

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

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Ciclofosfamide (ENDOXAN) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente.

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

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.

In particolare, questa scheda informativa si riferisce alla possibilità di intraprendere una terapia con la **CICLOFOSFAMIDE**, un farmaco autorizzato per il trattamento delle malattie infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale e che ormai da decenni è utilizzato nel trattamento della sclerosi multipla particolarmente aggressiva.

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 SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. 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).

Che cosa è la ciclofosfamide

È un chemioterapico, con effetto immunosoppressivo, che determina la morte delle cellule in fase di replicazione attiva attraverso un legame con il DNA chiamato alchilazione. Agisce soprattutto su alcune cellule del sistema immunitario, i linfociti, bloccando l'attività del sistema immunitario rivolta contro la mielina del sistema nervoso centrale. Nella pratica clinica, la ciclofosfamide, data la sua elevata tossicità, è stata utilizzata solo nei casi di SM con notevole attività di malattia, in via di rapido peggioramento, quando le altre terapie si siano dimostrate inefficaci.

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

In base ai dati ottenuti dagli studi pubblicati, possibili benefici sono:

- Riduzione del numero di ricadute
- Riduzione della gravità delle ricadute.
- Riduzione dell'accumulo di disabilità.
- Riduzione del numero di lesioni acute messe in evidenza dalla Risonanza Magnetica.

Il beneficio non è certo: l'efficacia del farmaco potrebbe variare in base a fattori legati alla sua malattia o ad una risposta individuale non ottimale.

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

Il farmaco è controindicato nel caso di

- ipersensibilità al principio attivo, ai suoi metaboliti o ad uno qualsiasi degli

eccipienti

- funzione del midollo osseo gravemente compromessa (in particolare in pazienti che sono stati sottoposti a terapia preliminare con agenti citotossici e/o aradioterapia),
- infiammazione della vescica
- ostruzione del flusso urinario
- infezioni in atto
- durante la gravidanza e l'allattamento

Vaccinazioni. Le vaccinazioni somministrate durante l'assunzione del farmaco possono essere meno efficaci del normale. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) potrebbe provocare un'infezione e quindi devono essere evitati.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Effetti indesiderati più frequenti:

- Nausea e vomito: nonostante vengano somministrati sempre, assieme al farmaco, farmaci molto efficaci, detti antiemetici, per prevenire o ridurre sensibilmente la nausea e il vomito, questi sintomi possono insorgere ugualmente, da poche ore dopo il trattamento sino ai giorni seguenti, e durare anche per alcuni giorni. Se la nausea non è controllabile o persiste, è necessario informare il medico che prescriverà un altro antiemetico più efficace.
- Cistite: la ciclofosfamide può irritare la vescica, causando sensazione di bruciore e frequente bisogno di urinare. Al fine di prevenire l'insorgenza di questo disturbo, è necessario bere molto (almeno 2 litri di acqua) nelle 24 ore immediatamente successive alla somministrazione della chemioterapia
- Riduzione della funzionalità del midollo osseo: conseguente riduzione del numero dei globuli bianchi, delle piastrine e dei globuli rossi (per cui dovrà prontamente contattare il medico se compaiono febbre, emorragie o stanchezza intensa). La ridotta funzionalità del midollo osseo può manifestarsi circa sette giorni dopo la somministrazione del farmaco, raggiungendo usualmente i valori minimi 10-14 giorni dalla infusione. Quindi il conteggio delle cellule ematiche ricomincia a salire costantemente e di solito si normalizza entro 21-28 giorni.
- Perdita di capelli: la caduta dei capelli si può estendere anche alle ciglia, alle sopracciglia e altri peli che ricoprono il corpo. Si tratta in ogni caso di un

fenomeno temporaneo: i capelli ricresceranno una volta che il trattamento si sarà concluso.

Inoltre la ciclofosfamide, come qualsiasi altro farmaco, può provocare reazioni allergiche, come lo sviluppo di macchie rosse sulla pelle accompagnate da prurito, febbre, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro, ansia. Questi disturbi possono presentarsi in forma lieve o in forma severa, ed in questo caso richiedono un trattamento medico appropriato.

