

Godkänd av Fimea 04/2018

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 hjärtkärlets systemet, som har haft klinisk betydelse, är förändringar i elektrokardiogram (EKG) och akut arytm. Sällsynta förekomster av kardiomyopati har också rapporterats. Fall av EKG-avvikelse 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 symptom 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:	
<input type="checkbox"/>	har uppvisat tidigare överkänslighet mot mitoxantronhydroklorid, andra antracykliner eller något av dess innehållsämnen
<input type="checkbox"/>	har allvarlig benmärgssuppression
<input type="checkbox"/>	är gravid
<input type="checkbox"/>	ammor

<input type="checkbox"/>	har icke-metastaserad bröstcancer
--------------------------	-----------------------------------

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

<input type="checkbox"/>	Kroppsundersökning
<input type="checkbox"/>	EKG/Holter-övervakning (inkludera utgångsvärdet)
<input type="checkbox"/>	Ekokardiogram
<input type="checkbox"/>	MUGA (Multi Gated Radionuclide Angiography)
<input type="checkbox"/>	Magnetisk resonanstomografi (MR)
<input type="checkbox"/>	Elektrofysiologisk undersökning (EPS)
<input type="checkbox"/>	Koronarangiografi
<input type="checkbox"/>	Blodprover (t.ex. elektrolyter och fullständig blodkroppsräkning inklusive trombocyter)
<input type="checkbox"/>	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 vristen och fötter
- plötslig viktuppgång
- snabba hjärtslag eller hjärtklappning

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 kammars 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, Skogsjungfrugränden 10, 02130 Esbo, e-post: info.suomi@sandoz.com, telefon: 010 6133 415 eller Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret PB 55, 00034 Fimea. Webbplats: www.fimea.fi

Information till patienten

Läs denna information innan du får mitoxantron och varje gång du får mitoxantron för behandling av multipel skleros. Ny information kan ha tillkommit. Denna information ersätter inte dialogen med din läkare om ditt medicinska tillstånd eller din behandling.

Vad är det viktigaste jag behöver veta om mitoxantron?

Mitoxantron kan orsaka allvarliga biverkningar, inklusive:

- **Hjärtproblem** som kan leda till dödsfall även hos personer som aldrig tidigare har haft hjärtproblem. Hjärtsvikt kan inträffa medan du får mitoxantron eller månader eller år efter att du har avslutat behandlingen med mitoxantron. Risken för hjärtsvikt ökar ju mer mitoxantron du får.

Kontakta genast din läkare eller sök medicinsk hjälp om du får något av dessa problem under eller efter behandling med mitoxantron:

- andfåddhet
 - svullnad i vrister och fötter
 - plötslig viktuppgång
 - snabba hjärtslag eller hjärtklappning
- **Sekundär akut myeloisk leukemi (AML) (cancer i vita blodkroppar).** En grupp cancerläkemedel (topoisomeras II-hämmare), såsom mitoxantron, kan orsaka följande sjukdomar om de används ensamt men framför allt i kombination med annan kemoterapi och/eller strålning:
 - cancer i vita blodkroppar (akut myeloisk leukemi, AML)
 - en benmärgssjukdom som orsakar en onormal form hos blodkropparna och leder till leukemi (myelodysplastiskt syndrom)

När du får mitoxantron ökar risken för AML. AML är cancer i de blodbildande cellerna i benmärgen. Symtom på AML kan vara:

- ovanlig trötthet eller svaghet
- ökat antal infektioner
- lätt att få blåmärken eller börja blöda
- feber
- skelettsmärta
- andningssvårigheter
- oförklarlig viktning
- nattliga svettningar

Blodprover före och under behandling med mitoxantron

Mitoxantron kan påverka antalet blodkroppar. Innan du börjar använda mitoxantron och under behandlingen kommer din läkare att ta ett blodprov för att räkna antalet blodkroppar. Läkaren kommer att ta blodprover oftare för att särskilt övervaka antalet vita blodkroppar (neutrofila leukocyter) i blodet:

- om du har ett lågt antal av en viss typ av vita blodkroppar (neutrofiler) (färre än 1 500 blodkroppar/mm³);
- om du tar höga doser mitoxantron (> 14 mg/m²/dygn i 3 dagar).

