

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Mitoxantron Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Mitoxantron Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak piersi z przerzutami.

Rak piersi jest główną przyczyną zgonów kobiet z powodu choroby nowotworowej na świecie, uważa się, że rocznie powoduje pół miliona zgonów. Jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet z powodu choroby nowotworowej zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych. Rak piersi daje przerzuty do odległych rejonów ciała, zazwyczaj do płuc, kości, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego; można go leczyć, lecz zasadniczo jest chorobą nieuleczalną. Częstość występowania raka piersi jest silnie związana z wiekiem. Całkowita częstość występowania choroby jest najwyższa u kobiet starszych, co związane jest również z ich statusem hormonalnym. Do czynników ryzyka możemy zaliczyć: menopauzę, stosowanie doustnej antykoncepcji, palenie papierosów i rak piersi w wywiadzie rodzinnym. Geny BRC1 i BRC2 to ludzkie geny supresorowe. Wykazano, iż mutacje w tych genach związane są ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – ang. Non-Hodgkin's lymphoma).

Chłoniak nieziarniczy jest dziesiątym najczęściej występującym typem nowotworu na świecie. Z około 365 000 nowo zdiagnozowanych przypadków w 2008 roku (3% ogólnej liczby zachorowań) dwa na pięć przypadków (41%) to nowotwory hematologiczne. Częstość występowania NHL na świecie różni się; najwyższy wskaźnik zachorowalności obserwujemy w najbardziej gospodarczo rozwiniętych regionach świata (np. Ameryka Północna, Australia, Nowa Zelandia, Północna Europa), a najniższy w regionach najstabilniej rozwiniętych (Południowo-środkowa i wschodnia Azja, Karaiby). Chłoniaki nieziarnicze występują częściej u osób z osłabionym układem odpornościowym (np. u pacjentów z HIV/AIDS lub u pacjentów z obniżoną odpornością po przeszczepieniu narządu), gdzie wystąpieniu choroby sprzyja zakażenie wirusem Epsteina-Barr. Wykazano, iż niektóre czynniki środowiskowe, a mianowicie pestycydy i herbicydy, zakażenie wirusem wątroby typu C (HCV) związane są ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia NHL jednak ich znaczenie nie zostało ustalone.

Ostra białaczka nielimfocytowa (ANLL – ang. Acute non-lymphocytic leukaemia).

Białaczka jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci. Stanowi ona 30% wszystkich nowotworów rozpoznanych u dzieci poniżej 15 roku życia w krajach uprzemysłowionych. Ostra białaczka nielimfocytowa występuje najczęściej w USA, Australii i Europie Zachodniej. Częstość jej występowania różni się w zależności od rasy i płci. W ciągu kilku pierwszych lat życia częstość występowania ostrej białaczki nielimfocytowej jest wyższa u dzieci rasy białej niż czarnej, aczkolwiek u dzieci rasy czarnej w wieku ≥ 3 lat zachorowalność na tę chorobę jest nieco wyższa. Częstość występowania choroby u mężczyzn w USA jest znacznie wyższa niż obserwowana u mężczyzn we wszystkich innych krajach.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Mitoxantron Accord wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego oraz ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Stosowany jest również w leczeniu bólu będącego wynikiem zaawansowanego hormononiezależnego raka prostaty w skojarzeniu z niską dawką kortykosteroidów w przypadku, gdy standardowa terapia lekami przeciwbólowymi jest niewystarczająca lub nieodpowiednia.

Mitoxantron jest pochodną antracenodionu, który wiąże się z jądrowym DNA. Dokładny mechanizm działania nie został całkowicie poznany. Mitoxantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. Mitoxantron można podawać łącznie z wieloma innymi cytostatykami i glikokortykosteroidami. Obserwowano wzmożone działanie na czynność szpiku kostnego i błonę śluzową przewodu pokarmowego, jednak działanie to jest odwracalne. Można

tego uniknąć przez odpowiednie dostosowanie dawki. Nie obserwowano ciężkich lub niespodziewanych reakcji niepożądanych na inne jednocześnie przyjmowane leki.

Podmiot odpowiedzialny nie prowadził badań oceniających oczekiwane korzyści po zastosowaniu mitoksantronu biorąc pod uwagę podobieństwo do obecnych na rynku produktów leczniczych.

VI.2.3 **Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Nie dotyczy.

