

USO TERAPEUTICO DELLA CICLOFOSFAMIDE (ENDOXAN) PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SCLEROSI MULTIPLA)

SCHEMA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

Gentile Signora/e _____

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.

Prima di esprimere il Suo consenso è necessario informarla sui rischi e i benefici del trattamento così da consentirLe di prendere una corretta decisione. Questo processo di informazione è conosciuto come “consenso informato”.

Questa scheda informativa non rappresenta un'alternativa al colloquio con il neurologo 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 per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie. In questo modo potrà decidere in maniera più consapevole se accettare la terapia proposta, in modo da 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 attacca erroneamente la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, distruggendola. La perdita della mielina provoca i sintomi della malattia.

La forma più frequente di sclerosi multipla è quella recidivante-remittente (SM-RR), in cui il paziente manifesta ricadute seguite da periodi di miglioramento. Si parla di un “attacco” o di una “ricaduta” per definire la comparsa di nuovi sintomi neurologici. I sintomi che Lei manifesta dipendono da quale parte del sistema nervoso centrale viene colpita. Essi possono essere reversibili parzialmente o totalmente, ma, in genere, con la progressione di malattia i sintomi accusati durante la fase di ricaduta regrediscono sempre meno e il deficit può diventare permanente. Se si verificano diverse ricadute in pochi mesi e con accumulo di disabilità (deficit permanenti) tale forma è considerata aggressiva.

Le forme di SM-RR mal controllate con la terapia possono evolvere nella sclerosi multipla secondariamente progressiva in cui invece è presente una progressione della disabilità a prescindere dalla presenza o meno di ricadute. Il paziente che però presenta anche ricadute più facilmente tende a sviluppare disabilità per cui prevenire le ricadute rimane sempre un obiettivo terapeutico fondamentale.

Lei è affetto da una forma di sclerosi multipla recidivante remittente/secondariamente progressiva con ricadute caratterizzata da una elevata probabilità di sviluppare una disabilità permanente (malattia aggressiva).

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 patologia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della patologia (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 ricadute 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. Nella sclerosi multipla la sua azione è dovuta all'effetto su alcune cellule del sistema immunitario, i linfociti. La riduzione del numero di linfociti circolanti determina una netta riduzione dell'attività del sistema immunitario rivolta contro la mielina del sistema nervoso centrale (autoimmunità). 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 e se le altre terapie utilizzabili si siano dimostrate inefficaci o controindicate.

Quali sono i benefici terapeutici della ciclofosfamide nella SM

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

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

L'efficacia del farmaco potrebbe variare in base a fattori legati alla sua malattia o ad una risposta individuale non ottimale.

Rischi se rifiuto o ritardo la terapia.

In caso di rifiuto o di ritardo nell'inizio della terapia il rischio è lo sviluppo di nuove ricadute cliniche di malattia e la formazione di nuove lesioni evidenti alla risonanza magnetica con possibile progressione della disabilità ad esse legata.

Alternative terapeutiche

Possibili alternative terapeutiche per la sua malattia sono il fingolimod, il natalizumab, l'alemtuzumab, l'ocrelizumab, la cladribina e il mitoxantrone. Per i motivi discussi nella visita del il suo neurologo curante Le propone la ciclofosfamide.

Come si usa

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).

Cosa Le è richiesto di fare durante la somministrazione della Ciclofosfamide

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. Per tale motivo è importante che Lei si impegni

a sottoporsi a tutte le valutazioni richieste, firmando il consenso al trattamento, al fine di garantire un follow-up adeguato.

Se necessario, altri esami possono essere necessari in casi specifici (ad esempio la cistoscopia), qualora emergano altre condizioni da approfondire anche mesi o anni dopo aver terminato la terapia con questo farmaco.

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 dovrà essere discussa con Il Suo neurologo.

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 o nei giorni seguenti, e durare anche per alcuni giorni. Se la nausea non è controllabile o persiste, è necessario informare il medico.
- 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 l) nelle 24 ore immediatamente successive alla somministrazione della chemioterapia
- Riduzione della funzionalità del midollo osseo: con 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 di minima funzionalità 10-14 giorni dalla infusione. Quindi il midollo osseo riprende a funzionare e 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. 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 in genere in forma lieve, talvolta in forma severa.

Effetti indesiderati in dettaglio per organo o apparato

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 e fibrosi della vescica e tumori secondari (vedi dopo) che possono richiedere anche una cistectomia.

La ciclofosfamide è stata anche associata a nefrotossicità (tossicità a livello renale) caratterizzata da necrosi tubulare con conseguente disfunzione renale, in alcuni casi permanente. Sono stati segnalati rari 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 una mielosoppressione (ridotta funzionalità del midollo osseo). La mielosoppressione indotta dalla ciclofosfamide può causare leucopenia con un maggior rischio di infezioni, trombocitopenia (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. È possibile anche osservare una riattivazione di infezioni latenti (ad esempio erpetiche).

Cardiotossicità

Durante il trattamento con ciclofosfamide sono state segnalate miocardite e miopericardite (infiammazione del cuore e del suo rivestimento) che possono essere accompagnate da significativa accumulo di liquido e 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.

