

## ANEXO I TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade para os pacientes que convivem com Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva para uso de nintedanibe ou pirfenidona

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento -

para pacientes que convivem com com Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve). Expresso também a minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis. Declaro que fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

### Nintedanibe

Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso da medicação são de natureza digestiva, em especial, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso. A diarreia está presente em aproximadamente 62% dos pacientes em uso de nintedanibe, mas costuma ser controlada com a associação de loperamida. Apenas <5% dos pacientes interromperam o nintedanibe devido à diarreia. Outro efeito adverso é a hepatite medicamentosa e o manejo do aumento da AST e ALT deve ser realizado de acordo com o quadro x:

Evento tromboembólico arterial foi reportado em 2,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,8% que utilizaram placebo.<sup>16-17</sup>

O infarto agudo do miocárdio ocorreu em em 1,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,4% que utilizaram placebo<sup>16-17</sup>.

O uso do nintedanibe deve ser avaliado com cautela nos pacientes com alto risco cardiovascular. Suspender o medicamento nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de infarto agudo do miocárdio<sup>18-19</sup>.

O nintedanibe, devido a seu mecanismo de ação, inibição do VEGF, também pode aumentar o risco de sangramento. Nos estudos a ocorrência de eventos foi observada em 10% dos pacientes tratados comparado a 7% daqueles em uso de placebo<sup>13,16-17</sup>. Portanto, o uso do nintedanibe nestes pacientes só deve ser indicado se o benefício esperado superar o risco.

Nintedanibe é um substrato da gp-P. A coadministração com o inibidor potente da gp- P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes. Em um estudo de interação medicamentosa com o indutor potente da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu para 50,3%. Se coadministrados com nintedanibe, os inibidores potentes da gp-P (por exemplo, cetoconazol, eritromicina

ou ciclosporina) podem aumentar a exposição ao nintedanibe. O gerenciamento de efeitos colaterais pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com nintedanibe. Os indutores potentes da gp-P (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. A seleção de um medicamento concomitante alternativo com potencial mínimo ou inexistente de indução da gp-P deve ser considerado.

Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanibe é composta pelas vias do CYP. Nintedanibe e os seus metabolitos, a fração ácida livre BIBF 1202 e o seu BIBF 1202 glucoronídeo, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos. Portanto, a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo do CYP é considerada baixa.

#### Pirfenidona

As doses superiores a 2.403 mg/dia não são recomendadas para qualquer doente.

Os doentes que interromperem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com pirfenidona devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada. Nos casos de interrupção do tratamento por tempo inferior a 15 dias, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada, sem ajuste.

Aos doentes com intolerância à terapêutica devido a efeitos secundários gastrointestinais, deve ser orientada a necessidade de ingerirem o medicamento com alimentos. No caso de persistência dos sintomas, a dose pode ser reduzida para 1 a 2 cápsulas (267 mg a 534 mg), 2 a 3 vezes/dia com alimentos, com novo aumento até à dose diária recomendada. Se os sintomas persistirem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante 1 a 2 semanas para permitir a resolução dos sintomas.

Os doentes podem desenvolver erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada após exposição ao sol e devem ser orientados a utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem de forma preventiva a exposição solar. A dose de pirfenidona pode ser reduzida para 3 cápsulas ao dia (1 cápsula três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, o tratamento deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até a dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose. Os doentes com erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a dose e consultar um médico. Após a resolução da erupção cutânea, o medicamento pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério médico.

Caso haja elevação significativa da ALT/AST, com ou sem elevação das bilirrubinas, a dose deve ser ajustada ou o tratamento interrompido. Se o doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>3$  e  $\leq 5$  vezes o LSN após o início do tratamento, o uso concomitante de inibidores moderados e fortes do citocromo P450 (CYP1A2) devem ser interrompidos (tais como ciprofloxacina), as outras causas possíveis excluídas e o doente monitorizado de perto. Se for clinicamente adequado, a dose de pirfenidona deve ser reduzida ou interrompida. Depois da normalização dos testes da função hepática, pode ser ajustado novamente para a dose diária recomendada, se

tolerada. Se a elevação de aminotransferases for  $\geq 8$  vezes o LSN, associada ou não a sintomas ou hiperbilirrubinemia, pirfenidona deve ser interrompida em definitivo.

A utilização concomitante de omeprazol pode resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona, por indução.

Autorizo a Secretaria de Saúde do Estado e dos Municípios a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado. Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:	
Documento de identidade:	
Sexo: ( ) Masculino	( ) Feminino      Idade:
Endereço:	
Cidade:	
CEP:	UF:
Telefone: ( )	
Responsável legal (quando for o caso):	
Documento de identidade do responsável legal:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal:	

Médico responsável:	
CRM:	UF:
Endereço:	
Cidade:	
CEP:	UF:
Telefone: ( )	

Assinatura e carimbo do médico:
Data:

Observações:

O preenchimento deste termo é de inteira responsabilidade do profissional médico. Devendo o profissional repassá-lo a seu paciente para ciência e acordo de todos os termos apresentados.