

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Siponimod (Mayzent) nella Sclerosi Multipla secondariamente progressiva

Gentile Signore/a, nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr. _____ Le ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco **Siponimod (Mayzent)**.

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 le fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. La **forma secondariamente progressiva** di malattia è invece caratterizzata da un'evoluzione dei deficit neurologici nel tempo, associata o meno alla presenza di "recidive" e/o nuove lesioni/lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica. 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 SM 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 Siponimod (Mayzent)?

Siponimod è un farmaco orale utilizzato per il trattamento della SM secondariamente progressiva. Il farmaco regola il numero e la funzione dei linfociti, al fine di limitare gli attacchi da parte del sistema immune al sistema nervoso centrale e quindi cercare di prevenire la disabilità.

Siponimod agisce sui linfociti (cellule che giocano un ruolo importante nel processo d'infiammazione associato alla SM) facendo in modo che una parte di queste cellule rimanga confinata nei linfonodi e non raggiunga il sistema nervoso centrale. Siponimod è un farmaco con potenziali effetti immunosoppressivi e potrebbe, pertanto, essere causa di una risposta immunitaria meno efficace nei confronti delle infezioni.

L'uso del Siponimod è indicato nel trattamento di soggetti adulti con SM secondariamente progressiva con malattia attiva, evidenziata da recidive, e/o da attività infiammatoria rilevata alla risonanza magnetica. Si ipotizza che oltre ad un effetto sul sistema immunitario, Siponimod possa anche modulare meccanismi cellulari alla base della progressione di disabilità all'interno del sistema nervoso.

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

Le proponiamo il trattamento con Siponimod perché Lei rientra nei criteri di prescrizione del farmaco previsti da AIFA (ovvero in quelle categorie di pazienti in cui è prevedibile un miglior rapporto rischi/benefici del farmaco stesso).

Siponimod “non guarisce” dalla SM ma può rallentare e/o arrestare la progressione della malattia.

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

Le principali controindicazioni alla terapia con Siponimod sono le seguenti:

- allergia al Siponimod o agli eccipienti;
- sindrome da immunodeficienza;
- storia di pregresse infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva o la meningite criptococcica;
- diagnosi di tumore maligno in fase attiva;
- grave compromissione della funzionalità del fegato (Child-Pugh classe C);

- recenti malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, in particolare occorrenza, negli ultimi 6 mesi, di un infarto del miocardio, di un'angina pectoris instabile, di un ictus/attacco ischemico transitorio, di un'insufficienza cardiaca scompensata che necessita o ha necessitato di ricovero in ambiente ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA);
- storia di blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II, blocco atrio-ventricolare di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
- presenza di un genotipo CYP2C9*3 in omozigosi (CYP2C9*3*3) che è responsabile di uno smaltimento inefficace del farmaco e può facilitare effetti tossici dello stesso;
- gravidanza per i possibili gravi rischi per il feto;
- allattamento.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Gli eventi avversi più comuni in corso di terapia con Siponimod, sinora riscontrati, sono elencati di seguito. Qualora il paziente manifestasse qualsiasi nuovo segno o sintomo (in particolare se indicativo di una di queste condizioni) dovrà immediatamente informare il medico curante.

Infezioni

Dati gli effetti del farmaco sul sistema immunitario è possibile una maggiore suscettibilità alle infezioni. Con l'utilizzo di Siponimod sono stati descritti casi di infezione lieve da herpes zoster virus. È stato riportato un caso di meningite criptococcica in corso di terapia con Siponimod e sono stati segnalati casi simili per un altro modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato analogo del Siponimod (Fingolimod). Non sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) per Siponimod nel programma di sviluppo; tuttavia, sono stati segnalati casi per un altro modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (Fingolimod), utilizzato da più tempo per il trattamento della SM. Sono stati riportati casi di infezione erpetica virale (incluso un caso di riattivazione dell'infezione da virus della varicella-zoster che ha portato a meningite da varicella-zoster) nel programma di sviluppo di Siponimod. In assenza di una storia di varicella confermata dal medico o di una documentazione di un ciclo vaccinale completo contro il virus della varicella-zoster, prima di iniziare il trattamento con Siponimod è opportuno effettuare il dosaggio degli anticorpi verso tale virus.

