

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Idarubicin Accord, 5 mg/ 5ml; 10 mg/10 ml; 20 mg/ 20 ml, roztwór do wstrzykiwań

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Idarubicin Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ostra białaczka nieлимfoblastyczna u dorosłych (ang. acute non-lymphocytic leukemia, ANLL)

Ostra białaczka nieлимfoblastyczna jest chorobą nowotworową krwi, powszechnie nazywaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML). Częstość występowania ostrej białaczki szpikowej u dorosłych w Europie wynosi 5-8 przypadków/100.000/rok. Śmiertelność wynosi około 4-6 przypadków/ 100.000/rok. Ostra białaczka szpikowa stanowi około 25% wszystkich białaczek u dorosłych w świecie zachodnim, a więc jest najczęstszą postacią białaczki. Na świecie zapadalność na AML jest najwyższa w USA, Australii i Europie Zachodniej. AML jest chorobą występującą głównie w późniejszym etapie dorosłego życia. Rozkład procentowy przeważających przypadków wszystkich białaczek w Wielkiej Brytanii pokazuje, że 42,8% pacjentów jest w wieku > 65 lat. Mediana wieku u pacjentów z noworozpoznaną AML wynosi 65 lat. AML u dorosłych wykazuje niewielką przewagę u mężczyzn w większości krajów. Rozwój AML jest związany z wieloma czynnikami ryzyka. Należą do nich: wiek, choroby krwi, narażenie na wirusy, a także promieniowanie, substancje chemiczne lub inne substancje szkodliwe oraz leczenie chemioterapią (leki stosowane w leczeniu innych nowotworów) i osłabiony układ immunologiczny z powodu przeszczepienia narządu.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) u dorosłych i dzieci

Ostra białaczka limfoblastyczna jest szybko rozwijającym się nowotworem krwinek białych zwanych limfoblastami. ALL występuje niezbyt często u dorosłych. Każdego roku w Europie rozpoznaje się około 10.000 nowych przypadków u osób dorosłych. U dorosłych, ALL stanowi około 15% białaczek; postać przewlekła jest pięć razy częstsza. ALL występuje częściej u rasy białej niż czarnej, u mężczyzn oraz w zamożnych krajach zachodnich, niż w krajach rozwijających się. Roczna zapadalność w Europie wynosi 1,3 na 100.000 u mężczyzn oraz 0,9 u kobiet. U osób dorosłych w wieku 15 lat i więcej, połowa przypadków dotyczy chorych w wieku poniżej 50 lat, natomiast ALL występuje rzadko w wieku powyżej 70 lat. ALL jest najczęstszym nowotworem złośliwym u dzieci, stanowiącym 30% wszystkich nowotworów oraz 80% wszystkich białaczek. U dzieci niemal dwie trzecie przypadków występuje w wieku od 2 do 6 lat. Do częstych czynników ryzyka ALL należą: zaburzenia genetyczne, narażenie na promieniowanie, w tym promieniowanie rentgenowskie przed urodzeniem, a także na inne toksyczne substancje, takie jak benzen oraz wcześniejsze leczenie chemioterapią.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Ostra białaczka nieлимfoblastyczna u dorosłych

Chemioterapia jest głównym sposobem leczenia u większości chorych na ten nowotwór. Leczenie zazwyczaj dzieli się na dwie fazy. Indukcja, która stanowi pierwszy etap leczenia, ma na celu usunięcie komórek nowotworowych (blasty) oraz zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do wartości prawidłowych. Po indukcji następuje faza konsolidacji, która ma na celu zabicie pozostałej, niewielkiej liczby komórek nowotworowych w dalszym ciągu obecnych w organizmie. Chemioterapeutyki najczęściej stosowane w leczeniu AML to cytarabina (arabinozyd cytozyny, czyli ara-C) i leki antracyklinowe (np. daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron). Idarubicyna może być używana do indukcji remisji jako lek pierwszego rzutu oraz do wywołania remisji u pacjentów z nawrotem lub opornych na leczenie. Pacjenci nieosiągający całkowitej remisji po leczeniu indukcyjnym powinni być uważani za kandydatów do przeszczepu allogenicznego (pacjent otrzymuje szpik kostny od innej osoby, zwykle od rodzeństwa lub od niespokrewnionego dawcy).

