

Opas lääkkeen määrääjille – mitoksantroni MS-taudin hoidossa

Johdanto

Tämä terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattu opas on suunniteltu tarjoamaan tietoa sydäntoimintaan/sydänlihakseen kohdistuvan toksisuuden riskistä ja sekundaarisen akuutin myelooisen leukemian riskistä, kun mitoksantronia käytetään MS-taudin hoidossa, sekä aiheellisista toimista näiden riskien minimoimiseksi. Opas helpottaa asiasta keskustelua potilaan kanssa ja auttaa vastaamaan potilaan mahdollisiin kysymyksiin ja huolenaiheisiin.

Oppaassa on tärkeää tietoa mitoksantronin käyttöön liittyvästä sydäntoimintaan/sydänlihakseen kohdistuvan toksisuuden riskistä ja sekundaarisen akuutin myelooisen leukemian riskistä.

Tutustukaa silti valmisteyhteenvedoon, jossa on täydet tiedot mitoksantronista.

Sydäntoiminnan muutokset / sydänlihastoksisuus:

Mitoksantronihoitoa aikana tai kuukausien tai vuosien kuluttua hoidon päättymisestä on ilmoitettu toiminnallisia sydänmuutoksia, mm. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienentymistä. Muita kliinisesti merkittäviä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuneita vaikutuksia ovat olleet EKG-muutokset ja akuutit rytmihäiriöt. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu myös kardiomyopatiaa. EKG-poikkeamia on raportoitu. Myös kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, jossa LVEF-arvo on ollut < 50 %, on raportoitu.

Näitä sydäntapahtumia on esiintynyt yleisimmin potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa antrasykliinihoitoa tai aiempaa välikarsinan/rintakehän sädehoitoa tai joilla on entuudestaan sydäntauti. Muiden sydäntoksisien lääkkeiden samanaikainen anto voi sekin suurentaa sydäntoksisuuden riskiä. Suurempi varovaisuus on tarpeen näiden potilasryhmien kohdalla, ja säännöllisiä, huolellisia sydäntutkimuksia suositellaan hoidon alusta alkaen.

Syöpäpotilailla oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riskin arvioitiin olevan 2,6 %, kun potilaan saama kumulatiivinen annos oli enintään 140 mg/m².

Mitoksantroniin liittyvän sydäntoksisuusrisikin minimoimiseksi lääkettä määräävien lääkäreiden on aiheellista ottaa huomioon seuraavat seikat:

- Kaikki potilaat on arvioitava sydänoireiden ja -löydösten varalta ennen mitoksantronihoitoa aloittamista ottamalla anamneesi sekä tekemällä lääkärintarkastus ja EKG-tutkimus. Pitkäaikaishoidossa sydänseuranta on tarpeen, vaikka potilaalla ei olisi tiedossa olevia riskitekijöitä. MS-taudin hoidossa elinikäinen kumulatiivinen enimmäisannos ei saa ylittää 72 mg/m².
- Kaikkien potilaiden LVEF-arvo (vasemman kammion ejektiofraktio) on arvioitava kvantitatiivisesti lähtötilanteessa asianmukaisin menetelmin (esim. kaikukardiografia, sydämen toiminnan gammakuvaus [multiple-gated-acquisition, MUGA], magneettikuvaus [MK] jne.).

On suositeltavaa arvioida MS-potilaiden LVEF-arvo kaikukardiografialla tai MUGA-tutkimuksella ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen antoa ennen hoidon alkua, ennen jokaista annosta ja myöhemmin vuosittain säännöllisesti, kunnes hoidon lopettamisesta on kulunut 5 vuotta.

Sydäntoimintaa on seurattava huolellisesti hoidon aikana. On suositeltavaa arvioida LVEF-arvo säännöllisin väliajoin ja/tai jos kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai löydöksiä ilmenee. Sydäntoksisuutta saattaa esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski suurenee kumulatiivisen annoksen myötä. Sydäntoksisuutta saattaa esiintyä myös pienemmillä kumulatiivisilla mitoksantroniannoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Aiempaa daunorubisiini- tai doksorubisiinihoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä sydänvaikutuksia, joten näillä potilailla mitoksantronihoitoa hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti ennen

hoidon aloittamista. Mitoksantronihoitoon turvallisuutta ja tehoa natalitsumabi-, fingolimodi-, alemtutsumabi-, dimetyylifumaraatti- tai teriflunomidihoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Akuuttia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa voi joskus esiintyä potilailla, jotka ovat saaneet mitoksantronia akuutin myelooisen leukemian hoitoon, eikä riskin suurenemista myös MS-taudin hoidossa voida sulkea pois.

Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia:

Mitoksantronihoito suurentaa sekundaarisen akuutin myelooisen leukemian (AML) riskiä.

Mitoksantronin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita AML-tapauksia.

Sekundaaristen maligniteettien kehittymisriskin takia mitoksantronihoitoon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Käyttöön liittyvät varotoimet:

Mitoksantroni on tehokas sytotoksinen lääke. Sitä saavat käyttää lääkärit, joilla on kokemusta antineoplastisten lääkkeiden käytöstä MS-taudin hoidossa ja mahdollisuus kliinisten, hematologisten ja biokemiallisten parametrien säännölliseen seurantaan hoidon aikana ja sen jälkeen.

Täydellinen verenkuva on määritettävä toistuvasti hoidon aikana ja annosta muutettava tarvittaessa tulosten perusteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea. www-sivusto: www.fimea.fi.

Tarkistuslista terveydenhuoltohenkilöstölle

Käyttäkää tätä tarkistuslistaa ja valmisteyhteenvedoa kunkin mitoksantroniin liittyvän käynnin yhteydessä.

- Sydäntoimintaan/sydänlihakseen kohdistuva toksisuus (mm. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja LVEF-arvon [vasemman kammion ejektiofraktion] pieneneminen) ja sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia (AML) ovat merkittäviä mitoksantronin käyttöön liittyviä riskejä.
- Mitoksantronihoitoon liittyvän sydäntoimintaan/sydänlihakseen kohdistuvan toksisuuden riski on suurempi seuraavissa tilanteissa:
 - potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa antrasykliinihoitoa
 - potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa välikarsinan/rintakehän sädehoitoa
 - potilailla, joilla on entuudestaan sydäntauti
 - muiden sydäntoksisien lääkkeiden samanaikaisen annon yhteydessä.
- Mitoksantroniin liittyvän sydäntoksisuusriskin minimoimiseksi lääkettä määräävien lääkärin on aiheellista ottaa huomioon seuraavat seikat:
 - Kaikki potilaat on arvioitava sydänoireiden ja -löydösten varalta ennen mitoksantroni-hoidon aloittamista ottamalla anamneesi sekä tekemällä lääkärintarkastus ja EKG-tutkimus. Pitkäaikaishoidossa sydänseuranta on tarpeen, vaikka potilaalla ei olisi tiedossa olevia riskitekijöitä.
 - Kaikkien potilaiden LVEF-arvo on arvioitava kvantitatiivisesti lähtötilanteessa asianmukaisin menetelmin (esim. kaikukardiografia, sydämen toiminnan gammakuvaus [multiple-gated acquisition MUGA], magneettikuvaus jne.).
- Sydäntoksisuutta saattaa esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski suurenee kumulatiivisen annoksen suurenemisen myötä.
- Sekundaarisen AML:n (lääkkeiden aiheuttaman leukemian) riski voi olla suurentunut, jos mitoksantronia käytetään seuraavasti:
 - ei-metastasoituneen rintasyövän liittämissä hoitoissa
 - samanaikaisesti muiden antineoplastisten aineiden (etenkin antrasykliinien) ja/tai sädehoidon kanssa.
- Mitoksantroniin liittyvän sekundaarisen AML:n riskin minimoimiseksi lääkettä määräävien lääkärin on aiheellista ottaa huomioon seuraavat seikat:
 - Kliinisiä, hematologisia ja biokemiallisia parametreja seurataan säännöllisesti hoidon aikana ja sen jälkeen.
 - Täydellinen verenkuva on määritettävä toistuvasti hoidon aikana ja annosta muutettava tarvittaessa tulosten perusteella.

Mitoksantronia ei saa määrätä, jos yksikin tämän kohdan ruuduista rastitetaan eli jos potilas:	
☐	On aiemmin osoittautunut yliherkäksi mitoksantronihydrokloridille, muille antrasykliineille tai valmisteen jollekin muulle aineelle
☐	On syvässä luuydinsuppressiossa
☐	On raskaana
☐	Imettää
☐	Sairastaa ei-metastasoitunutta rintasyöpää.

Onko jo(ita)kin seuraavista esiseulontatesteistä tehty? Rastittakaa kaikki tehdyt tutkimukset ja kirjatkaa tehty tutkimus / tehdyt tutkimukset, päivämäärät ja tulokset:	
☐	Lääkärintarkastus
☐	EKG/Holter-seuranta (lähtötilanne mainittava)
☐	Sydämen kaikukuvaus
☐	Sydämen toiminnan gammakuvaus (MUGA)
☐	Magneettikuvaus
☐	Elektrofysiologinen tutkimus
☐	Sepelvaltimoiden angiografia
☐	Verikokeet (esim. elektrolyytit, täydellinen verenkuvaa trombosyyttiarvoineen)
☐	Ei mikään näistä.