Edema maculare

L'edema maculare è una malattia che colpisce la macula, una regione della retina. In particolare, è caratterizzato da accumulo nella macula di spazi cistici con conseguente visione ridotta e distorsione delle immagini. L'edema maculare è stato associato al trattamento con Siponimod, specialmente nei primi 3-4 mesi di terapia. Alcune persone hanno riferito offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva; altre, sono risultate asintomatiche e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oculistica di routine. Generalmente l'edema maculare migliora o si risolve spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento con Siponimod. In tutte le persone che devono iniziare il trattamento con Siponimod è raccomandata una valutazione oculistica, da ripetersi durante il trattamento in particolare nei soggetti con storia di uveite e diabete mellito per cui il rischio di sviluppare edema maculare è maggiore.

Bradipatia (riduzione della frequenza cardiaca) ed altri effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare

L'inizio del trattamento con Siponimod comporta una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca. La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva nelle prime 6 ore dalla somministrazione. Continuando la fase di titolazione si osserva un'ulteriore riduzione della frequenza cardiaca con il raggiungimento di una diminuzione massima, rispetto al giorno 1, al giorno 5 o 6. Raramente è stata osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto. La bradicardia può essere asintomatica o associata a sintomi da lievi a moderati, compresi vertigini e dolore toracico non cardiaco.

L'inizio del trattamento con Siponimod può anche essere associato a ritardi nella conduzione degli impulsi elettrici cardiaci dagli atri ai ventricoli. Le anomalie nella conduzione sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Funzionalità epatica

Negli studi clinici sono stati osservati innalzamenti dei valori degli enzimi epatici; l'interruzione del trattamento è stata effettuata se l'innalzamento degli enzimi epatici risultava 3 volte oltre il limite superiore e il paziente mostrava sintomi correlati alla funzionalità epatica o se l'aumento era di 5 volte superiore, anche se asintomatico. L'innalzamento dei valori degli enzimi epatici si è verificato nei primi 6 mesi di trattamento e sono tornati nella norma dopo circa un mese dall'interruzione del trattamento.

Tumori cutanei

Nelle persone trattate con Siponimod, sono stati segnalati tumori della pelle, in particolare di carcinoma basocellulare. Sono stati segnalati anche altri tumori maligni della cute compreso il melanoma. I sintomi di un tumore maligno della cute possono includere una crescita anormale o cambiamenti del tessuto cutaneo, ad esempio nevi insoliti, con variazioni di colore, forma, dimensioni nel tempo. È raccomandato pertanto l'esame della cute per tutte le persone all'inizio del trattamento e poi ogni 6-12 mesi secondo il giudizio del medico. Le persone che iniziano il trattamento con Siponimod devono inoltre segnalare tempestivamente eventuali lesioni cutanee sospette al proprio medico. È importante infine limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV e utilizzare un'adeguata fotoprotezione.

Sintomi neurologici e/o psichiatrici

Rari casi di sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati segnalati per un altro modulatore della sfingosina-1-fosfato (Fingolimod), disponibile da più tempo per il trattamento della SM. Se una persona in terapia con Siponimod sviluppa qualsiasi sintomo neurologico e/o psichiatrico inatteso (es. deficit cognitivi, cambiamenti comportamentali, sintomi da ipertensione endocranica come cefalea, vomito, disturbi visivi) o va incontro ad un deterioramento neurologico accelerato, deve essere programmata tempestivamente una visita neurologica ed un eventuale esame di risonanza magnetica cerebrale.

Crisi epilettiche

Nello studio clinico che ha portato all'approvazione del Siponimod, sono state riportate crisi epilettiche nell'1,7% dei soggetti trattati con tale farmaco, una percentuale maggiore rispetto allo 0,4% dei soggetti non sottoposti, nello stesso studio, a trattamento con Siponimod.