Ostra białaczka limfoblastyczna - jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych i dzieci

Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów, u których zdiagnozowano ALL obejmują: indukcję, konsolidację i leczenie podtrzymujące wraz z profilaktyką OUN. Pacjenci poddawani są terapii indukcyjnej z użyciem połączenia leków, obejmujących: winkrystynę, prednizon, cyklofosfamid, doksorubicynę i L-asparaginazę. Terapia konsolidacyjna z użyciem kilku leków, w tym cytarabiny i metotreksatu, jest skuteczna. Leczenie podtrzymujące obejmuje 6-merkaptopurynę, metotreksat, steroidy i winkrystynę. Idarubicyna jest zazwyczaj zalecana jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych i dzieci chorych na ALL. Idarubicyna jest bardzo skutecznym lekiem we wczesnym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych i może być obecnie uważana (razem z cyklosporyną-A lub innym

modulatorem) za referencyjną antracyklinę w przypadkach mechanizmu oporności na leki związanego z nadmierną ekspresją glikoproteiny P.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania idarubicyny nie zostały ustalone u kobiet w ciąży i matek karmiących.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Kardiotoksyczność (w tym zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca)</p> <p>[Uszkodzenie serca (w tym zaburzenia rytmu serca spowodowane przez zakłócenia sygnałów elektrycznych, które kontrolują bicie serca, osłabienie mięśnia sercowego, zaburzenie serca, które powoduje duszność i powstawanie obrzęków lub zatrzymywanie wody w organizmie)]</p>	<p>Są to częste działania niepożądane związane ze stosowaniem idarubicyny, które mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób.</p> <p>Bardzo duże dawki idarubicyny mogą spowodować ostre działanie toksyczne na mięsień sercowy w ciągu pierwszych 24 godzin oraz ciężkie zahamowanie wytwarzania komórek krwi w szpiku kostnym (zahamowanie czynności szpiku) w ciągu jednego do dwóch tygodni.</p> <p>Obserwowano opóźnioną niewydolność serca w wyniku stosowania antracyklin, która występowała do kilku miesięcy od przedawkowania.</p> <p>Ryzyko kardiotoksyczności (uszkodzenia serca) może być zwiększone u pacjentów, którzy otrzymali w tym samym czasie inne leki o działaniu toksycznym na serce.</p>	<p>Tak</p> <p>Nie należy stosować leku Idarubicin Accord:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli pacjent ma zaburzenia serca. <p>Przed rozpoczęciem stosowania leku Idarubicin Accord należy poradzić się lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli pacjent ma zaburzenia czynności serca. Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną oraz kontrolować podczas trwania leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. <p>Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które będą przez pacjenta przyjmowane z lekiem Idarubicin Accord.</p>
<p>Toksyczność hematologiczna (uszkodzenie krwi i tkanek tworzących krew), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mała liczba białych krwinek we krwi, które zwalczają zakażenia [leukopenia] - mała liczba pewnego rodzaju leukocytów zwanych neutrofilami, które zwalczają zakażenia i stanowią część krwinek białych [neutropenia] - mała liczba płytek krwi, które pomagają zatrzymać krwawienie [małopłytkowość] - rozpad czerwonych krwinek, które rozprowadzają tlen w całym organizmie [niedokrwistość] 	<p>Są to bardzo częste działania niepożądane, mogące wystąpić częściej niż u 1 osoby 10.</p> <p>Bardzo duże dawki idarubicyny mogą spowodować zahamowanie wytwarzania komórek krwi w szpiku kostnym (zahamowanie czynności szpiku) w ciągu jednego do dwóch tygodni.</p> <p>Idarubicyna jest używana głównie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów (leki cytotoksyczne), dlatego może wystąpić wzrost toksyczności, szczególnie w odniesieniu do szpiku kostnego i krwi.</p>	<p>Tak</p> <p>Nie należy stosować leku Idarubicin Accord:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli u pacjenta występuje zmniejszenie wytwarzania krwinek i płytek krwi. <p>Przed rozpoczęciem stosowania leku Idarubicin Accord należy poradzić się lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli u pacjenta występuje zmniejszenie liczby krwinek i płytek krwi w szpiku kostnym. • jeśli u pacjenta występuje wyraźne i utrzymujące się zwiększenie liczby nieprawidłowych krwinek

