

Raleno^{va}[®]
Mitoxantron

Novantron[®]
Mitoxantron



Leitfaden für verschreibende Ärzte

Wichtige obligatorische Informationen zur Risikominimierung

Raleno^{va}[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Mitoxantron)

Novantron[®] 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Mitoxantron)

Novantron[®] 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Mitoxantron)

MEDA

Version 01 Informationsstand: Oktober 2017

1. Einleitung

Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion, dessen immunsuppressiven und immunmodulatorischen Eigenschaften bilden die Grundlage für den Einsatz von Mitoxantron bei aktiver MS, insbesondere zur Behandlung von schnell fortschreitender und hochaktiver entzündlicher schubförmiger MS. In mehreren randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von Mitoxantron bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS nachgewiesen.

Wie bei jedem Medikament bestehen beim Einsatz von RALENOVA®/NOVANTRON® auch Risiken, unter anderem sehr schwerwiegende, wie z. B. Kardiotoxizität und Hämatotoxizität, einschließlich behandlungsbedingter akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS). Die Gabe von RALENOVA®/NOVANTRON® muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit der Verabreichung von zytotoxischen chemotherapeutischen Wirkstoffen zur Behandlung von MS hat.

Um mögliche Risiken und Nebenwirkungen zu minimieren, muss der behandelnde Arzt vor Therapiebeginn das empfohlene Screeningverfahren einhalten sowie die empfohlenen Kontrollen während und bis zu 5 Jahre nach Ende der Mitoxantron-Therapie durchführen. Es ist wichtig, dass die Patienten die Risiken in Verbindung mit der Gabe von Mitoxantron verstehen und die Überwachungsanforderungen einhalten, selbst wenn es ihnen gut geht, und Symptome frühzeitig melden. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und die Patienten soll zur Sensibilisierung in Bezug auf einige der schwerwiegenden Risiken in Verbindung mit der Gabe von Mitoxantron und die Empfehlungen zur Verringerung dieser Risiken beitragen.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

Dieser Leitfaden wurde im Rahmen eines Risiko-Management-Plans (RMP) für verschreibende Ärzte und medizinisches Fachpersonal entwickelt, die in der Pflege von Patienten tätig sind, die mit RALENOVA®/NOVANTRON® (Mitoxantron) behandelt werden. RALENOVA®/NOVANTRON® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen.

In diesem Leitfaden, der verpflichtender Teil der Zulassung ist und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt wurde, werden einige der schwerwiegenden Risiken (Kardiotoxizität und Hämatotoxizität) beschrieben, die mit der Gabe von RALENOVA®/NOVANTRON® in Verbindung stehen, und wichtige Empfehlungen gegeben, wie diese Risiken durch angemessene Beratung, Überwachung und Management des Patienten verringert werden können.

Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden nicht alle Nebenwirkungen behandelt, die in Verbindung mit der Verabreichung von RALENOVA®/NOVANTRON® auftreten können. Eine vollständige Beschreibung der möglichen Nebenwirkungen finden Sie in den Fachinformationen.

2. Wie wird RALENOVA®/NOVANTRON® verabreicht?

RALENOVA®/NOVANTRON® wird langsam als frei fließende intravenöse Infusion verabreicht. RALENOVA®/NOVANTRON® darf nicht subkutan, intramuskulär, intraarteriell oder per intrathekaler Injektion verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis von RALENOVA®/NOVANTRON® beträgt üblicherweise 12 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als kurze (ungefähr 5 bis 15 Minuten) intravenöse Infusion, die alle 1-3 Monate wiederholt werden kann.

Patienten mit MS sollten normalerweise keine kumulative Lebenszeitdosis von mehr als 72 mg/m² bekommen.

Normalerweise sollte RALENOVA®/NOVANTRON® MS-Patienten mit einer LVEF von < 50 % oder einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF nicht verabreicht werden.

Wenn RALENOVA®/NOVANTRON® wiederholt verabreicht wird, müssen die Dosen entsprechend dem Umfang und der Dauer der Knochenmarksuppression angepasst werden.

