

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

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Mitoxantrone (NOVANTRONE) 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 **Mitoxantrone (Novantrone)**.

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 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)

Cosa è il Mitoxantrone:

Il mitoxantrone è un farmaco citotossico derivato da antracicline, la sua azione determina una distruzione di cellule. Per tale motivo viene utilizzato nella terapia della sclerosi multipla poiché determina una riduzione a carico dei linfociti (parte dei globuli bianchi che contribuisce a determinare in processi infiammatori responsabili delle ricadute cliniche della sclerosi multipla).

In quali circostanze viene utilizzato nel trattamento della Sclerosi Multipla:

Il mitoxantrone è stato approvato per la terapia della sclerosi multipla già da molti anni. Può essere considerato un farmaco efficace ed in genere è abbastanza ben tollerato; va comunque tenuto presente che si tratta di un chemioterapico con potenziali effetti collaterali seri. Molti pazienti non riscontrano alcun disturbo dopo la somministrazione del farmaco, che viene somministrato per via endovenosa ad intervalli da uno a tre mesi, a seconda della gravità del quadro clinico e dello schema posologico scelto.

Il mitoxantrone va somministrato presso centri esperti in questo tipo di terapia e va riservato (in quanto prezioso per la sua efficacia, ma non illimitatamente ripetibile) a situazioni cliniche di una certa gravità:

- alta frequenza delle recidive con scarsa remissione dei sintomi-fallimento di una terapia con beta-interferone
- decorso secondariamente cronico progressivo con rapido peggioramento, in particolare quando c'è minaccia di disabilità permanente o quando viene seriamente compromessa la capacità di camminare

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

Le viene proposto di intraprendere la terapia con mitoxantrone per almeno una delle le seguenti ragioni:

- Non ha risposto in maniera adeguata alle altre terapie disponibili;
- La sua malattia ha mostrato finora un decorso aggressivo con ripetute recidive che hanno determinato un accumulo di disabilità;
- Il decorso della malattia appare di tipo secondariamente progressivo e l'evoluzione clinica indicano la possibilità di una disabilità permanente.

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

In presenza di pancytopenia o infezioni gravi floride, si raccomanda cautela nell'uso di mitoxantrone. Il mitoxantrone deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ridotta funzione

del midollo osseo o in condizioni generali precarie. Sono stati riportati casi di alterazioni funzionali cardiache, tra cui insufficienza cardiaca congestizia e riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra, per lo più in persone affette da cardiopatie pre-esistenti. Un'attenta supervisione è consigliata nel trattamento dei pazienti con insufficienza epatica grave, edema, ascite o versamento pleurico. Nei pazienti con danno epatico è necessario osservare cautela.

Le infezioni sistemiche devono essere trattate contemporaneamente alla terapia con mitoxantrone o immediatamente prima del suo inizio.

Il mitoxantrone può conferire alle urine una colorazione blu-verde fino a 24 dopo la somministrazione. Occasionalmente è stata segnalata una colorazione blu della pelle e delle unghie e in casi molto rari una colorazione reversibile blu delle sclere.

Il mitoxantrone è un medicinale attivo citotossico e deve pertanto essere maneggiato con cautela.

L'immunizzazione può essere inefficace se eseguita durante la terapia con mitoxantrone.

E' preferibile evitare l'immunizzazione con vaccini virali vivi.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Effetti indesiderati più frequenti

Più del 10% dei pazienti può accusare degli effetti indesiderati.

Sangue ed organi emopoietici:

Il mitoxantrone, in associazione con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia sono stati associati anche allo sviluppo di Leucemia mieloide acuta intorno all'1,5% o ad una sindrome mielodisplastica (SMD).

La mielodepressione rappresenta una reazione avversa dose-limitante dovuta al mitoxantrone. La mielodepressione può essere più grave e prolungata nei pazienti trattati in precedenza con altre chemioterapie o con radioterapia. La neutropenia di grado severo è un evento frequente in corso di terapia con mitoxantrone ed è associata alla dose somministrata ed all'eventuale uso in associazione a prednisone a basse dosi. Neutropenia. L'aumento della dose in considerazione dei fenomeni ematologici prossimi al nadir ha portato a neutropenia di grado 4 nel 54% dei pazienti. Febbre neutropenica si è manifestata nel 14% dei pazienti. Mielodepressione e ipoplasia midollare. Leucopenia transitoria con i valori più bassi 10-13 giorni dopo il trattamento (leucopenia grave nel 6% dei casi), anemia, granulocitopenia, alterazione della conta leucocitaria. Una conta piastrinica inferiore a 50000/mm³ è stata inoltre segnalata nel 4% circa dei pazienti.