Patologia veno-occlusiva del fegato

E' stata segnalata una patologia veno-occlusiva del fegato (VOLD) in pazienti a cui è stato somministrata ciclofosfamide. Come complicazione della VOLD, si può sviluppare sindrome epatorenale ed insufficienza multiorganica. E' stato segnalato un esito fatale per VOLD associata a ciclofosfamide.

Alterazione del processo di guarigione delle ferite

La ciclofosfamide può interferire con il normale processo di guarigione delle ferite.

Alopecia

E' stata segnalata alopecia che può presentarsi più comunemente all'aumentare del dosaggio. I capelli dovrebbero ricrescere dopo il trattamento con il medicinale o anche durante il trattamento sebbene possano essere differenti in consistenza e colore.

Nausea e Vomito

La somministrazione di ciclofosfamide può causare nausea e vomito. L'alcool può aumentare gli effetti emetici e la sensazione di nausea indotti da ciclofosfamide; per tali motivi, il consumo di alcool deve essere evitato nei pazienti trattati con ciclofosfamide.

Stomatiti

La somministrazione di ciclofosfamide può causare stomatiti (mucosite orale). Prestare particolare attenzione all'igiene orale per ridurre l'incidenza di stomatiti.

Tumori

Il trattamento con ciclofosfamide comporta il rischio di sviluppare una neoplasia come conseguenza tardiva (dopo mesi o anni). 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. Altri tumori segnalati dopo l'utilizzo di ciclofosfamide comprendono linfoma, leucemie, cancro alla tiroide, sarcomi, neoplasie della cute.

Rischi sulla fertilità e sulla gravidanza

Genotossicità, 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 noto, ma può essere più lunga di 12 mesi.

Effetto sulla 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 somministrata 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. Le donne 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).

Appare opportuno dunque 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 azospermia 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.

Gli uomini resi temporaneamente sterili dopo l'uso della ciclofosfamide hanno in seguito concepito bambini. Poiché il trattamento con il farmaco può aumentare il rischio di infertilità permanente negli uomini, anche questi ultimi dovrebbero considerare la possibilità di conservare gli spermatozoi presso una Bio-Banca dei gameti, prima di iniziare la terapia.

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 dovrebbero essere evitati.

Controindicazioni

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 a radioterapia),
- infiammazione della vescica
- ostruzione del flusso urinario
- infezioni in atto
- gravidanza e allattamento.

Interruzione del trattamento

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.

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.

Chi puo'contattare per ulteriori informazioni?

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

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. _____ dichiara di aver ricevuto la
presente scheda informativa, che si impegna a leggere attentamente prima di fornire il consenso al trattamento.

Firma e timbro del medico
che ha informato il paziente

Firma del paziente
o del rappresentante legale

**CONSENSO INFORMATO ALL'USO TERAPEUTICO DELLA CICLOFOSFAMIDE
(ENDOXAN)****NELLA SCLEROSI MULTIPLA FORMA RECIDIVANTE REMITTENTE**

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

di essere stato/a esaustivamente informato/a dal Prof./Dott. _____ in modo chiaro e comprensibile, mediante colloquio e scheda informativa .

Dichiara di aver letto e compreso la scheda informativa, presentato dal mio medico, di aver avuto la possibilità di porre domande relative al suo contenuto e che tutte le mie domande hanno ricevuto adeguata risposta. Altresì confermo:

1. che con chiarezza mi è stato spiegato l'obiettivo della terapia e le alternative terapeutiche
2. che con chiarezza mi sono state illustrate le caratteristiche del farmaco, come si somministra ed i possibili effetti collaterali dello stesso con particolare riferimento alla fertilità, gravidanza, effetti sulle feti
3. il mio impegno
 - ad un regolare controllo degli esami ematici e delle urine,
 - alla rivelazione di parametri necessari alla valutazione dell'efficacia del farmaco,
 - alle visite mediche che saranno necessarie,

- alla esecuzione di RM periodiche
- 4. mi impegno inoltre a comunicare tempestivamente al medico di medicina generale e al neurologo del centro la comparsa di qualsiasi effetto collaterale, una eventuale gravidanza o desiderio di programmare una gravidanza, la comparsa di nuove condizioni mediche per cui ad es. sussista la necessità di assumere altri farmaci in modo continuativo (per es. farmaci antiepilettici)
- 5. di aver avuto la possibilità di fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
- 6. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento prima del trattamento proposto;
- 7. essere stato informato della possibilità dei rischi in caso di ritardo o rifiuto della cura proposta;
- 8. di essere stato informato del fatto che in caso di rifiuto verrò/à ugualmente curato ed assistito;
- 9. di aver compreso quanto mi è stato spiegato.
- 10. mi è stata consegnata copia del consenso e materiale informativo in modalità cartacea

Firma del paziente.....data.....

Firma del tutore.....data.....

Firma dell'accompagnatore.....data.....

Firma del medico proponente.....data.....

Firma dell'infermieredata.....