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>W schematach dawkowania należy brać pod uwagę stan hematologiczny pacjenta oraz dawki innych środków cytotoksycznych, gdy są stosowane w połączeniu.</p> <p>Lek Idarubicin Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z utrzymującą się mielosupresją (mniejsze wytwarzanie krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi w szpiku kostnym).</p> <p>Bardzo wysokie dawki idarubicyny mogą spowodować ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (mniejsze wytwarzanie krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi w szpiku kostnym) w ciągu jednego do dwóch tygodni.</p>	<p>białych we krwi. U pacjenta może rozwijać się białaczka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jak w przypadku innych leków onkologicznych (środki cytotoksyczne), może wystąpić zapalenie ściany żyły, z powstawaniem zakrzepów podczas stosowania leku Idarubicin Accord. • Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. • Przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną pacjent u pacjenta muszą ustąpić skutki toksycznego działania stosowanego leku/leków (np. neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenie) wywołanego wcześniejszym leczeniem cytotoksycznym.
<p>Wtórna białaczka (rozwój nowego nowotworu krwi u pacjentów, którzy przebyli chorobę nowotworową)</p>	<p>Jest to niezbyt częste działanie niepożądane, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób. Idarubicyna jest używana głównie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów (leki cytotoksyczne), dlatego może wystąpić wzrost toksyczności, szczególnie w odniesieniu do szpiku kostnego i krwi.</p> <p>W schematach dawkowania należy brać pod uwagę stan hematologiczny pacjenta oraz dawki innych środków cytotoksycznych, gdy są stosowane w połączeniu.</p>	<p>Tak</p> <p>Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Idarubicin Accord:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli występuje wyraźny i stały wzrost liczby nieprawidłowych krwinek białych we krwi. U pacjenta może rozwijać się białaczka.
<p>Toksyczność żołądkowo-jelitowa (w tym zapalenie błony śluzowej, perforacja, krwawienie) (Uszkodzenie żołądka i jelit, w tym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelit, perforacja, ciężkie krwawienie)</p>	<p>Zapalenie błony śluzowej w jamie ustnej jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób.</p> <p>Bóle żołądka i krwawienie są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą</p>	<p>Przed rozpoczęciem stosowania leku Idarubicin Accord należy poradzić się lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli u pacjenta występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe. • idarubicynę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób.</p> <p>Zapalenie przelyku i zapalenie okrecznicy sa niezbyt czestymi dzialaniami niepozadanymi, ktore moga wystapic u maksymalnie 1 na 100 osob.</p> <p>Wrzod zoladka jest bardzo rzadkim dzialaniem niepozadanym, ktore moze wystapic u maksymalnie 1 na 10000 osob.</p> <p>Idarubicyna jest uzywana glownie w polaczeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworow (lekow cytotoksycznych), dlatego moze wystapic wzrost toksycznosci, szczegolnie w odniesieniu do szpiku kostnego, krwi i zoladka/jelit.</p>	<p>chemioterapii cytotoksycznej. W ten sposob mozna zapewnic szybkie i skuteczne leczenie cięzkich powiklan wynikajacych z choroby i (lub) jej leczenia (np. krwotok [cięzkie krwawienie] i cięzkie zakażenia).</p> <p>Przed rozpoczeciem leczenia idarubicyną, u pacjenta musza ustapic skutki toksycznego dzialania stosowanego lekow (np. owrzodzenie jamy ustnej) wywołanego wcześniejszym leczeniem cytotoksycznym.</p>
Wynaczynienie (wyciek krwi poza naczynie krwionośne - żyłę)	<p>Gotowy do użycia roztwór leku Idarubicin Accord może być podawany tylko dożylnie.</p> <p>Przepłukanie (roztwór chlorku sodu) powinno być wykonane w okresie 5 do 10 minut po podaniu idarubicyny.</p> <p>Metoda ta minimalizuje ryzyko zakrzepicy lub wynaczynienia okołonaczyniowego, które może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej (ból, zaczerwienienie, obrzęk otaczającej skóry) oraz martwicy (obumieranie otaczającej skóry i tkanek).</p>	<p>Tak</p> <p>Przed rozpoczeciem stosowania leku Idarubicin Accord nalezy poradzić się lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia wynaczynienia w trakcie podawania, pacjent może odczuwać ból, a wynaczynienie może spowodować poważne uszkodzenie tkanek. • W przypadku wystąpienia wynaczynienia nalezy natychmiast przerwać podawanie leku.
Ciężkie zakażenia	<p>Jest to bardzo częste działanie niepożądane, które występuje u więcej niż 1 na 10 osób.</p> <p>Podawanie żywych szczepionek może spowodować wystąpienie ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Ze względu na osłabiony układ odpornościowy, ryzyko zakażenia jest większe.</p>	<p>Tak</p> <p>Nalezy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczeciem stosowania leku Idarubicin Accord, jeśli pacjent był niedawno szczepiony lub planuje szczepienie.</p> <p>Nalezy unikac stosowania żywych szczepionek podczas leczenia idarubicyną. Szczepionki inaktywowane lub martwe mogą być</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		<p>podawane. Jednakże odpowiedź na szczepienie może być zmniejszona.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną pacjenci muszą wyzdrowieć z uogólnionych zakażeń wskutek wcześniejszego leczenia cytotoksycznego.</p>
<p>Zespół rozpadu guza (poważne schorzenie obejmujące zaburzenia równowagi minerałów i innych substancji chemicznych w organizmie i niewydolność nerek, co może się zdarzyć, gdy leczenie przeciwnowotworowe powoduje szybkie obumieranie komórek nowotworowych)</p>	<p>Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza.</p> <p>Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób.</p> <p>Idarubicyna może wywołać hiperurykemię (zbyt duża ilość substancji chemicznej - kwasu moczowego we krwi) w wyniku nasilonego katabolizmu (rozpadu) puryn, który wiąże się z rozpadem komórek nowotworowych.</p> <p>Po przerwaniu przyjmowania leku Idarubicin Accord, wpływ na wzrost guza może ustać.</p>	<p>Tak</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, wapnia, fosforanów i kreatyniny.</p>
<p>Nieodwracalna bezpłodność (problemy z posiadaniem dzieci) u mężczyzn</p>	<p>Idarubicyna może indukować zaburzenia chromosomów (struktur zawierających geny) w ludzkich plemnikach.</p>	<p>Tak</p> <p>Mężczyźni powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku Idarubicin Accord.</p> <p>Mężczyźni leczeni chlorowodorkiem idarubicyny powinni być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia oraz, jeśli to właściwe i możliwe, powinni poszukać porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej leczeniem.</p>