Varmistakaa, että potilaat ymmärtävät, että seuraavista seikoista on kerrottava lääkärille ennen mitoksantronioidon aloittamista: • aiempi mitoksantronihoito • sydänvaivat • maksavaivat • munuaisvaivat • matalat verisoluarvot • infektio • aiempi rintakehän alueen sädehoito • mikä tahansa muu sairaus tai tila. ➤ Näissä tilanteissa huolellinen valvonta on tarpeen.
--

Kertokaa potilaalle, että sydäntoksisuuden riski suurenee, jos potilas: • on saanut aiempaan syövän lääkityksenä antrasykliini- tai antraseenidionihoitoa • on saanut aiemmin rintakehän alueen sädehoitoa • sairastaa entuudestaan sydäntautia • on käyttänyt tai käyttää parhaillaan lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydämeen.
Kertokaa potilaalle, että AML:n riski suurenee, jos potilas: • on saanut aiempaan syövän lääkityksenä antrasykliini- tai antraseenidionihoitoa • on saanut aiemmin rintakehän alueen sädehoitoa. ➤ Näissä tilanteissa potilaiden tulee olla erityisen valppaana sydäntoksisuuden ja AML:n oireiden ja löydösten varalta.

Kertokaa potilaille sydäntoksisuuden ja AML:n oireista ja löydöksistä. Kehottakaa heitä ilmoittamaan niistä.
--

Sydäntoksisuuden oireita:

- hengenahdistus
- nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- äkillinen painonnousu
- nopea syke tai sydämentykytys.

AML:n oireita:

- epätavallisen voimakas väsymys ja heikotus
- infektioiden lisääntyminen
- alttius mustelmille ja verenvuodoille
- kuume
- luukipu
- hengitysvaikeus
- selittämätön painonlasku
- yöhikoilu.

➤ Potilaiden on oltava erityisen valppaana ja ilmoitettava teille tai hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos heillä on mitään näistä ongelmista mitoksantronihoitoa aikana tai sen jälkeen.

Kehottakaa potilaita ilmoittamaan teille, jos jokin edellä mainituista muuttuu tai pahenee selvästi.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) arviointi kaikukardiografialla tai MUGA-tutkimuksella on suositeltavaa ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen antamista ja ennen kutakin annosta MS-potilailla. Lisäksi on suositeltavaa tehdä LVEF-arviointi vuosittain 5 vuoden ajan hoidon päättyttyä.

➤ On suositeltavaa arvioida LVEF-arvo säännöllisin väliajoin ja/tai jos kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai löydöksiä ilmenee.

➤ Mitoksantronia ei tavallisesti pidä antaa MS-potilaille, joilla LVEF-arvo on < 50 % tai joilla se on pienentynyt kliinisesti merkittävästi.

Täydellinen verenkuva, verihiutaleet mukaan lukien, on tutkittava ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen antamista, 10 päivän kuluttua lääkkeenannosta, ennen jokaista myöhempää infuusiota ja mikäli infektioiden oireita ja löydöksiä ilmenee.

➤ Lääkkeen annostusta muutetaan näiden kokeiden tulosten mukaisesti.

➤ Verikokeita tehdään tavallista tiheämmin neutrofiilisten valkosolujen määrän seuraamiseksi:

- jos potilaan neutrofiiliarvo on alle 1 500 solua/mm³
- jos mitoksantroniannos on suuri (> 14 mg/m²/vrk 3 päivän ajan).

Kertokaa potilaille, että MS-taudin hoidossa mitoksantronin enimmäisannos koko elinaikana ei saa olla yli 72 mg/m².

➤ Jos potilaalla ei ole tiedossa olevia riskitekijöitä, sydänseuranta on tarpeen pitkäaikaishoidossa.

Kehottakaa vahvasti potilaita lukemaan kussakin mitoksantronipakkauksessa oleva pakkaus-seloste. Siinä kerrotaan mahdollisista haittavaikutuksista, joita potilaiden on pidettävä silmällä.

Epäillyistä haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan: Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Kööpenhamina S, Tanska: mi.finland@sandoz.com, Puhelin: 010 6133 415 tai Lääkealan

***turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034
Fimea. www-sivusto: www.fimea.fi***