Ipertensione arteriosa

Il trattamento con Siponimod è stato associato ad un leggero incremento dei valori di pressione arteriosa. In particolare, l'aumento di pressione arteriosa si è manifestato precocemente dopo l'inizio della terapia, raggiungendo il massimo effetto dopo circa 6 mesi di trattamento e si è mantenuto con la prosecuzione della terapia. Per tale motivo è necessario monitorare costantemente la pressione arteriosa durante la terapia con Siponimod.

Effetti sul sistema respiratorio

Il Siponimod può modificare alcuni parametri di funzionalità respiratoria, specialmente in persone con disturbi respiratori come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o l'asma.

Alterazioni degli esami emato-biochimici

Poiché Siponimod riduce la conta dei linfociti che circolano nel sangue tramite la redistribuzione degli stessi negli organi linfoidi periferici (ad esempio, linfonodi), durante il trattamento con Siponimod è possibile riscontrare alterazioni degli esami del sangue, in particolare una riduzione dei globuli bianchi e dei linfociti. Possono inoltre presentarsi, per via del trattamento, altre alterazioni degli esami del sangue, come, ad esempio, un aumento degli indici di danno epatico e un aumento dei trigliceridi. Una riduzione della conta dei globuli bianchi, in particolare dei linfociti, rappresenta un noto effetto del farmaco. Qualora però la conta linfocitaria assoluta scendesse sotto il valore di $0,2 \times 10^9/l$, sarà necessario ridurre la posologia a 1 mg. Una conta linfocitaria assoluta $<0,2 \times 10^9/l$ in una persona già in trattamento con Siponimod 1 mg, impone l'interruzione del trattamento fino al raggiungimento del valore di $0,6 \times 10^9/l$. Anche un persistente incremento degli enzimi di danno epatico (ad esempio, superiore a 5 volte il valore massimo consentito dal laboratorio) impone la sospensione del trattamento. La ripresa del trattamento dipenderà dall'eventuale individuazione di un'altra causa di danno epatico.

Vaccinazioni

Durante il trattamento con Siponimod le vaccinazioni possono risultare meno efficaci ed i vaccini vivi attenuati sono sconsigliati per il rischio di infezioni (sino a 4 settimane dopo l'interruzione della terapia). Si raccomanda pertanto la sospensione della terapia 1 settimana prima fino a 4 settimane dopo la vaccinazione, con il rischio, tuttavia, di riattivazione della malattia. Per i soggetti con titolo anticorpale negativo per il virus della Varicella Zoster si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con Siponimod, dopo di che l'inizio del trattamento andrà posticipato di un mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Utilizzo in donne in età fertile, in gravidanza o in allattamento.

A causa del rischio per il feto, l'uso di Siponimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate sui gravi rischi per il feto, devono avere un test di

gravidanza negativo e devono far uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Quando si interrompe la terapia con Siponimod per pianificare una gravidanza, deve essere considerato il possibile ritorno di attività di malattia.

Non sono ad oggi disponibili abbastanza dati sull'uso di Siponimod in donne in gravidanza. Studi animali hanno dimostrato l'embriotossicità e la fetotossicità indotte da Siponimod nel ratto e nel coniglio e la teratogenicità nel ratto, con malformazioni scheletriche e viscerali e in taluni casi morte embrio-fetale con esposizione al farmaco paragonabile alla dose giornaliera di 2 mg. Inoltre, l'esperienza clinica con un altro modulatore del recettore per la sfingosina 1-fosfato (Fingolimod) ha indicato un rischio 2 volte più elevato di malformazioni congenite maggiori in caso di somministrazione durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale. In caso di riscontro di gravidanza durante il trattamento, il Siponimod deve essere immediatamente interrotto. Non è noto se Siponimod e i suoi principali metaboliti siano escreti nel latte umano; tuttavia, sono escreti nel latte di altri animali, motivo per cui Siponimod non deve essere utilizzato durante l'allattamento. L'effetto del Siponimod sulla fertilità umana non è stato valutato. Negli animali, tuttavia, Siponimod non ha avuto effetto sui parametri di fertilità.

Esistono alternative terapeutiche?

