

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Treosulfan Tillomed przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nabłonkowy rak jajnika:

Rak jajnika: tworzy się w tkance jajnika (żeńskiego gruczołu reprodukcyjnego, w którym powstają jajeczka- komórki jajowe).¹ Nabłonkowy rak jajnika (rak powstający z komórek otaczających jajnik) to druga, najczęstsza postać raka jajnika, występująca w 25 na 100 przypadków raka jajnika. Połowę na 100 przypadków nabłonkowego raka jajnika obserwuje się u kobiet w wieku 75 lat lub starszych.² Rak jajnika to szósta najczęściej występująca postać raka w Wielkiej Brytanii – w 2014 roku stwierdzono ok. 7400 przypadków. W latach 2012 – 2014 ponad połowę przypadków raka jajnika w Wielkiej Brytanii stwierdzano u kobiet w wieku 65 lat i starszych.³ W przypadku kobiet w Wielkiej Brytanii, rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów w związku z nowotworem – w 2014 r. zanotowano ok. 4100 zgonów. W Europie w 2012 r. w wyniku raka jajnika zmarło ok. 42 700 kobiet. Na całym świecie w 2012 r. w wyniku raka jajnika zmarło ok. 152 000 kobiet.⁴

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Nabłonkowy rak jajnika:

W ramach badania ok. 80 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika otrzymało leczenie treosulfanem. Po leczeniu treosulfanem u 15 pacjentek zaobserwowano dłużą przeżywalność wynoszącą ok. 41 miesięcy, u 27 pacjentek zaobserwowano dłużą przeżywalność wynoszącą ok. 18 miesięcy i stabilną postać choroby, w której choroba nowotworowa pozostawała stabilna w kontekście zakresu oraz ciężkości. W przypadku pozostałych 38 pacjentek przeżywalność zwiększyła się o ok. 5 miesięcy po leczeniu treosulfanem.

VI.2.3 Niewiadome odnoszące się do korzyści z leczenia

Nie określono skuteczności stosowania treosulfanu u dzieci. Dodatkowo, brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania treosulfanu u kobiet w ciąży i karmiących piersią, jak również wpływu na zdolność reprodukcyjną (płodność).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Reakcje alergiczne	Reakcje alergiczne (np. świąd, wysypka, obrzęk twarzy, ust, języka i/lub gardła wraz z trudnościami w przełykaniu lub oddychaniu, spadek ciśnienia krwi) zgłaszano rzadko (mogą	Treosulfanu nie należy podawać pacjentom z alergią na treosulfan. Pacjenci powinni poinformować niezwłocznie lekarza lub pielęgniarkę w przypadku

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	występować najwyżej u 1 na 1000 pacjentów) w przypadku leczenia treosulfanem.	zauważenia jakichkolwiek reakcji alergicznych takich jak świąd, wysypka, obrzęk twarzy, ust, języka i/lub gardła wraz z trudnościami w przełykaniu lub oddychaniu, spadek ciśnienia krwi.
Spadek liczby czerwonych krwinek prowadzący do infekcji (mielosupresja prowadząca do infekcji)	Mielosupresja to schorzenie polegające na upośledzeniu czynności szpiku kostnego, skutkujące zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek, białych krwinek oraz płytek, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. W trakcie leczenia treosulfanem istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia konkretnych rodzajów infekcji. W przypadku leczenia treosulfanem zgłaszane działania niepożądane to: zmniejszenie liczby białych krwinek (co zwiększa prawdopodobieństwo zakażeń), płytek krwi (co może spowodować krwawienia z dziąseł, jamy ustnej lub nosa i doprowadzić do powstawania nieoczekiwanych wybroczyn) lub krwinek czerwonych (co może odpowiadać za błąd skóry oraz spowodować osłabienie lub duszność) są bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów), zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy lub grzyby są częste (mogą występować najwyżej u 1 na 10 pacjentów) oraz ciężkie zakażenie ogólne (sepsa) są bardzo rzadkie (mogą występować najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów).	Treosulfanu nie należy stosować u pacjentów, którzy nie posiadający wystarczającej liczby komórek krwi (poważna supresja szpiku kostnego). Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką, przed przyjęciem treosulfanu, jeśli występuje u nich zmniejszenie liczby komórek krwi, ponieważ może się to nasilić wraz z trwaniem leczenia. Badania krwi zostaną wykonane w krótszych odstępach począwszy od trzeciego cyklu leczenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku łączenia innych metod leczenia, które hamują czynność szpiku kostnego, np. radioterapii (leczenie chorób takich jak rak poprzez napromieniowanie). Pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpią następujące objawy: - gorączka lub zakażenie: jeśli u pacjenta występuje gorączka 38°C lub wyższa, pocenie się lub inne objawy zakażenia (ponieważ u pacjenta może występować niższa niż zazwyczaj liczba krwinek białych). - osłabienie, duszność lub błąd skóry (ponieważ u pacjenta może występować niższa niż zazwyczaj liczba

