

## Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu

### VI.1 Elementy tabel podsumowujących do streszczenia EPAR

#### VI.1.1 Tabela podsumowująca zagrożenia dla bezpieczeństwa

<b>Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Toksyczność hematologiczna i supresja szpiku kostnego
	Wysoka podatność na zakażenia
	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego
	Nadwrażliwość/reakcje alergiczne
	Kardiotoksyczność
	Wynaczynienie cytostatyku
Istotne potencjalne zagrożenia	Błąd lekarski
	Interakcje z innymi lekami
	Karmienie piersią
	Ciąża
	Dzieci i młodzież
	Przedawkowanie
	Zaburzenia ze strony układu rozrodczego, zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne u pacjentów w wieku reprodukcyjnym
	Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i/lub zaburzeniami czynności nerek
Brakujące informacje	Pacjenci w podeszłym wieku
	Porfiria

VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nie ma żadnych trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu

Nie ma żadnego planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu.

VI.1.4 Tabela podsumowująca działania mające na celu ograniczenie ryzyka

<b>Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Toksyczność hematologiczna i supresja szpiku kostnego.	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Wysoka podatność na zakażenia	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Nadwrażliwość/reakcja alergiczna	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Kardiotoksyczność	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka:	Brak propozycji

<b>Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lek wydawany tylko na receptę</li> </ul> Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	
Wynacznienie cytostatyku	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lek wydawany tylko na receptę</li> </ul> Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Błąd lekarski	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lek wydawany tylko na receptę</li> </ul> Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Interakcje z innymi lekami	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lek wydawany tylko na receptę</li> </ul> Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Karmienie piersią	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lek wydawany tylko na receptę</li> </ul> Zastosowanie leku ograniczone	Brak propozycji

<b>Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
	do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	
Ciąża	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Dzieci i młodzież	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Przedawkowanie	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego, zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne u pacjentów w wieku reprodukcyjnym	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji

<b>Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i/lub zaburzeniami czynności nerek	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Pacjenci w podeszłym wieku	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji
Porfiria	Proponowany tekst w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania oraz rutynowe działania PhV. Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Lek wydawany tylko na receptę Zastosowanie leku ograniczone do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu ostrych białaczek.	Brak propozycji

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Amsidyl przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ostra białaczka (ostry nowotwór krwi) dotyka znajdujące się w szpiku kostnym komórki prekursorowe komórek krwi. Istnieją dwa rodzaje ostrej białaczki: ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia, AML) oraz ostra białaczka limfocytarna (ang. acute lymphocytic leukaemia, ALL). Ostra białaczka może doprowadzić do śmiertelnego

zakażenia, krwawienia lub zajęcia narządów, zazwyczaj przy braku leczenia, w ciągu roku od rozpoznania. Bez leczenia większość pacjentów może przeżyć zaledwie kilka miesięcy.

Przyczyna jest często nieznana, niemniej jednak narażenie na radioterapię, pewne substancje chemiczne oraz pewne rodzaje chemioterapii zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej białaczki.

AML jest najczęstszą postacią tej choroby u dorosłych. Co roku liczba nowych rozpoznań AML u dorosłych osób w krajach Europy wynosi 5–8 przypadków na 100 000 osób. U osób w wieku > 60 lat częstość występowania istotnie rośnie i sięga 18 na 100 000 osób dorosłych w wieku > 65 lat. ALL jest najczęstszym typem białaczki u dzieci, ale najrzadziej występującą białaczką u dorosłych.

#### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Po zastosowaniu leczenia produktem Amsidyl u pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia i okresu wolnego od choroby.

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

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z chorobami towarzyszącymi, takimi jak cukrzyca, choroba wieńcowa albo przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), są bardziej narażeni na powikłania leczenia niż pacjenci młodszy i występuje u nich mniejsze prawdopodobieństwo właściwego tolerowania intensywnego leczenia niż u młodszych pacjentów, dlatego zasadniczo nie osiąga się dobrej reakcji na leczenie u takich osób.

#### VI.2.4 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa

##### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczność hematologiczna i supresja szpiku kostnego	Mielosupresja (supresja szpiku kostnego) jest objawem ograniczającym dawkę i najbardziej poważną konsekwencją stosowania produktu Amsidyl. Nasilenie mielosupresji zależy od dawki i objaw ten jest odwracalny. Mielosupresja zwiększa ryzyko krwawień i zakażeń.	Toksyczności hematologicznej można zapobiec dzięki ścisłemu monitorowaniu parametrów krwi pacjenta przed leczeniem i w jego trakcie.  W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono szczególne środki ostrożności i ostrzeżenia.
Wysoka podatność na zakażenia	Ze względu na supresję szpiku kostnego zakażenia występują często i mogą także wystąpić problemy z krwawieniem. Konieczne jest intensywne leczenie wspomagające, aby pomóc pacjentowi przeżyć ten okres.	W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono szczególne środki ostrożności i ostrzeżenia.  W fazie indukcji pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a badania laboratoryjne powinny być