Vor der Gabe der Erstdosis von Mitoxantron, 10 Tage nach der Verabreichung und vor jeder Folgeinfusion sowie bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist jeweils ein Differentialblutbild zu machen.

Differentialblutbild innerhalb von 21 Tagen nach der RALENOVA®/NOVANTRON®-Infusion

- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 3: folgende Dosierung 10 mg/m²
- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 4: folgende Dosierung 8 mg/m²

Differentialblutbild 7 Tage vor der RALENOVA®/NOVANTRON®-Infusion

- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 1: folgende Dosierung 9 mg/m²
- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 2: folgende Dosierung 6 mg/m²
- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 3-4: Abbruch der Therapie

Im Falle von nicht hämatologischen Toxizitäten (WHO-Grad 2-3) muss die folgende Dosis auf 10 mg/m² angepasst werden. Im Falle von nicht hämatologischen Toxizitäten (WHO-Grad 4) muss die Behandlung abgebrochen werden.

3. Was sind die Risiken in Verbindung mit der Gabe von RALENOVA®/NOVANTRON®?

Kardiotoxizität

Bei Patienten mit MS, die mit RALENOVA®/NOVANTRON® behandelt werden, können funktionale Veränderungen des Herzens auftreten, die sich hauptsächlich als asymptomatische Verschlechterung der LVEF manifestieren, aber in ihrer schwersten Form auch durch potenziell irreversible und tödliche kongestive Herzinsuffizienz (KHI). Kardiotoxizität kann jederzeit während einer RALENOVA®/NOVANTRON®-Therapie oder auch Monate bis Jahre nach Therapieende auftreten.

Anzeichen und Symptome sind unter anderem:

- Kurzatmigkeit
- Flüssigkeitsansammlung in Knöcheln und Beinen
- Herzrhythmusstörungen
- Müdigkeit
- Verringerte Fähigkeit zur körperlichen Betätigung

Das Risiko erhöht sich mit der kumulativen Dosis, aber bei RALENOVA®/NOVANTRON® kann Kardiotoxizität auch bei geringen kumulativen Dosen auftreten, und zwar unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorhanden sind.

Studien legen nahe, dass sich das Risiko von kardiotoxischen Effekten mit einer kumulativen Dosis von über 75 mg/m² Mitoxantron signifikant erhöht. Fälle von symptomatischer KHI traten am häufigsten bei Patienten auf, die kumulative Dosen oberhalb dieses Schwellenwerts erhielten, wobei eventuell zusätzliche Risikofaktoren dazu beigetragen haben können. Die maximale kumulative Lebenszeitdosis darf 72 mg/m² nicht überschreiten.

Die Inzidenzen von asymptomatischer Verringerung der LVEF, teilweise auf < 50 %, liegen zwischen 2 und 12 %. Analysen von Studien nach der Zulassung ergaben Inzidenzen für symptomatische KHI zwischen 0,1 und 0,4 %.

Eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, eine Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich im Vorfeld oder gleichzeitig, eine vorherige Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen (z. B. Daunorubicin oder Doxorubicin) oder die gleichzeitige Gabe von anderen kardiotoxischen Medikamenten kann das Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen. Auch bei MS selbst wurde ein Zusammenhang mit einer anormalen Herzfunktion nachgewiesen, und ein schwereres Stadium der Erkrankung kann für schwerere und chronische Störungen der Herzfunktion während der Behandlung anfällig machen.

Vor Beginn der Behandlung mit RALENOVA®/NOVANTRON® muss eine sorgfältige Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen, insbesondere in Bezug auf die kardialen Risikofaktoren.

Um das Kardiotoxizitätsrisiko zu minimieren, wird die Untersuchung der LVEF durch Echokardiogramm oder gatede Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie (RNV) empfohlen:

- Vor Verabreichung der Erstdosis von RALENOVA®/NOVANTRON® und
- vor jeder Dosis bei MS-Patienten sowie
- jährlich bis zu 5 Jahre nach Therapieende

Normalerweise sollte RALENOVA®/NOVANTRON® MS-Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % oder einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF nicht verabreicht werden.