Sistema cardiovascolare: Molto comuni: alterazioni transitorie dell'elettrocardiogramma (ECG) dopo un trattamento a lungo termine. Aritmie. Comuni: riduzione della frazione di eiezione

ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca, dolore al petto, insufficienza cardiaca congestizia dopo trattamento a lungo termine. Bradicardia sinusale. La funzione cardiaca deve essere monitorata anche a lungo termine, specie nei pazienti che hanno assunto dosi cumulative di mitoxantrone più elevate. Pazienti precedentemente trattati con altri farmaci cardiotossici e che sono affetti altresì da una patologia cardiovascolare sottostante, corrono un rischio maggiore di sviluppare una malattia cardiaca. Le segnalazioni post-marketing hanno evidenziato la cardiotossicità del trattamento con il mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a 100 mg/m². Frequenza non nota: sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e infarto miocardico.

Sistema nervoso: Comuni: sono stati segnalati effetti neurologici indesiderati aspecifici quali capogiri, sonnolenza, neuriti, convulsioni, lievi parestesie. Cefalea. *Patologie dell'occhio:* Non comuni: è stata segnalata la colorazione blu reversibile della sclera.

Apparato respiratorio: Comuni: rinite, infezioni. Non comuni: dispnea.

Apparato gastrointestinale: Molto comuni: nausea e vomito in circa il 50% dei pazienti (grave nell'1% dei casi), stomatite, diarrea, dolore addominale. Costipazione, mucosite, alterazione del gusto. Comuni: sanguinamento gastrointestinale. Frequenza non nota: pancreatite

Sistema genito-urinario: Molto comuni: aumento della concentrazione di urea nel sangue. Comuni: alterazione del colorito delle urine entro 24 ore dalla somministrazione. Nefrotossicità, aumento della creatinina sierica e aumento del contenuto di azoto plasmatico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Molto comuni: alopecia di grado I-II in circa il 50% dei pazienti (l'alopecia grave è rara). Comuni: rash, eritemi. Non comuni: colorazione blu della pelle e delle unghie. Frequenza non nota: Sono stati segnalati alterazioni ungueali (ad es. onicolisi, distrofia ungueale), stravasamento sulla sede d'infusione che possono esitare in eritema, edema, dolore, bruciore e/o colorazione blu della cute. Lo stravasamento può indurre una necrosi dei tessuti con una conseguente necessità di debridement e innesti cutanei.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: Comuni: anoressia (perdita dell'appetito) Frequenza non nota: iperuricemia.

Infezioni e infestazioni: Molto comuni: infezioni, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto urinario. Comuni: polmonite, sepsi, rinite. Frequenza non nota: infezioni opportunistiche.

Patologie vascolari: *Molto comuni:* emorragie. *Comuni:* ipotensione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Molto comuni: febbre.

Comuni: affaticamento, edema. Non comuni: reazioni allergiche (ovvero esantema, dispnea, ipotensione). Frequenza non nota: è stata segnalata flebite nella sede d'iniezione. Debolezza.

Disturbi del sistema immunitario: Frequenza non nota: reazioni anafilattiche (tra cui shock anafilattico).

Patologie epatobiliari: Comuni: epatotossicità, aumento dei valori degli enzimi epatici.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: Molto comuni: amenorrea (può essere prolungata e corrispondere ad una menopausa precoce).

Tra i pazienti con altre patologie, trattati con mitoxantrone sono stati segnalati decessi improvvisi per i quali non è noto se esista una relazione causale con l'uso del mitoxantrone.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità. In una proporzione significativa di donne trattate con mitoxantrone 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 mitoxantrone 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.

Il mitoxantrone può essere genotossico (alterare il DNA). Pertanto si raccomanda agli uomini trattati con mitoxantrone di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo e chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia a causa della possibilità di infertilità irreversibile conseguente alla terapia con mitoxantrone.

Gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Gli studi preclinici hanno dimostrato tossicità riproduttiva, mutagenicità e carcinogenicità indicative di un rischio potenziale per l'uomo. Per quanto riguarda la teratogenicità, gli studi animali sono insufficienti e il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Il mitoxantrone non deve essere somministrato alle gestanti in particolare durante il primo trimestre della gravidanza. Se il medicinale viene somministrato in gravidanza o se la paziente incorre in una gravidanza durante la terapia, la paziente deve essere informata dei potenziali pericoli per il feto.