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
	Leukocyty to komórki układu immunologicznego zaangażowane w obronę organizmu przed chorobami zakaźnymi. Ze względu na mielosupresję, a zwłaszcza leukopenię wywołaną przez produkt Amsidyl w trakcie leczenia produktem Amsidyl ryzyko zakażeń jest większe.	wykonywane w szpitalu. Powinna być dostępna możliwość przetaczania leukocytów, erytrocytów i płytek. Należy regularnie sprawdzać poziom potasu w surowicy, wykonywać badanie EKG oraz badania czynności wątroby i nerek.
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Nudności i wymioty występują prawie zawsze w trakcie leczenia produktem Amsidyl, ale zwykle nie są bardzo nasilone i można je kontrolować, podając leki przeciwwymiotne (leki zapobiegające występowaniu nudności).	W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.
Nadwrażliwość/reakcje alergiczne	Reakcje alergiczne występują bardzo rzadko w trakcie leczenia produktem Amsidyl, ale może się pojawić pokrzywka i reakcje anafilaktyczne (ciężkie reakcje alergiczne). Obserwowano także pokrzywkę i wysypkę.	W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono informacje o ryzyku wystąpienia nadwrażliwości.
Kardiotoksyczność	Stwierdzono, że kardiotoksyczność w trakcie leczenia produktem Amsidyl występuje znacznie rzadziej niż w przypadku innych cytostatyków i występuje przede wszystkim w połączeniu z niskim poziomem potasu w surowicy.	Kardiotoksyczności można zapobiec, obserwując ściśle czynność serca w trakcie leczenia. Wartości potasu w surowicy należy monitorować przed leczeniem i korygować, jeżeli jest to wskazane, a także monitorować w trakcie leczenia.  W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono szczególne środki ostrożności i ostrzeżenia.
Wynacznienie cytostatyku	Czasem obserwuje się, że produkt Amsidyl powoduje miejscową martwicę w przypadku wynacznienia (przeciek leku podawanego dożylnie z żyły do tkanek otaczających) i obserwowano	W ChPL i ulotce dołączonej do opakowania przedstawiono informacje o ryzyku wystąpienia wynacznienia cytostatyku.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	wynacznienie cytostatyku będące ciężkim powikłaniem stosowanego przez długi czas portu naczyniowego.	

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Błąd w podaniu/przygotowaniu leku	Wlew produktu Amsidyl należy przygotować przed podaniem, mieszając różne składniki. Istnieje ewentualne ryzyko niewłaściwego przygotowania leku przez personel medyczny przygotowujący lek.
Interakcje z innymi lekami	Po podaniu produkt Amsidyl występuje we krwi w postaci związanej z białkami. Jednoczesne stosowanie innych leków, które wiążą się z tymi samymi białkami, może sprawić, że stężenie produktu Amsidyl będzie wyższe od oczekiwanego i tym samym spowoduje wystąpienie działań niepożądanych leku związanych z przedawkowaniem.
Karmienie piersią	Nie wiadomo, czy produkt Amsidyl przechodzi do mleka matki, dlatego leczenie produktem Amsidyl w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Na czas leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.
Ciąża	Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania amsakryny u kobiet ciężarnych, aby móc określić ewentualne zagrożenie. Niemniej jednak może wystąpić szkodliwe działanie farmakologiczne w czasie ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję. W oparciu o wyniki z badań na zwierzętach i mechanizm działania substancji nie zaleca się stosowania jej w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu.
Dzieci i młodzież	Nie ma dostępnych istotnych informacji dotyczących wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne lub tolerancję amsakryny. Dlatego amsakryny nie należy stosować u dzieci i młodzieży.
Przedawkowanie	Istnieje potencjalne ryzyko przypadkowego przedawkowania lub w wyniku błędu w podaniu/przygotowaniu leku opisanego powyżej.
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego, zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne u pacjentów w wieku reprodukcyjnym	Zarówno u kobiet, jak i mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, leczenie produktem Amsidyl może spowodować problemy, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko, że lek Amsidyl uszkodzi komórki rozrodcze.  Ze względu na mechanizm działania amsakryny i możliwe działania niepożądane na płód kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, a mężczyźni w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.



<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko</b>
	Opisywano występowanie odwracalnej azoospermii u ludzi. Chociaż nie ma jednoznacznych danych niektóre raporty sugerują, że amsakryna może zaburzać płodność u mężczyzn.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i/lub zaburzeniami czynności nerek	Ponieważ produkt Amsidyl jest metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki, zaburzenia czynności wątroby i nerek mogą prowadzić do opóźnionego wydalania leku i tym samym do zwiększonej toksyczności.

#### **Istotne brakujące informacje**

Pacjenci w podeszłym wieku	Wraz z wiekiem zwiększa się predyspozycja do różnych chorób. Nie ma dostępnych istotnych informacji dotyczących wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne lub tolerancję amsakryny.
Porfiria	W bazie danych leków dotyczącej ostrej porfirii sugerowano, że amsakryna może potencjalnie powodować porfirię.

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

W odniesieniu do każdego leku opracowano charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona potocznym językiem jest przekazywana w postaci ulotki dołączonej do opakowania (package leaflet, PL). Działania opisane w tych dokumentach są nazywane rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dołączona do opakowania dla leku Amsidyl są dostępne publicznie.

W przypadku tego leku nie są stosowane dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

#### VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie jest planowane przeprowadzenie badań po wprowadzeniu produktu leczniczego Amsidyl do obrotu.

#### VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym zostały przedstawione w tabeli poniżej.

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
Wersja 1.0	01-12-2015	Zidentyfikowane zagrożenia: 5 Potencjalne zagrożenia: 6 Brakujące informacje: Brak	Pierwsza wersja RMP przedłożona zgodnie z procedurą rejestracji.