Hjärtfunktionstester före och under behandling med mitoxantron

Mitoxantron kan skada hjärtat och orsaka försämrade hjärtfunktion eller i allvarigare fall hjärtsvikt. Du har högre risk att drabbas av dessa biverkningar om du tar högre doser mitoxantron eller:

- om din hjärtfunktion är dålig,
- om du tidigare har fått strålbehandling av bröstorgansområdet,
- om du redan tar andra läkemedel som påverkar hjärtat eller
- om du tidigare har fått behandling med antracykliner eller antracenedioner, till exempel daunorubicin eller doxorubicin.

Innan du får mitoxantron för första gången ska du genomgå följande tester:

- kroppsundersökning
- test av hjärtats elektriska aktivitet (elektrokardiogram)
- test av hjärtats förmåga att pumpa runt blodet (vanligen ultraljudsundersökning, UL)

Läkaren kommer att testa din hjärtfunktion innan behandlingen påbörjas, före varje efterföljande dos och årligen i upp till 5 år efter att behandlingen har avslutats.

Vad är mitoxantron?

Mitoxantron är ett receptbelagt läkemedel som tas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för att behandla personer med

- bröstcancer som har spritt sig till andra delar av kroppen
- non-Hodgkins lymfom (en typ av cancer i vita blodkroppar)
- akut icke-lymfatisk leukemi hos vuxna (cancer i blodkropparna som kännetecknas av snabb tillväxt av onormala vita blodkroppar som stör produktionen av normala blodkroppar)
- högaktiv återkommande multipel skleros (MS) som förknippas med snabbt framskridande funktionsnedsättning då det inte finns någon alternativ behandling.

Det är inte känt om mitoxantron är säkert och effektivt för barn.

Vem bör inte använda mitoxantron?

Använd inte mitoxantron om du är allergisk mot något av innehållsämnen i mitoxantron.

Gravida och ammande kvinnor ska inte heller använda mitoxantron.

Vad ska jag berätta för min läkare innan jag får mitoxantron?

Innan du får mitoxantron ska du berätta för din läkare om du har:

- fått mitoxantron tidigare
- hjärtproblem
- problem med levern
- problem med njurarna
- lågt antal blodkroppar

- en infektion
- fått strålbehandling av bröstkorgen
- andra medicinska tillstånd
- **är gravid eller planerar att bli gravid.** Mitoxantron kan skada det ofödda barnet. Kvinnor som kan bli gravida ska använda en effektiv preventivmetod medan de tar mitoxantron och ska göra ett graviditetstest med känt resultat före varje dos mitoxantron. Tala med din läkare om effektiva preventivmetoder medan du använder mitoxantron.
- **ammor eller planerar att amma.** Mitoxantron kan passera över till bröstmjölken och skada barnet. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du tar mitoxantron. Amma inte medan du tar mitoxantron.

Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar, både receptbelagda och receptfria läkemedel, vitaminer och naturläkemedel.

Användning av mitoxantron tillsammans med vissa andra läkemedel kan orsaka allvarliga biverkningar.

Tala framför allt om för din läkare om du tar eller har tagit:

- cancerläkemedel i form av antracykliner eller antracenedioner
- läkemedel som kan påverka hjärtat

Be läkare eller apotekspersonal om en lista över sådana läkemedel om du är osäker på om du tar eller har tagit något av dessa läkemedel.

Känn till vilka läkemedel du tar. Skriv en lista över läkemedlen som du kan visa för läkare och apotekspersonal när du får ett nytt läkemedel.

Hur får jag mitoxantron?

