

Riktlinjer för förskrivning – mitoxantron vid behandling av MS

Inledning

Dessa riktlinjer för vårdgivare har tagits fram för att informera om risken för förändrad hjärtfunktion/myokardtoxicitet och sekundär akut myeloisk leukemi vid användning av mitoxantron för behandling av multipel skleros, och om de åtgärder som ska vidtas för att minska denna risk. Riktlinjerna underlättar dialogen med patienten och gör det lättare att besvara patientens frågor eller bemöta eventuell oro.

Även om riktlinjerna innehåller viktig information om risken för förändrad hjärtfunktion/myokardtoxicitet och sekundär akut myeloisk leukemi vid användning av mitoxantron bör produktresumén läsas för att få fullständig information om mitoxantron.

Förändrad hjärtfunktion/myokardtoxicitet:

Fall av funktionella hjärtförändringar, inklusive hjärtsvikt och minskning av vänster kammars ejektionsfraktion, har rapporterats antingen under behandling med mitoxantron eller månader eller år efter att behandlingen har avslutats. Andra effekter på hjärtkärlsystemet, som har haft klinisk betydelse, är förändringar i elektrokardiogram (EKG) och akut arytmi. Sällsynta förekomster av kardiomyopati har också rapporterats. Fall av EKG-avvikelser har rapporterats. Fall av hjärtsvikt där vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) < 50 % har också rapporterats.

Dessa hjärthändelser har främst inträffat hos patienter som tidigare har behandlats med antracykliner eller strålning av mediastinum eller bröstorg, eller hos patienter med befintlig hjärtsjukdom. Samtidig administrering av andra kardiotoxiska läkemedel kan också öka risken för hjärttoxicitet. Extra försiktighet krävs vid behandling av dessa patienter och noggranna regelbundna hjärtundersökningar rekommenderas från och med behandlingsstarten.

Hos cancerpatienter uppskattades risken för symtomatisk hjärtsvikt till 2,6 % för patienter som fick upp till en kumulativ dos på 140 mg/m².

För att minska risken för hjärttoxicitet vid användning av mitoxantron ska förskrivare beakta följande:

- Alla patienter ska utvärderas med avseende på kardiella tecken och symtom genom anamnes, kroppsundersökning och EKG innan behandling med mitoxantron sätts in. Vid långtidsbehandling ska hjärtövervakning ske även för patienter för vilka inga riskfaktorer har identifierats. Vid behandling av MS får den totala kumulativa livstidsdosen inte överstiga 72 mg/m².
- Alla patienter ska genomgå en kvantitativ utvärdering baserat på utgångsvärde av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) med hjälp av en lämplig metod (t.ex. ekokardiogram, MUGA-skanning [multiple-gated acquisition], magnetisk resonanstomografi [MR] osv.).

Utvärdering av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) genom ekokardiogram eller MUGA (multiple-gated acquisition) rekommenderas hos MS-patienter före administrering av den initiala dosen mitoxantron före behandlingen påbörjas, före varje dos och därefter årligen regelbundet tills det gått 5 år sedan behandlingen avslutats. Hjärtfunktionen ska övervakas noggrant under behandlingen. LVEF-utvärdering rekommenderas regelbundet och/eller om tecken eller symtom på hjärtsvikt uppstår. Hjärttoxicitet kan uppstå när som helst under behandlingen med mitoxantron, och risken ökar vid kumulativa doser. Hjärttoxicitet vid användning av mitoxantron kan uppstå vid låga kumulativa doser oavsett om kardiella riskfaktorer föreligger eller inte.

På grund av den eventuella risken för kardiella effekter hos patienter som tidigare har behandlats med daunorubicin eller doxorubicin ska nytta och risker med mitoxantronbehandling hos dessa patienter övervägas noga innan behandling påbörjas. Säkerheten och effekten av mitoxantronbehandling efter behandling med natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat eller teriflunomid har inte undersökts.