Alternative terapeutiche. Siponimod è un farmaco orale approvato per le forme di SM secondariamente progressiva con malattia attiva (evidenziata o da recidive o da attività neuroradiologica). Per il trattamento di questa forma di malattia, ad oggi gli unici trattamenti approvati sono un farmaco a somministrazione sottocutanea a giorni alterni (Interferon- β -1b) e un farmaco immunosoppressore e.v. (Mitoxantrone). Potrà chiedere al suo Neurologo i relativi benefici e rischi di tali terapie.

Rischi se rifiuta o ritarda l'inizio della 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/o nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica dell'encefalo e del midollo nonché sulla possibilità di ridurre la progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione:

La terapia con Siponimod viene somministrata per via orale, una volta al giorno, tutti i giorni. La dose giornaliera raccomandata deve essere assunta una volta al giorno, la mattina, con o senza cibo. Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 per stabilire la capacità di smaltire (metabolizzare) il farmaco e quindi definire il dosaggio di mantenimento dello stesso. La determinazione del genotipo di CYP2C9 viene effettuata su campione di DNA dalla saliva, tramite tampone buccale oppure da prelievo ematico.

Nelle persone che hanno un genotipo CYP2C9*3*3, Siponimod non deve essere utilizzato. Nelle persone che hanno un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg, assunta una volta al giorno (quattro compresse da 0,25 mg). In tutte le altre persone, la dose di mantenimento raccomandata di Siponimod è di 2 mg al giorno.

Il trattamento con Siponimod deve essere iniziato con una confezione di titolazione che ha una durata di 5 giorni.

Il trattamento inizia con 0,25 mg una volta al giorno nei giorni 1 e 2, seguiti da dosi di 0,5 mg una volta al giorno nel giorno 3, 0,75 mg una volta al giorno nel giorno 4 e 1,25 mg una volta al giorno nel giorno 5, per raggiungere la dose di mantenimento di Siponimod prescritta (1 mg al giorno o 2 mg al giorno, in funzione del genotipo di CYP2C9) a partire dal giorno 6. La tabella di seguito riporta lo schema di titolazione.

Titolazione	Titolazione della dose	Regime di titolazione genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3	Regime titolazione altri genotipi	Dose
Giorno 1	0.25 mg	0.25 mg: 1 cp/die	0.25 mg: 1 cp/die	Titolazione
Giorno 2	0.25 mg	0.25 mg: 1 cp/die	0.25 mg: 1 cp/die	Titolazione
Giorno 3	0.5 mg	0.25 mg: 2 cps/die	0.25 mg: 2 cps/die	Titolazione
Giorno 4	0.75 mg	0.25 mg: 3 cps/die	0.25 mg: 3 cps/die	Titolazione
Giorno 5	1 mg o 1.25 mg	0.25 mg: 4 cps/die	0.25 mg: 5 cps/die	Titolazione
Giorno 6 e successivi	1 mg o 2 mg	0.25 mg: 4 cps/die	2 mg: 1 cp/die	Mantenimento

Come prepararsi al trattamento. Prima di intraprendere un trattamento con Siponimod, verrà sottoposto ad uno screening per valutare l'eleggibilità alla terapia, comprensivo di risonanza magnetica dell'encefalo (eseguita solitamente entro 3 mesi), determinazione del genotipo CYP2C9 (mediante tampone buccale o prelievo ematico), una visita dermatologica con esame dermoscopico dei nevi ed esami del sangue/urine (che comprenderanno l'emocromo, l'analisi della funzionalità epatica, biliare, renale e pancreatico, lo screening per epatite ed infezione da HIV, la misurazione della presenza o meno degli anticorpi diretti verso il virus della Varicella e, se donna, un test di

gravidanza). Nel caso lei non risultasse precedentemente esposto/a al virus della Varicella, potrà intraprendere il trattamento un mese dopo aver eseguito la vaccinazione per Varicella. Inoltre, nel caso lei abbia una storia di diabete mellito, uveite o malattia retinica concomitante, è raccomandato sottoporsi, prima di iniziare la terapia con Siponimod, ad una valutazione oculistica per valutazione del fondo oculare e dell'acuità visiva. Prima di iniziare il trattamento è raccomandato sottoporsi ad un esame elettrocardiografico e ad una valutazione cardiologica per definire se presenti condizioni morbose cardiache (bradicardia sinusale, blocco atrio-ventricolare di I grado o di II grado tipo Mobitz, storia di infarto del miocardio o di insufficienza cardiaca), e definire la strategia di monitoraggio più adeguata.