VI.2.4 **Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem**

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Białaczka, w tym wtórny nowotwór białych krwinek (ostra białaczka szpikowa) oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu szpiku kostnego prowadzące do powstawania komórek krwi o nieprawidłowej budowie, które mogą rozwinąć się w białaczkę (zespół mielodysplastyczny, MDS – ang. myelodysplastic syndrome).	<p>Stosowanie mitoksantronu w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i/lub radioterapią może prowadzić do rozwoju nowotworu białych krwinek (ostra białaczka szpikowa) oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu szpiku kostnego prowadzące do powstawania komórek krwi o nieprawidłowej budowie, które mogą rozwinąć się w białaczkę (zespół mielodysplastyczny).</p> <p>Możliwe działania niepożądane: <u>Częstość nieznana:</u> - Ostra białaczka szpikowa (AML – ang. acute myeloid leukemia, nowotwór białych krwinek). - Zespół mielodysplastyczny (MDS), nieprawidłowości w funkcjonowaniu szpiku kostnego prowadzące do powstawania komórek krwi o nieprawidłowej budowie, które mogą rozwinąć się w białaczkę.</p> <p>AML i MDS mogą być spowodowane podawaniem inhibitorów topoizomerazy II, jeśli te podawane są z innymi lekami przeciwnowotworowymi i/lub radioterapią. Inhibitory topoizomerazy II to grupa leków, do której należy mitoksantron.</p>	<p>Tak.</p> <p>U pacjentów przyjmujących mitoksantron z innymi lekami przeciwnowotworowymi i/lub radioterapią lekarz zleci częstsze wykonywanie badań krwi, w których szczególnie monitorowana będzie liczba białych krwinek (neutrofili).</p>
Reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)	<p>Możliwe działania niepożądane: <u>Częstość nieznana:</u> Reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny (reakcja alergiczna powodująca trudności</p>	<p>Tak.</p> <p>Leku Mitoxantron Accord nie wolno stosować u pacjentów z nadwrażliwością na mitoksantron lub którykolwiek</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	z oddychaniem oraz obrzęk skóry, warg i języka).	z pozostałych składników tego leku.
Zaburzenia serca spowodowane krótkotrwałym i długotrwałym stosowaniem leku.	<p>Jeśli pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poddany był radioterapii klatki piersiowej, - ma chorobę serca w wywiadzie. <p>W tych przypadkach należy spodziewać się, że może rozwinąć się ciężka choroba serca, taka jak niewydolność serca lub pogorszenie jego funkcjonowania.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z powyższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy podać pełną dawkę leku Mitoxantron Accord, - pacjenta należy regularnie monitorować, aby ocenić czy serce pracuje prawidłowo. <p>Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie inne leki mogące uszkadzać serce (tzw. antracykliny), ponieważ toksyczne działanie tych leków na serce może zostać zwiększone.</p> <p>Możliwe działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przemijające zmiany w zapisie EKG po długim leczeniu. - Arytmie (zaburzenia rytmu serca). <p>Często:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niewydolność serca po długotrwałym leczeniu, bradykardia zatokowa (zwolnienie akcji serca) - Problemy z sercem, które mogą spowodować słycony oddech lub obrzęk kostek. <p>Częstość nieznaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kardiomiopatia (osłabienie lub zmiana struktury mięśnia sercowego), - Zawał mięśnia sercowego (atak serca). 	<p>Tak.</p> <p>U pacjentów wcześniej leczonych pochodnymi antracyklin, wcześniej lub jednocześnie poddanych radioterapii w obrębie klatki piersiowej lub śródpiersia lub u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie zaleca się zachowanie większej ostrożności, dokładne i regularne badania serca od początku leczenia.</p> <p>W trakcie długotrwałego stosowania mitoksantronu zaleca się, aby badania serca wykonywać u pacjentów leczonych dawką skumulowaną większą niż 160 mg/m² pc.</p>
Zespół rozpadu guza	<p>Możliwe działania niepożądane:</p> <p><u>Rzadko:</u></p>	<p>Tak.</p> <p>Poprzez częstsze wykonywanie badań krwi lekarz będzie monitorował w szczególności poziom</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>- zespół rozpadu guza. Prowadzi to do wystąpienia hyperurykemii, hiperkaliemii, hiperfosfatemii (zwiększonego stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu oraz obniżonego stężenia wapnia we krwi). Działanie to występuje, kiedy mitoksantron stosowany jest, jako element terapii skojarzonej z innymi lekami, jak również, gdy stosowany był w monoterapii.</p> <p><u>Częstość nieznana:</u> Hyperurykemia (podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi).</p>	<p>kwasu moczowego, potasu, fosforu i wapnia we krwi.</p>
Zakażenia	<p>Wszelkie zakażenia (infekcje) należy wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania mitoksantronu.</p>	<p>Tak. Poprzez częstsze wykonywanie badań krwi lekarz będzie monitorował w szczególności liczbę białych krwinek (neutrofilii) we krwi.</p>
Przedawkowanie	<p>Zastosowanie większej dawki leku Mitoxantron Accord może spowodować toksyczne działanie leku na nerki, wątrobę, przewód pokarmowy i proces tworzenia czerwonych krwinek. W rzadkich przypadkach ciężka leukopenia (nieprawidłowo niska liczba białych krwinek) wraz z towarzyszącą infekcją może być śmiertelna. Lekarz będzie uważnie monitorował stan pacjenta i zastosuje odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia tych objawów.</p>	<p>Tak Mitoxantron Accord może być podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Produkt przed podaniem należy rozcieńczyć i podawać wyłącznie poprzez infuzję dożylną. Dawkę ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecana dawka opiera się na powierzchni ciała pacjenta, która jest obliczana w metrach kwadratowych. Dodatkowo w trakcie leczenia wykonywane będą regularne badania krwi. Dawka będzie dostosowywana w zależności od wyników tych badań.</p>