Akut hjärtsvikt kan ibland förekomma hos patienter som behandlats med mitoxantron för akut myeloisk leukemi, och ökad risk också vid behandling av MS kan inte uteslutas.

Sekundär akut myeloisk leukemi:

Behandling med mitoxantron ökar risken för att utveckla sekundär akut myeloisk leukemi (AML).

Fall av AML med dödlig utgång har rapporterats vid användning av mitoxantron.

På grund av risken för malignitetsutveckling ska nytta och risker vid mitoxantronbehandling övervägas noga innan behandling påbörjas.

Försiktighet:

Mitoxantron är ett aktivt cytotoxiskt medel som ska användas av läkare som har kunskap om användning av antineoplastiska läkemedel vid behandling av MS och med tillgång till resurser för regelbunden övervakning av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under och efter behandling.

Fullständiga blodkroppsräkningar ska göras fortlöpande under behandlingen och dosen ska vid behov justeras enligt resultaten.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till: Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret PB 55, 00034 Fimea. www.fimea.fi.

Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal

Använd denna checklista tillsammans med produktresumén vid alla konsultationer om mitoxantron.

- Förändrad hjärtfunktion/myokardtoxicitet (inklusive hjärtsvikt och minskning av vänster kammars ejektionsfraktion) och sekundär akut myeloisk leukemi (AML) är betydande risker vid användning av mitoxantron.
- Risken för förändrad hjärtfunktion/myokardtoxicitet med mitoxantron är högre:
 - hos patienter som tidigare har behandlats med antracykliner
 - vid tidigare strålning av mediastinum/bröstorg
 - hos patienter med befintlig hjärtsjukdom
 - vid samtidig administrering av andra kardiotoxiska läkemedel.
- För att minska risken för hjärttoxicitet vid användning av mitoxantron ska förskrivare beakta följande:
 - Alla patienter ska utvärderas med avseende på kardiella tecken och symtom genom anamnes, kroppsundersökning och EKG innan behandling med mitoxantron sätts in. Vid långtidsbehandling ska hjärtövervakning ske även för patienter för vilka inga riskfaktorer har identifierats.
 - Alla patienter ska genomgå en kvantitativ utvärdering baserat på utgångsvärde av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) med hjälp av en lämplig metod (t.ex. ekokardiogram, MUGA-skanning [multiple-gated acquisition], MR osv.).
- Hjärttoxicitet kan uppstå när som helst under behandlingen med mitoxantron, och risken ökar vid ökade kumulativa doser.
- Risken för sekundär AML (en typ av leukemi som orsakas av läkemedelsanvändning) kan vara förhöjd när mitoxantron används:
 - som adjuvant behandling av icke-metastaserad bröstcancer
 - samtidigt med andra antineoplastiska läkemedel (främst antracykliner) och/eller strålning.
- För att minska risken för sekundär AML vid användning av mitoxantron ska förskrivare beakta följande:
 - Regelbunden övervakning av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under och efter behandling.
 - Fullständiga blodkroppsräkningar ska göras fortlöpande under behandlingen och dosen ska vid behov justeras enligt resultaten.

Förskriv inte mitoxantron om du kryssar för någon av rutorna i detta avsnitt. Patienten:	
☐	har uppvisat tidigare överkänslighet mot mitoxantronhydroklorid, andra antracykliner eller något av dess innehållsämnen
☐	har allvarlig benmärgssuppression
☐	är gravid
☐	ammar

☐	har icke-metastaserad bröstcancer
--------------------------	-----------------------------------

Har någon av följande prescreeningtester utförts? Kryssa för alla som stämmer och ange vilka tester samt datum och resultat:

☐	Kroppsundersökning
☐	EKG/Holter-övervakning (inkludera utgångsvärdet)
☐	Ekokardiogram
☐	MUGA (Multi Gated Radionuclide Angiography)
☐	Magnetisk resonanstomografi (MR)
☐	Elektrofysiologisk undersökning (EPS)
☐	Koronarangiografi
☐	Blodprover (t.ex. elektrolyter och fullständig blodkroppsräkning inklusive trombocyter)
☐	Inget av ovanstående