Es ist wichtig, einen Patienten vor Beginn der RALENOVA®/NOVANTRON®-Behandlung über das potentielle kardiotoxische Risiko zu informieren. Der Patient muss außerdem über mögliche Anzeichen und Symptome aufgeklärt werden sowie darüber, dass er sie sofort nach Auftreten melden und außerdem die Überwachungsempfehlungen einhalten muss.

Behandlungsbedingte akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Topoisomerase-II-Inhibitoren, zu denen Mitoxantron zählt, wurden sowohl als Monotherapie als auch insbesondere in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten bzw. Strahlentherapie, mit der Entwicklung von AML oder MDS in Verbindung gebracht.

Bei überwiegend nicht kontrollierten Studien nach der Zulassung mit einer Beobachtungszeit von bis zu 5 Jahren ergaben sich Inzidenzen zwischen 0,15 und 0,9 %. Nach der Zulassung wurde eine geringe Anzahl von AML-Fällen bei mit RALENOVA®/NOVANTRON® behandelten MS-Patienten beobachtet. Die Häufigkeit scheint mit höheren kumulativen Dosen zuzunehmen, aber der Zusammenhang zwischen dem hämatologischen Risiko und der verabreichten kumulativen Dosis RALENOVA®/NOVANTRON® ist noch unklar.

Morphologisch ähneln MDS und AML sehr stark AML mit multilinearer Dysplasie. In der Regel unterscheidet sich AML von MDS nur dadurch, dass die Anzahl der Blasten (d.h. der Myeloblasten – unreife weiße Blutkörperchen) entweder im peripheren Blut oder im Knochenmark $\geq 20\%$ beträgt. MDS kann sich zu AML entwickeln.

Mitoxantron-bedingte akute Leukämie zeichnet sich durch eine kurze Latenz, einen akuten Beginn und ähnliche zytogenetische Veränderungen wie bei de novo Leukämie aus. Diese Fälle von AML weisen oft eine schnell fortschreitende Leukämie und hohe Leukozytenzahlen auf. Obwohl AML in der Regel eine schlechtere Prognose als de novo Leukämie hat, wurde beobachtet, dass durch Topoisomerase-II-Inhibitoren, wie Mitoxantron, verursachte AML besser auf Induktionschemotherapie zur initialen Remission anspricht. Ein wichtiger Aspekt ist, dass das Ansprechen auf eine Behandlung bei den Leukämiefällen in Verbindung mit RALENOVA®/NOVANTRON® in den meisten Fällen positiv war.

Die Anzeichen und Symptome von AML und MDS sind unspezifisch und stehen in der Regel mit der Zytopenie in Zusammenhang:

- Anämie – chronische Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Frösteln, mitunter Schmerzen in der Brust
- Neutropenie – erhöhte Infektionsanfälligkeit
- Thrombozytopenie – erhöhte Anfälligkeit für Blutungen und Ekchymose sowie subkutane Hämorrhagien, die zu Purpura oder Petechien führen

Es kann jedoch sein, dass Patienten keine Symptome haben.

Aufgrund des Risikos, sekundäre Malignome zu entwickeln, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer RALENOVA®/NOVANTRON®-Therapie vor Beginn der Therapie ermittelt werden.

Die Therapie mit RALENOVA®/NOVANTRON® muss durch eine enge und häufige Kontrolle der hämatologischen und chemischen Laborparameter sowie eine häufige Beobachtung des Patienten begleitet werden.

Ein großes Blutbild, inklusive Thrombozyten, muss gemacht werden:

- Vor Verabreichung der Erstdosis von RALENOVA®/NOVANTRON®,
- 10 Tage nach Verabreichung und
- vor jeder Folgeinfusion und
- bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion.

Der Patient muss vor Beginn der RALENOVA®/NOVANTRON®-Behandlung bei MS über das Malignom-Risiko sowie die Anzeichen und Symptome einer akuten Leukämie aufgeklärt und aufgefordert werden, beim Auftreten derartiger Symptome einen Arzt aufzusuchen, auch nach Ablauf des Fünfjahreszeitraums, und sich an die Überwachungsempfehlungen zu halten.

