

USO TERAPEUTICO DEL MITOXANTRONE (Novantrone)

NELLA SCLEROSI MULTIPLA

SCHEDA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

Gentile Sig./ra: _____

Le viene proposto di iniziare un trattamento farmacologico con il farmaco mitoxantrone, attualmente in commercio in Italia con varie denominazioni 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 Le fornirà informazioni sul farmaco e sulla terapia.

La preghiamo di leggere attentamente le seguenti informazioni e di discuterne con chi desidera, ad esempio con un amico o un parente. Se ha delle domande La preghiamo di rivolgerle al medico proponente la terapia o ai suoi collaboratori.

Cosa è la Sclerosi Multipla:

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). In questa malattia, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente causando una sorta di infiammazione a carico della guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose. Tali fenomeni infiammatori provocano dei sintomi, definiti “attacco” o “ricaduta”. Nella sclerosi multipla definita recidivante-remittente, i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Nella sclerosi multipla secondariamente progressiva i pazienti presentano una progressione/peggioramento della disabilità in presenza o meno di ricadute.

I sintomi che si manifestano dipendono da quale parte del sistema nervoso centrale viene colpita. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione della 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 della aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della patologia, sebbene alcuni fattori possono essere considerati predittivi dell'andamento della patologia (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche della risonanza magnetica, disabilità residua dopo gli attacchi, 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 chiamata 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 altra terapia alternativa;
- controindicazioni o intolleranza verso altra terapia alternativa;
- 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 e non è ritenuta valida altra alternativa terapeutica.

Alternative terapeutiche

Possibili alternative terapeutiche per la sua malattia sono: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ciclofosfamide, ocrelizumab, cladribina.

Per i motivi discussi nella visita del il suo neurologo curante Le propone il mitoxantrone.

Effetti indesiderati delle infusioni:

Il mitoxantrone è un medicinale attivo citotossico e deve pertanto essere maneggiato con cautela. In presenza di pancytopenia o infezioni attive o severe, 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. 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. Le infezioni sistemiche devono essere trattate contemporaneamente alla terapia con mitoxantrone o immediatamente prima del suo inizio. Non vi sono dati riguardanti la somministrazione di mitoxantrone per una via diversa da quella endovenosa.

Gestione e monitoraggio

Le infezioni devono essere trattate prima di iniziare il trattamento con mitoxantrone. L'immunizzazione può essere inefficace se eseguita durante la terapia con mitoxantrone. E' preferibile evitare l'immunizzazione con vaccini virali vivi ed effettuare le vaccinazioni prima di iniziare la terapia, secondo le linee guida relative all'utilizzo dei vaccini, valutando con il neurologo curante modalità e tempistiche. Monitorare i livelli sierici di acido urico e instaurare un trattamento ipouricemizzante ove necessario. 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. Durante il trattamento con mito-

xantrone verrà richiesta l'esecuzione di un emocromo completo con conta leucocitaria dopo 10 giorni dal trattamento, ed una settimana prima del ciclo successivo.

Come si utilizza e come agisce:

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. Tale risposta viene valutata effettuando un prelievo di sangue alla decima giornata dopo la somministrazione del farmaco per verificare il valore massimo di riduzione dei globuli bianchi. Un ulteriore prelievo può essere effettuato una settimana prima del ciclo terapeutico successivo per verificare la risalita dei globuli bianchi stessi.

Con le medesime tempistiche verranno monitorate la funzione epatica e renale.

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

Gravidanza allattamento e procreazione

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. 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.

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.**

Pazienti di sesso femminile

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.

Popolazioni fragili.

Le persone con comorbidità o che presentino alterazioni del sistema immunitario, patologie cardio e cerebrovascolari, o ancora con familiarità per patologie oncologiche, devono valutare con il neurologo in base al bilancio rischi e benefici eventuali opzioni terapeutiche.

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) ed è stato ipotizzato un aumentato rischio generale di patologie neoplastiche.

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), stravasos 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.

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

UOC di Neurologia.....

-----INTESTAZIONE STRUTTURA -----

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO
A TRATTAMENTO TERAPEUTICO
con il farmaco MITOXANTRONE**

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ___/___/___, età: _____
a _____, residente in _____, Via _____,
n. civico _____, CAP _____,
Attività lavorativa: _____

in qualità di:

paziente

genitore esercente la potestà genitoriale di _____

tutore amministratore di sostegno del Sig. _____

nato/a il ___/___/___ a _____, residente in _____, via _____, n.
civico _____, CAP _____

DICHIARO

- di essere stato/a esaurientemente informato/a dal Prof./Dott. _____ in modo chiaro e comprensibile, mediante colloquio e modulo informativo:
 - che sono/è affetto/a da Sclerosi Multipla
 - che per tale motivo e per le motivazioni discusse durante il colloquio intercorso, è indicato il trattamento terapeutico con il farmaco Mitoxantrone;
 - del fatto che il trattamento sarà eseguito dall'equipe della Struttura _____;
 - del tipo e delle caratteristiche del trattamento terapeutico cui verrò/à sottoposto;
 - delle indicazioni, controindicazioni, possibili benefici ed insuccessi del trattamento proposto;
 - degli eventuali rischi generici e specifici e delle possibili complicanze del trattamento proposto, ivi compresi il rischio di Leucemia mieloide acuta ed i rischi per eventuali gravidanze;

- del fatto che il trattamento proposto potrà essere modificato dall'operatore nel corso della cura qualora egli lo ritenesse necessario e/o opportuno anche nel caso di insufficiente tolleranza al trattamento o aderenza ai controlli di follow up;
 - del decorso post-trattamento e degli eventuali tempi di degenza medi;
 - dei controlli da effettuare e delle misure igieniche e prescrizioni da seguire a domicilio;
 - delle possibili alternative terapeutiche al trattamento proposto e dei relativi rischi e complicanze (Leucemia mieloide acuta e rischi per eventuali gravidanze);
 - delle motivazioni che rendono più indicato il trattamento proposto rispetto alle alternative terapeutiche;
2. di aver avuto la possibilità di fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto risposte esaurienti;
 3. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento prima del trattamento proposto;
 4. essere stato informato della possibilità dei rischi in caso di ritardo o rifiuto della cura proposta;
 5. di essere stato informato del fatto che in caso di rifiuto verrà/à ugualmente curato ed 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

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

ad essere sottoposto / a che il Sig. _____ sia sottoposto a trattamento con Mitoxantrone _____

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 scientifici e per pubblicazioni scientifiche.

firma del paziente/rappresentante legale _____ *data* _____
(leggibile) _____

firma del medico _____ *data* _____
(leggibile)

Mi sono state indicate le persone che, presso il Centro, svolgono attività di assistenza alle quali potermi rivolgere in caso di necessità.

- 1) Dr _____ Tel _____
- 2) Dr _____ Tel _____
- 3) Dr _____ Tel _____