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
<p>Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z mielosupresją (zahamowaniem czynności szpiku kostnego) i w złym stanie ogólnym.</p>	<p>Nie stosować leku Mitoxantron Accord, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynność szpiku kostnego pacjenta jest znacznie zahamowana, (jeśli wytwarzanych jest zbyt mało czerwonych krwinek), - szpik kostny nie pracuje prawidłowo lub gdy pacjent jest w złym stanie ogólnym, lekarz zaleci częstsze badania krwi, w których będzie monitorował w szczególności liczbę białych krwinek (neutrofilii) we krwi.

	<p>Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli pacjent przyjmuje inne leki hamujące czynność szpiku kostnego (np. leki przeciwnowotworowe). Stosowanie tych leków razem z mitoksantronem może nasilać ich szkodliwe działanie na szpik kostny oraz nasilać szkodliwe działanie mitoksantronu.</p> <p>Możliwe działania niepożądane: Bardzo często: Mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku kostnego). Jest to działanie niepożądane ograniczające dawkę mitoksantronu. Mielosupresja może być bardziej nasiloną i trwać dłużej u pacjentów, którzy wcześniej poddani byli chemio- lub radioterapii.</p>
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.	W przypadku jednoczesnego stosowania mitoksantronu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z niewydolnością wątroby należy dostosować dawkę.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z obrzękiem.	U niektórych pacjentów może wystąpić działanie niepożądane: Często: obrzęk.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z wodobrzuszem.	Zaleca się uważny monitoring pacjentów z wodobrzuszem.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z wysiękiem opłucnowym.	Zaleca się uważny monitoring pacjentów z wysiękiem opłucnowym.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Ciąża	Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Mitoksantron ma szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko. Dlatego nie należy stosować mitoksantronu, jeśli pacjentka jest w ciąży, zwłaszcza w ciągu pierwszego trymestru. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Mitoxantron Accord powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza i zaprzestać przyjmowania leku. Partnerzy seksualni pacjentów leczonych mitoksantronem powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.
Stosowanie u dzieci	Doświadczenie z zastosowaniem mitoksantronu u dzieci i młodzieży jest ograniczone.
Bezpieczeństwo dokanałowego podania leku.	Leku Mitoxantron Accord nie wolno podawać poprzez wstrzyknięcie do płynu mózgowo-rdzeniowego w kanale kręgowym (dokanałowa droga podania).

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Obecnie dostępne informacje wskazują, że lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.0	12.11.2013	<p>Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none">- Białaczka, w tym wtórna ostra białaczka szpikowa (AML) i zespół mielodysplastyczny (MDS),- Reakcje anafilaktyczne,- Zaburzenia serca spowodowane krótkotrwałym i długotrwałym stosowaniem,- Zespół rozpadu guza,- Zakażenia,- Przedawkowanie. <p>Ważne potencjalne ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none">- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z mielosupresją i w złym stanie ogólnym,- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby,- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z obrzękiem,- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z wodobrzuszem,- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z wysiękiem opłucnowym. <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none">- bezpieczeństwo dokanałowego podania leku.	-----