Inizio del trattamento. Siponimod determina una riduzione transitoria della frequenza cardiaca e può indurre ritardi nella conduzione atrio-ventricolare dopo l'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei casi, la fase iniziale di titolazione consente di tollerare bene l'inizio del trattamento. I soggetti con condizioni cardiache pre-esistenti devono essere monitorati per valutare segni e sintomi di bradicardia per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di Siponimod. In tali soggetti è raccomandata in particolare una misurazione oraria dei parametri vitali e l'esecuzione di un ECG prima e alla fine del periodo di 6 ore dopo la prima dose del farmaco.

Follow-up. Se una dose di titolazione viene dimenticata per un qualsiasi giorno durante i primi sei giorni o se il trattamento di mantenimento è interrotto per la mancata assunzione di 4 o più dosi giornaliere consecutive, la terapia con Siponimod deve essere iniziata nuovamente con una nuova confezione di titolazione. Durante il trattamento con Siponimod, lei sarà sottoposto a regolari controlli clinici presso il Centro Sclerosi Multipla di riferimento ed a controlli periodici di risonanza magnetica dell'encefalo, da effettuarsi con frequenza annuale salvo altra indicazione medica. Verrà inoltre sottoposto ad un regolare controllo degli esami emato-biochimici (mensile nei primi tre mesi di terapia, trimestrali successivamente), ad un controllo dermatologico annuale o diversamente da definirsi caso per caso. Verrà inoltre sottoposto/a ad un controllo oculistico, solitamente 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia. Nel caso lei abbia storia di diabete mellito, uveite o malattia retinica sottostante/concomitante, dovrà inoltre sottoporsi a controlli oculistici regolari durante il trattamento con Siponimod. Infine, le donne in età fertile devono fare uso di misure contraccettive efficaci da usarsi per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Interazioni e condizioni particolari (Altri medicinali e Siponimod)

Siponimod non è stato studiato in combinazione con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive. Si deve usare cautela con la somministrazione concomitante per il rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia e nelle settimane successive all'interruzione del trattamento con uno qualsiasi di questi medicinali.

Durante l'inizio del trattamento, a causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, Siponimod non deve essere usato in pazienti che assumono in concomitanza medicinali antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, procainamide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo), medicinali che prolungano l'intervallo QT con proprietà aritmogene note, calcio antagonisti che diminuiscono la frequenza cardiaca (es. verapamil o diltiazem) o altri medicinali che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina o digossina). Non sono disponibili dati per l'uso concomitante di questi medicinali con Siponimod.

La preghiamo quindi di informare il suo neurologo di tutti i farmaci che assume o che ha intenzione di assumere o che riceverà durante il trattamento. Ciò include i farmaci su prescrizione, i farmaci da banco, le vitamine e gli estratti erboristici.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Siponimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, all'inizio del trattamento con Siponimod, possono verificarsi occasionalmente capogiri.

Pertanto i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari durante il primo giorno di inizio del trattamento con Siponimod.

Chi può contattare per ulteriori informazioni

Le informazioni fornite in questa scheda informativa rappresentano le conoscenze ad oggi disponibili riguardo la terapia con Siponimod.

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

Neurologo curante

Altro personale sanitario di riferimento

Il sottoscritto/a.....nato/a a.....il,
dettagliatamente informato/a dal Dott.....di essere affetto/a
da **sclerosi multipla** e di necessitare di essere sottoposto/a a **trattamento con Siponimod**, dichiara
di aver ricevuto il presente modulo informativo, che si impegna a leggere attentamente prima di
fornire il consenso al trattamento. Dichiara inoltre di aver ricevuto adeguate e soddisfacenti risposte
alle domande poste al medico.

Luogo e data.....

Firma e timbro del medico
che ha informato il paziente

Firma del paziente
o del rappresentante legale