4. Häufig gestellte Fragen

Was ist die empfohlene maximale kumulative Lebenszeitdosis von RALENOVA®/NOVANTRON® zur Behandlung von MS?

Die maximale kumulative Lebenszeitdosis sollte 72 mg/m² nicht überschreiten. Studien legen nahe, dass sich das Risiko von kardiotoxischen Effekten mit einer kumulativen Dosis von über 75 mg/m² Mitoxantron signifikant erhöht. Das Risiko erhöht sich mit der kumulativen Dosis, aber bei RALENOVA®/NOVANTRON® kann Kardiotoxizität auch bei geringen kumulativen Dosen auftreten, und zwar unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorhanden sind.

Welche Laboruntersuchungen müssen vor Beginn der Behandlung mit RALENOVA®/NOVANTRON® durchgeführt werden?

Um mögliche kardiotoxische oder hämotoxische Risiken und Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte sich die verschreibende Arzt vor Beginn einer Therapie mit RALENOVA®/NOVANTRON® an das folgende empfohlene Screeningverfahren halten.

- Untersuchung der LVEF per Echokardiogramm oder RNV
Wichtiger Hinweis: Normalerweise sollte RALENOVA®/NOVANTRON® MS-Patienten mit einer LVEF von < 50 % oder einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF nicht verabreicht werden.
- Großes Blutbild inklusive Thrombozyten
Wichtiger Hinweis: Eine RALENOVA®/NOVANTRON®-Therapie sollte in der Regel nicht bei Patienten mit einer Ausgangs-Neutrophilen-Anzahl von weniger als 1.500 Zellen/µl durchgeführt werden.

Welche Laboruntersuchungen werden während und nach der Behandlung mit RALENOVA®/NOVANTRON® empfohlen? Und für wie lange?

Um mögliche kardiotoxische oder hämotoxische Risiken und Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte sich der verschreibende Arzt während und bis zu 5 Jahre nach Ende der Therapie mit RALENOVA®/NOVANTRON® an die folgende empfohlene Überwachung halten.

- Untersuchung der LVEF durch Echokardiogramm oder RNV vor jeder Folgedosis sowie jährlich bis zu 5 Jahre nach Therapieende
Wichtiger Hinweis: Normalerweise sollte RALENOVA®/NOVANTRON® MS-Patienten mit einer LVEF von < 50 % oder einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF nicht verabreicht werden.
- Großes Blutbild inklusive Thrombozyten 10 Tage nach Verabreichung der Erstdosis, vor jeder Folgeinfusion und bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion.

Was tun, wenn mein Patient eine LVEF von weniger als 50 % hat?

Normalerweise sollte RALENOVA®/NOVANTRON® MS-Patienten mit einer LVEF von < 50 % oder einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF nicht verabreicht werden.

Was tun, wenn mein Patient eine zu geringe Anzahl von Hämozyten hat?

Eine RALENOVA®/NOVANTRON®-Therapie sollte in der Regel nicht bei Patienten mit einer Ausgangs-Neutrophilen-Anzahl von weniger als 1.500 Zellen/µl durchgeführt werden.

Wenn RALENOVA®/NOVANTRON® wiederholt verabreicht wird, müssen die Dosen entsprechend dem Umfang und der Dauer der Knochenmarks-suppression angepasst werden.

Differentialblutbild innerhalb von 21 Tagen nach der RALENOVA®/NOVANTRON®-Infusion

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 3: folgende Dosierung: 10 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 4: folgende Dosierung: 8 mg/m²

Differentialblutbild 7 Tage vor der RALENOVA®/NOVANTRON®-Infusion

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 1: folgende Dosierung: 9 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 2: folgende Dosierung: 6 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differentialblutbild mit WHO-Grad 3-4: Abbruch der Therapie

Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen von RALENOVA®/NOVANTRON® und auf der Webseite: www.medapharma.de

Ralenova[®]
Mitoxantron

Novantron[®]
Mitoxantron