Säkerställ att patienterna förstår att de ska informera sin läkare innan de börjar använda mitoxantron om de har:

- fått mitoxantron tidigare
- hjärtproblem
- problem med levern
- problem med njurarna
- lågt antal blodkroppar
- en infektion
- fått strålbehandling av bröstorgansområdet
- andra medicinska tillstånd

➤ I dessa situationer rekommenderas noggrann övervakning.

Berätta för patienten att risken för hjärttoxicitet ökar om han eller hon:

- tidigare har behandlats med cancerläkemedel av typen antracykliner eller antracenedioner
- har fått strålbehandling av bröstkorgen
- har en befintlig hjärtsjukdom
- har använt eller använder läkemedel som kan påverka hjärtat

Berätta också för patienten att risken för AML ökar om han eller hon:

- tidigare har behandlats med cancerläkemedel av typen antracykliner eller antracenedioner
- har fått strålbehandling av bröstkorgen

➤ I dessa situationer SKA patienten vara extra uppmärksam på eventuella tecken och symtom på hjärttoxicitet eller AML.

Informera patienten om tecken och symtom på hjärttoxicitet och AML. Rekommendera dem att rapportera dessa.
Symtom på hjärttoxicitet: • andfåddhet • svullnad i vrist och fötter • plötslig viktuppgång • snabba hjärtslag eller hjärklappning
Symtom på AML: • ovanlig trötthet eller svaghet • ökat antal infektioner • lätt att få blåmärken eller börja blöda • feber • skelettsmärta • andningssvårigheter • oförklarlig viktning • nattliga svettningar
➤ Patienterna ska vara uppmärksamma och genast informera dig eller söka medicinsk hjälp om de upplever några av dessa problem under eller efter behandling med mitoxantron.
Uppmana patienten att berätta för dig om någon av ovanstående situationer förändras eller blir mycket sämre.

Utvärdering av vänster kammarens ejektionsfraktion (LVEF) genom ekokardiogram eller MUGA rekommenderas före administrering av den initiala dosen mitoxantron och före varje dos hos patienter med multipel skleros samt årligen i upp till 5 år efter avslutad behandling.
➤ LVEF-utvärdering rekommenderas regelbundet och/eller om tecken eller symtom på hjärtsvikt uppstår.
➤ Mitoxantron ska normalt inte ges till patienter med multipel skleros som antingen har LVEF < 50 % eller en kliniskt betydelsefull sänkning av LVEF.

Fullständig blodkroppsräkning, inklusive blodplättar , ska utföras före administrering av den initiala dosen mitoxantron, 10 dagar efter administrering och före varje efterföljande infusion, samt vid tecken och symtom på infektionsutveckling.
➤ Läkemedelsdosen ska justeras utifrån resultaten av dessa tester.
➤ Ta blodprover oftare för att övervaka neutrofila leukocyter: • om patientens neutrofilvärde är lägre än 1 500 blodkroppar/mm³ • om mitoxantron ges i höga doser (> 14 mg/m²/dygn i 3 dagar).

Berätta för patienten att den maximala livstidsdosen mitoxantron vid multipel skleros inte ska överstiga 72 mg/m².

- Hjärtövervakning ska sättas in för patienter för vilka inga riskfaktorer har identifierats under långtidsbehandling.

Uppmana bestämt alla patienter att läsa igenom bipacksedeln som medföljer varje förpackning med mitoxantron. Den innehåller även information om eventuella biverkningar som patienter behöver känna till.

Misstänkta biverkningar ska rapporteras till: Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn S, Danmark, e-post: mi.finland@sandoz.com, telefon: 010 6133 415 eller Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret PB 55, 00034 Fimea. Webbplats: www.fimea.fi