Tutti i chemioterapici producono astenia, ossia sensazione di fatica, e anoressia, ossia diminuzione dell'appetito; entrambe possono insorgere in forma lieve o anche in forma severa.

Effetti indesiderati in dettaglio

Durante la terapia con ciclofosfamide sono stati segnalati eventi avversi

- **lievi**(regrediscono con un trattamento sintomatico o modificando la dose del farmaco)
- **moderati**(richiedono la sospensione del farmaco)
- **gravi**(danno permanente, morte).

Tossicità renale e delle vie urinarie

Durante la terapia con ciclofosfamide sono state segnalate cistite emorragica (infiammazione della vescica con sangue nelle urine) con una frequenza variabile tra 2-78% dei pazienti, pielite ed uretrite (infiammazione renale e delle vie urinarie) che possono regredire alla sospensione del farmaco o con adeguati trattamenti. Sono state segnalate anche gravi lesioni della vescica, con danno permanente, come ulcerazione/necrosi della vescica e tumori secondari (vedi dopo).

La ciclofosfamide è stata anche associata con nefrotossicità (tossicità a livello renale) compresa necrosi tubulare con conseguente disfunzione renale, in alcuni casi permanente, e sono stati segnalati casi di iponatremia (riduzione del sodio nel sangue) associati ad un aumento dell'acqua corporea totale, intossicazione acuta da acqua ed una sindrome simile alla SIADH (sindrome da secrezione insufficiente dell'ormone antidiuretico). Alcuni di questi casi si sono evoluti nel decesso del paziente.

Mielosoppressione, Immunosoppressione, Infezioni

Il trattamento con la ciclofosfamide può causare mielosoppressione (ridotta funzionalità

del midollo osseo). La mielosoppressione indotta dalla ciclofosfamide può causare riduzione dei globuli bianchi con un maggior rischio di infezioni, riduzione delle piastrine (associata ad un rischio più elevato di fenomeni emorragici) e anemia. Le infezioni segnalate con la ciclofosfamide includono sia polmoniti che altre infezioni di origine batterica, fungina, virale, da protozoi e da parassiti. In genere queste infezioni sono reversibili alla riduzione/sospensione del farmaco e tramite adeguato trattamento però, nel 12-32% dei pazienti trattati con alto dosaggio di ciclofosfamide, si sono registrate infezioni gravi, talvolta fatali.

Cardiotossicità

Durante il trattamento con ciclofosfamide sono state segnalate miocardite e miopericardite (infiammazione del cuore e del suo rivestimento) che possono essere accompagnate da significativo accumulo di liquido nel pericardio e conseguente tamponamento cardiaco e che hanno portato ad insufficienza cardiaca congestizia grave, in alcuni casi con esito fatale.

A seguito dell'esposizione a regimi di trattamento che comprendono la ciclofosfamide, sono state segnalate anche aritmie sopraventricolari (comprese fibrillazione e flutter atriale) così come aritmie ventricolari (incluse gravi allungamenti del QT associati a tachiaritmia ventricolare) in pazienti con o senza altri sintomi di cardiotossicità.

Tossicità polmonare

In concomitanza o successivamente al trattamento con ciclofosfamide sono state segnalate polmonite e fibrosi polmonare. I sintomi più importanti possono essere tosse, dolore toracico, dispnea e occasionalmente febbre. Sono state segnalate anche patologie veno-occlusive polmonari e altre forme di tossicità polmonare che hanno portato a insufficienza respiratoria.

Tumori

Il trattamento con ciclofosfamide comporta il rischio di sviluppare una neoplasia come conseguenza tardiva. In particolare è aumentato il rischio di sviluppo di carcinoma del tratto urinario nonché di alterazioni mielodisplastiche che in parte progrediscono verso leucemie acute.