Le donne in età fertile e i loro partner devono essere informati della necessità di evitare gravidanze e di utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante la terapia e per almeno 6 mesi dopo che questa è terminata.

Allattamento. Il mitoxantrone è escreto nel latte materno umano e concentrazioni significative del farmaco (18 ng/ml) sono state osservate fino a 28 giorni dopo l'ultima somministrazione.

L'allattamento è pertanto controindicato.

Esistono alternative terapeutiche

Possibili alternative terapeutiche per la sua malattia sono il fingolimod, il natalizumab, l'alemtuzumab ed la ciclofosfamide.

Rischi in caso di rifiuto o ritardo della terapia

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. La letteratura scientifica è attualmente concorde circa la dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione:

La terapia con mitoxantrone può prevedere differenti schemi di somministrazione. Viene usualmente utilizzato ad una dose iniziale di 8-10 mg per metro quadro di superficie corporea per i primi cicli adeguando la dose in relazione alla risposta da parte del paziente.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Considerata la possibile cardi tossicità, è consigliabile effettuare una valutazione mediante elettrocardiogramma ed ecocardiografia prima di iniziare il trattamento.

Si richiede di eseguire accurati e regolari esami della funzione epatica e cardiaca fin da prima che venga intrapresa la terapia con il mitoxantrone.

Le donne in età fertile e i loro partner devono essere informati della necessità di evitare gravidanze e di utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante tutta la terapia e per almeno 6 mesi dopo il termine della stessa.

Monitoraggio.

Durante il trattamento con mitoxantrone verrà richiesta l'esecuzione di un emocromo completo con conta leucocitaria dopo 10 giorni dal trattamento, ed una settimana prima del ciclo successivo. Con le medesime tempistiche verranno monitorate la funzione epatica e renale.

Monitorare i livelli sierici di acido urico e instaurare un trattamento ipouricemizzante ove necessario.

L'ecocardiogramma con valutazione della frazione d'eiezione deve essere ripetuto ed almeno ogni sei mesi.

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

E' essenziale monitorare i valori di globuli bianchi con particolare riferimento ai valori dei neutrofili ed altri parametri come gli indici di funzione epatica e renale, ciclicamente secondo lo schema consigliato.

E' inoltre importante prestare particolare cautela in pazienti con alterata funzione immunitaria o con mielodepressione, o ancora individui sottoposti in precedenza ad altri trattamenti immunosoppressivi quali antracicline o radioterapia.

Pazienti con storia personale o familiare di aptologie cardiache andranno monitorati con particolare attenzione rispetto alla funzionalità cardiaca.

E' opportuno un monitoraggio periodico dei livelli di acido urico.

Il mitoxantrone non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa infusione

Interazioni con altri farmaci

L'interazione con altri trattamenti praticati, anche precedentemente al trattamento con mitoxantrone, in particolare con farmaci chemioterapici e con radioterapia può aumentare l'effetto immunosoppressivo del farmaco, può inoltre incrementare sia il rischio di cardiotossicità, sia il rischio di sviluppare una leucemia o una sindrome mielodisplastica.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La terapia con mitoxantrone non condiziona direttamente la capacità di guidare o di utilizzare apparecchiature meccaniche ma sono descritti casi in cui si sono presentate vertigini o sonnolenza; tale sintomatologia può derivare anche da terapie concomitanti utilizzate per ridurre i sintomi quali nausea e vomito come per esempio alcuni anti emetici. E' consigliabile pertanto evitare di mettersi alla guida di automezzi o prevedere di essere accompagnati in occasione delle somministrazioni della terapia.

Utilizzo di altri farmaci per la SM dopo il Mitoxantrone

Come precedentemente accennato, anche l'utilizzo del mitoxantrone prima di altri farmaci chemioterapici o immunosoppressivi può potenziare l'effetto mielo o immuno soppressivo e può incrementare il rischio di tossicità cardiaca. Nei casi in cui un'ulteriore terapia venga considerata dopo il trattamento con mitoxantrone è opportuno comunque considerare un adeguato periodo di wash out.

Chi può contattare per ulteriori informazioni

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

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 Mitoxantrone (Novantrone®) 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 NOVANTRONE 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 Mitoxantrone
(Novantrone);
- 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 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.
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

NONACCONSENTO

ad essere sottoposto/a a trattamento con MITOXATRONE

a che _____ sia sottoposto a trattamento con Mitoxantrone (Novantrone)

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 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 _____