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Ekspozycja na lek w czasie ciąży	<p>Potencjalne działanie embriotoksyczne (toksyczny wpływ na płód) idarubicyny wykazano w badaniach <i>in vitro</i> (w probówce) i <i>in vivo</i> (w organizmie). Jednak nie ma odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia.</p> <p>Idarubicyna powinna być stosowana w okresie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>Pacjentka musi zostać poinformowana o potencjalnie szkodliwych skutkach dla płodu.</p> <p>Pacjentki, które pragną mieć dzieci po zakończeniu leczenia muszą zostać poinformowane o tym, aby zasięgnąć porady genetycznej, jeśli to właściwe i dostępne.</p> <p>Kobiety w ciąży nie mogą pracować z tym produktem leczniczym.</p>

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Ekspozycja na lek poprzez laktację	Nie wiadomo, czy idarubicyna lub jej metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety powinny przerwać karmienie piersią podczas trwania leczenia chlorowodorkiem idarubicyny.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym członkom personelu medycznego szczegółowych informacji na temat stosowania leku, a także ryzyka i zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja charakterystyki przedstawiona jest uproszczonym językiem w formie ulotki dołączonej do opakowania (PL). Środki zawarte w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla tego leku.

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	20.07.2015	<p>Następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa zostały usunięte:</p> <p>Brakujące informacje:</p> <p>- Ciąża i laktacja</p> <p>Następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa zostały dodane:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p>	Zgodnie z uwagami otrzymanymi od agencji portugalskiej: kwestie dotyczące bezpieczeństwa zostały zaktualizowane, z uwzględnieniem aktualizacji odpowiednich

		<ul style="list-style-type: none"> - Kardiotoksyczność (w tym zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia i zastoinowa niewydolność serca) - Toksyczność hematologiczna (w tym leukopenia, neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość) - Białaczka wtórna - Toksyczność żołądkowo-jelitowa (w tym zapalenia błon śluzowych, perforacja i krwotok) - Wynacznienie - Ciężkie zakażenia - Zespół lizy guza - Nieodwracalna bezpłodność u mężczyzn <p>Istotne potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ekspozycja na lek w czasie ciąży <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ekspozycja na lek poprzez laktację 	punktów planu zarządzania ryzykiem.
--	--	---	-------------------------------------