Il rischio di sviluppare il carcinoma del tratto urinario per un trattamento orale è del 2% dopo 5 anni, 5% dopo 10 anni, 16% dopo 15 anni. Questo rappresenta un aumento del

rischio di sviluppare il tumore di 35 volte rispetto alla popolazione generale e di 51 volte se si considerano i soggetti più giovani di 65 anni. In alcuni casi, il tumore si è sviluppato diversi anni dopo che il trattamento con ciclofosfamide era stato terminato. Altri tumori segnalati dopo l'utilizzo di ciclofosfamide o trattamenti con ciclofosfamide comprendono linfoma, leucemie, cancro alla tiroide, sarcomi, neoplasie della cute.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La ciclofosfamide interferisce con l'ovogenesi e la spermatogenesi. Potrebbe causare sterilità in entrambi i sessi. La sterilità indotta dalla ciclofosfamide può essere irreversibile in alcuni pazienti. Nei pazienti trattati con la ciclofosfamide la frequenza di sterilità permanente è stimata tra il 12 e il 100% dei pazienti. Lo sviluppo di sterilità sembra dipendere dalla dose di ciclofosfamide, dalla durata della terapia e dallo stato della funzione gonadica al tempo del trattamento quindi anche dall'età del paziente.

Pazienti di sesso femminile. In una proporzione significativa (fino al 100%) di donne trattate con ciclofosfamide si sviluppa amenorrea, transitoria o permanente, associata a diminuzione di secrezione degli estrogeni e aumento della secrezione delle gonadotropine. In particolare per le donne più mature (età > di 40 anni) l'amenorrea può essere permanente. Ragazze trattate con ciclofosfamide che hanno mantenuto la funzione ovarica dopo l'interruzione del trattamento hanno un rischio maggiore di sviluppare una menopausa prematura (interruzione del ciclo prima dei 40 anni). Occorre considerare nei soggetti fertili la possibilità di conservare gli ovociti presso una Bio-Banca dei gameti, prima di iniziare la terapia.

Pazienti di sesso maschile. Gli uomini trattati con ciclofosfamide possono sviluppare oligospermia o azoospermia che sono normalmente associate ad un aumento della secrezione delle gonadotropine ma a secrezione normale di testosterone. L'azoospermia indotta dalla ciclofosfamide è reversibile in alcuni pazienti, sebbene la reversibilità possa non presentarsi per vari anni dopo l'interruzione della terapia. La potenza sessuale e la libido generalmente non sono compromesse. Può presentarsi atrofia testicolare a vari livelli. Uomini resi temporaneamente sterili dalla ciclofosfamide hanno inseguito concepito bambini. Poiché il trattamento con il farmaco può aumentare il rischio di infertilità permanente negli uomini, questi ultimi dovranno considerare la possibilità di conservare gli spermatozoi presso una Bio-Banca dei gameti, prima di iniziare la terapia.

Gravidanza e allattamento

Il farmaco è genotossico e mutageno sia nelle cellule somatiche che in quelle germinali

maschili e femminili. Il tasso di malformazioni fetali, ottenibile dagli studi di piccole dimensione pubblicati, è del 22%. Per tale motivo è obbligatorio l'uso di adeguate misure contraccettive per entrambi i sessi per evitare gravidanze. Allo stesso modo è controindicato l'allattamento durante la terapia perché il farmaco è escreto nel latte e può causare serie complicanze al neonato. Gli studi sugli animali indicano che l'esposizione degli ovociti durante lo sviluppo follicolare può risultare in una minore percentuale di impianto ed in un maggior rischio di malformazioni. Questo effetto dovrebbe essere tenuto in considerazione in caso di fecondazione o gravidanza volontaria dopo il termine del trattamento con ciclofosfamide. La durata esatta dello sviluppo follicolare negli umani non è nota, ma può essere più lunga di 12 mesi.

Esistono alternative terapeutiche?

Possibili alternative terapeutiche per la sua malattia sono, a seconda dei casi, ifingolimod, il natalizumab, l'alemtuzumab ed il mitoxantrone. Per i motivi discussi nella visita del il Suo neurologo curante Le propone la ciclofosfamide.

Rischi se rifiuto o ritardo laterapia

In caso di rifiuto o di ritardo nell'inizio della terapia il rischio è secondario all'assenza dell'effetto del farmaco con conseguente impossibilità di impedire lo sviluppo di nuove ricadute cliniche di malattia con possibile progressione della disabilità ad esse legata.

Il trattamento con il farmaco ha una durata variabile da alcuni mesi ad alcuni anni. La Sua adesione è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il Suo consenso al trattamento in qualsiasi momento.

L'interruzione della terapia.

