il protocollo di eliminazione rapida del farmaco tramite colestiramina o carbone attivo.

Al termine del trattamento la paziente deve essere sottoposta a dosaggio della TERIFLUNOMIDE plasmatica. Prima di intraprendere la gravidanza è necessario che due dosaggi consecutivi, effettuati ad almeno 14 giorni di distanza, dimostrino che la concentrazione plasmatica del farmaco sia inferiore a 0,02 mg/l.

Il rischio di tossicità embrio-fetale se il farmaco è assunto dal maschio è considerato basso.

Esistono alternative terapeutiche?

Le principali terapie per il trattamento della sclerosi multipla nella forma recidivante-remittente comprendono: l'interferon- β 1a, l'interferon- β 1b, il glatiramer acetato ed il dimetil-fumarato. Nelle forme di SM che mostrino una significativa attività di malattia è indicato il trattamento con Fingolimod con gli anticorpi monoclonali Natalizumab o Alemtuzumab. Per le forme secondariamente progressive con riacutizzazioni vi è indicazione al trattamento con Interferon- β 1b. Il. Altri approcci terapeutici utilizzati, seppure meno frequentemente, comprendono il Mitoxantrone (forme ad elevata attività di malattia e forme progressive), la Ciclofosfamida ed il trapianto di cellule ematopoietiche.

Rischi nel rifiuto o nel ritardo la terapia. In caso di rifiuto o di ritardo nell'inizio della terapia il rischio è secondario all'assenza dell'effetto preventivo del farmaco sulla possibilità di sviluppo di nuove ricadute cliniche di malattia (e sulla conseguente possibile progressione della disabilità ad esse legata) e di nuove lesioni demielinizzanti evidenti alla risonanza magnetica dell'encefalo e del midollo.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con TERIFLUNOMIDE ha una lunga durata (anni). La sua adesione è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il suo consenso in qualsiasi momento.

Allo stesso modo, il medico interromperà il trattamento se costaterà che:

- il farmaco non è utilizzato secondo la prescrizione.
- non è possibile verificare la sicurezza della prescrizione e il beneficio della somministrazione attraverso visite ed esami di controllo periodici.
- Lei non trae giovamento clinicamente rilevabile dal farmaco nell'intervallo di tempo in cui ci si attende un effetto del farmaco.
- sono intervenuti effetti non desiderati ritenuti clinicamente intollerabili o per Lei rischiosi.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione.

La terapia con TERIFLUNOMIDE viene assunta per via orale. La dose raccomandata di TERIFLUNOMIDE è di 1 compressa da 14 mg una volta al giorno. La compressa viene assunta intera, con un pò d'acqua, con o senza cibo.

Il paziente solitamente non necessita di ricovero e può assumere il farmaco al domicilio.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima dell'inizio del trattamento è necessario sottoporre il paziente ad esami del sangue (dosaggio di globuli rossi, globuli bianchi e delle piastrine, formula leucocitaria, dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatico e renale), monitoraggio della pressione arteriosa e test per infezione da TBC (es. test cutaneo e/o quantiferon-gamma). E' inoltre consigliato lo screening per epatite ed infezione da HIV.

Monitoraggio

Nei 6 mesi successivi all'inizio della terapia è necessario effettuare regolari esami del sangue di controllo (dosaggio di globuli rossi, globuli bianchi e delle piastrine, formula leucocitaria, dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatico e renale) e monitoraggio regolare della pressione arteriosa. In particolare, nei primi 6 mesi le determinazioni della funzionalità epatica e biliare vanno effettuate ogni 15 giorni. Successivamente la frequenza di esecuzione di tali esami può essere effettuata ogni 8 settimane e comunque se indicato da segni e sintomi clinici quali episodi inesplicabili di nausea, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia o colorazione gialla di cute e mucose (ittero) e/o urine scure. In caso di alterazioni degli esami ematici (es. aumento delle GPT tra 2 e 3 volte il valore superiore di normalità), il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente.

Chi può contattare per ulteriori informazioni?

Le informazioni fornite in questa scheda informativa rappresentano le conoscenze attuali nel campo. Qualora divengano disponibili nuovi dati che possano influenzare la Sua volontà di continuare ad assumere la terapia con Teriflunomide, sarà tempestivamente informata/o.

Per ulteriori informazioni e comunicazioni sarà a disposizione il seguente personale sanitario:

Neurologo curante _____

Altro personale sanitario di riferimento _____

Firma e timbro del medico che ha informato il paziente

Firma leggibile _____

Firma del paziente o del rappresentante legale

Firma leggibile _____

Luogo e data, _____

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO
AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO
CON TERIFLUNOMIDE**

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO CON TERIFUNOMIDE NELLA
SCLEROSI MULTIPLA**

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ___/___/___ a
_____, residente in _____, Via _____, in
qualità di:

paziente

genitore esercente la potestà genitoriale di _____

tutore

amministratore di sostegno di _____

DICHIARO

1. di essere stato/a 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/è affetto/a da **Sclerosi Multipla**

- che per la cura di tale patologia è indicato il trattamento con il farmaco **TERIFUNOMIDE**

- 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 ricevuto la “Scheda di allerta per il paziente” e la “Guida del paziente”.
3. di aver avuto la possibilità di riflettere e fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
4. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento;
5. di essere stato informato dei possibili rischi legati a un ritardo o rifiuto della terapia;
6. di essere stato informato del fatto che anche in caso di rifiuto della terapia verrò seguito e assistito;
7. di aver compreso quanto mi è stato spiegato
8. di impegnarmi ad adottare adeguate misure contraccettive al fine di evitare un eventuale stato di gravidanza
9. di impegnarmi a praticare i controlli clinici e gli esami strumentali (esami ematochimici e delle urine, RM di controllo etc.) come da indicazione del medico.
10. 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.
11. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

ACCONSENTO

NONACCONSENTO

ad essere sottoposto/a a trattamento con **TERIFUNOMIDE**

a che _____ sia sottoposto a trattamento con **TERIFUNOMIDE**

firma del paziente/rappresentante legale
(leggibile)

data

firma del medico

data

(leggibile)

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

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

firma del paziente/rappresentante legale _____ *data* _____
(leggibile)

firma del medico _____ *data* _____
(leggibile)

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

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

firma del paziente/rappresentante legale _____ *data* _____
(leggibile)

firma del medico _____ *data* _____
(leggibile)

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 relativa al 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 _____