- Mitoxantron ges som långsam infusion genom en nål som går in i ett blodkärl (intravenös infusion) i armen.
- Läkaren kommer att tala om hur ofta du ska få mitoxantron.
- Läkaren ska kontrollera din hjärtfunktion före varje dos med mitoxantron. Tala med din läkare om du inte har gjort några hjärttester innan du får dosen med mitoxantron.
- Läkaren kommer att ta blodprover under behandlingen med mitoxantron för att kontrollera antalet blodkroppar.
- Om du är kvinna i fertil ålder som tar mitoxantron ska din läkare göra ett graviditetstest före varje dos med mitoxantron, även om du använder preventivmedel.
- Det finns en gräns för hur stor mängd mitoxantron du kan få under din livstid. Risken för hjärtsvikt ökar ju högre den totala livstidsdosen med mitoxantron är.

Vilka eventuella biverkningar kan mitoxantron orsaka?

Mitoxantron kan orsaka vissa allvarliga biverkningar. Om något av följande inträffar ska du omedelbart tala om det för läkaren:

- Om huden blir blek och du känner dig svag eller plötsligt blir andfådd kan det vara ett tecken på att antalet röda blodkroppar har minskat.

- Ovanligt många blåmärken eller blödningar, till exempel blodiga upphostningar, blodiga kräkningar eller blod i urinen eller svart avföring (möjliga tecken på minskat antal trombocyter).
- Nya eller försämrade andningssvårigheter.
- Bröstmärtor, andfåddhet, förändrad hjärtrytm (snabb eller långsam, vätskeansamling (svullnad) i vristen eller ben (möjliga tecken eller symtom på hjärtproblem).
- Svåra kliande utslag (nässelutslag), svullnad i händer, fötter, vristen, ansikte, läppar, munhåla eller svalg (som kan göra det svårt att svälja eller andas) eller om du känner dig svimfärdig kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion.
- Feber eller infektioner.

De vanligaste biverkningarna av mitoxantron är:

- Infektioner.
- Lågt antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet (blodbrist). Du kan behöva en blodtransfusion.
- Lågt antal av en viss typ av vita blodkroppar (neutrofiler och leukocyter).
- Illamående.
- Kräkningar.
- Håravfall.

Tala om för din läkare om du får några biverkningar som du lider av eller som inte försvinner. Även andra biverkningar än dessa kan förekomma vid användning av mitoxantron. Vänd dig till läkare eller apotekspersonal för att få mer information och läs bipacksedeln som följer med läkemedlet.

Kontakta din läkare för att få medicinsk hjälp vid biverkningar.

Patientkort

VIKTIG INFORMATION OM MITOXANTRON OCH RISKEN FÖR HJÄRTPROBLEM OCH BLODCANCER (AML) VID BEHANDLING AV MULTIPEL SKLEROS

Mitoxantron ökar risken för att få hjärtproblem och blodcancer (AML).

Det är mycket viktigt att du är införstådd med när du kan löpa högre risk för hjärtproblem och blodcancer (AML), vilka tecken och symtom som du behöver vara uppmärksam på och vilka åtgärder du måste vidta.

I vilka situationer är risken för hjärtproblem störst?

Risken för att få hjärtproblem är störst om du

- 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

I vilka situationer är risken för blodcancer (AML) störst?

Risken för att få blodcancer (AML) är störst om du

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

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

Hjärtproblem:

- andfåddhet
- svullnad i vrister och fötter
- plötslig viktuppgång
- snabba hjärtslag eller hjärtklappning

Blodcancer (AML):

- ovanlig trötthet eller svaghet
- ökat antal infektioner
- lätt att få blåmärken eller börja blöda
- feber
- skelettsmärta
- andningssvårigheter
- oförklarlig viktning
- nattliga svettningar

Kom ihåg att tala om för din läkare innan du börjar ta mitoxantron om du har:

- fått mitoxantron tidigare
- hjärtproblem
- problem med levern

- problem med njurarna
- lågt antal blodkroppar
- en infektion
- fått strålbehandling av bröstkorgen
- andra medicinska tillstånd

Läs i medföljande bipacksedel för mer information eller gå till [behörig myndighets webbplats].

Om du misstänker att du har fått en biverkning som förknippas med användningen av mitoxantron kan du rapportera till sjukvårdspersonal eller till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret PB 55, 00034 Fimea. www.fimea.fi.

Godkänd av Fimea 04/2018