Allo stesso modo, il medico potrà interrompere il trattamento se costaterà che:

- non è possibile verificare la sicurezza della prescrizione e il beneficio della somministrazione attraverso visite ed esami di controllo 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 non desiderati ritenuti clinicamente intollerabili o per Lei rischiosi.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione

Il farmaco si somministra per infusione per via endovenosa effettuata una volta al mese. Nello stesso giorno verranno infusi anche altri farmaci utili per contrastare possibili effetti indesiderati come nausea e vomito e per proteggere la vescica dallo sviluppo di infiammazioni(cistite).

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima di iniziare la terapia dovrà sottoporsi ad esami ematici e delle urine, ad una ecografia vescicale (ed eventuali altri esami urologici se ritenuti necessari). Se sarà ritenuto opportuno le verrà chiesto di eseguire anche una valutazione cardiaca (ECG ed ecocardio) e respiratoria (RX torace). In tutti i casi sarà messo in contatto con uno specialista che la possa adeguatamente consigliare per una eventuale conservazione degli ovociti o degli spermatozoi prima di iniziare il farmaco.

Monitoraggio

Durante tale terapia, il Suo neurologo Le prescriverà esami del sangue e delle urine con una cadenza precisa. Inoltre dovrà effettuare una risonanza magnetica periodica per comprendere se Lei risponde al farmaco e se la somministrazione del farmaco è idonea per la Sua malattia. Lei si impegna a sottoporsi a tutte le valutazioni richieste, firmando il consenso al trattamento, al fine di garantire un monitoraggio adeguato.

Se necessario, altri esami possono essere richiesti in casi specifici (ad esempio la cistoscopia), qualora emergano altre patologie o altre condizioni da approfondire anche mesi o anni dopo aver terminato la terapia con questo farmaco, e saranno discussi con Lei prima di effettuarli.

Durante il periodo del trattamento è necessario che Lei ed il Suo partner adottiate adeguate misure contraccettive atte ad evitare una gravidanza. L'opportunità di intraprendere una gravidanza alla fine del trattamento potrà essere discussa con Il Suo neurologo.

Ci sono delle attenzioni particolari da avere in corso di terapia con Ciclofosfamide?

Le consigliamo durante il trattamento di ridurre il consumo di alcol che potrebbe accentuare la nausea ed il senso di vomito indotti dal farmaco.

Interazioni con altri farmaci

La ciclofosfamide può interagire con altri farmaci aumentando la probabilità di effetti tossici o riducendo la potenza, e dunque l'efficacia, dei trattamenti. Le chiediamo di comunicare ai neurologi del centro eventuali nuove terapie che si rendessero necessarie, prescritte da altri medici, durante il periodo di trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La somministrazione del farmaco potrebbe causarLe nausea, vomito, vertigini, vista annebbiata o alterazioni della vista per cui Le consigliamo di non guidare il giorno della somministrazione del farmaco ed astenersi dalla guida se tale sintomatologia dovesse persistere nei giorni successivi.

Utilizzo di altri farmaci per la SM dopo la ciclofosfamide.

L'utilizzo di altri farmaci, dopo la ciclofosfamide, per il trattamento della Sua malattia, dovrà tenere conto di come si modifica il profilo rischio/benefico dopo aver usato un farmaco immunosoppressore. Il Suo neurologo sarà in grado di darLe informazioni accurate sugli eventuali rischi e spiegarLe gli eventuali benefici associati al trattamento con un altro farmaco.

Chi può contattare per ulteriori informazioni

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

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. _____ sull'opportunità di essere
sottoposto/a trattamento con Ciclofosfamide (Endoxan®) per la cura della Sclerosi Multipla. Dichiaro 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

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

DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO CON CICLOFOSFAMIDE 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 esaurientemente 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 Ciclofosfamide (**Endoxan**);
- 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 impegnarmi a praticare i controlli clinici e gli esami strumentali (esami ematochimici e delle urine, RM di controllo etc.) come da indicazione del medico.
9. di essere 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.
10. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

Ad essere sottoposto/a a trattamento con Ciclofosfamide

firma del paziente/rappresentante legale

data

(leggibile)

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 isanitari 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

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'interdiscussione 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 dato 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 _____