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
		krwinek czerwonych). • krwawienie z dziąseł, ust lub nosa lub nieoczekiwane powstawanie siniaków (ponieważ może występować mniej płytek krwi niż normalnie). Przed każdym podaniem, u pacjentów należy wykonać badanie krwi pod kątem liczby komórek krwi przed podaniem produktu Treosulfan 5g proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Badania krwi należy wykonywać w krótszych odstępach począwszy od trzeciego cyklu leczenia.
Wtórne nowotwory złośliwe	Wtórny nowotwór złośliwy to nowy rak, który pojawia się u pacjenta w wyniku wcześniejszego leczenia obejmującego radioterapię lub chemioterapię (leczenie choroby z wykorzystaniem substancji chemicznych). Różne nowotwory krwi (po długim leczeniu) to działanie niepożądane występujące niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 na 100 leczonych osób) w przypadku leczenia treosulfanem.	Pacjenci powinni wiedzieć, że po długim leczeniu treosulfanem mogą występować różne rodzaje raka krwi.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Choroba mięśnia sercowego (kardiomiopatia)	Kardiomiopatia to przewlekła choroba mięśnia sercowego (miokardium), w której mięsień sercowy jest nieprawidłowo powiększony, zgrubiały i/lub stwardniały. Osłabiony mięsień sercowy traci zdolność do skutecznego pompowania krwi, skutkując niemierną akcją serca oraz możliwie nawet niewydolnością serca. Kardiomiopatia jest bardzo rzadkim (może występować najwyżej u 1 na

Ryzyko	Dostępne informacje
	10 000 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania treosulfanu. Pacjenci powinni zwrócić się do swojego lekarza lub farmaceuty, jeśli wystąpi u nich kardiomiopatia.
Szkodliwy wpływ na płuca (toksyczny wpływ na płuca)	Trudności z oddychaniem (zapalenie, bliznowacenie lub zakażenie płuc) są bardzo rzadkim (może występować najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania treosulfanu. Pacjenci powinni porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem treosulfanu, jeśli pojawi się u nich obrzęk płuc, powodujący zadyszkę- skrócenie oddechu (alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych lub włóknienie płuc) i wówczas należy wstrzymać leczenie treosulfanem.
Obrzęk pęcherza moczowego, powodujący ból lub częstsze oddawanie moczu i uczucie parcia na mocz z obecnością lub bez obecności krwi w moczu (krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego).	Obrzęk pęcherza moczowego (pusty narząd w dolnej części brzucha, w którym zbiera się mocz), powodujący ból lub częstsze oddawanie moczu i uczucie parcia na mocz z obecnością lub bez obecności krwi w moczu (krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego) jest bardzo rzadkim (może występować najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania treosulfanu. Pacjentom zaleca się spożywanie większej ilości płynów niż zazwyczaj przez maksymalnie 24 godziny po leczeniu treosulfanem ze względu na możliwe ryzyko pojawienia się krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.
Zwiększone ryzyko wystąpienia uogólnionego zakażenia w przypadku żywych szczepionek	Leczenie lekami przeciwnowotworowymi może zwiększyć ryzyko uogólnionej infekcji po niektórych szczepieniach. W związku z tym nie należy stosować tego leku razem ze szczepionkami żywymi.
Bolesne zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji wskutek wycieku (miejscowe, bolesne reakcje zapalne wskutek wynaczynienia)	Wynaczynienie to wyciek leku, z naczynia krwionośnego lub przewodu do tkanki wokół niego. Jeśli treosulfan nie zostanie ostrożnie podany do naczynia krwionośnego, może pojawić się bolesny obrzęk sąsiedniej tkanki. Bolesne zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji (w przypadku wycieku roztworu treosulfanu do sąsiedniej tkanki) jest bardzo rzadkim (może występować najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania treosulfanu. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pojawi się u nich ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w trakcie ciąży i karmienia piersią (stosowanie w ciąży i laktacji).	Brak dostępnych danych dotyczących stosowania treosulfanu u kobiet w ciąży oraz nie wiadomo, czy treosulfan przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna stosować treosulfanu jeśli jest w ciąży lub karmi piersią o ile lekarz nie stwierdzi, że jest to bezwzględnie konieczne. W trakcie leczenia oraz przez sześć miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest także stosowanie skutecznej antykoncepcji (środków zapobiegających ciąży), np. pigułek antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
Wpływ na zdolność do reprodukcji (wpływ na płodność)	Brak informacji na temat wpływ treosulfanu na zdolność do reprodukcji.
Stosowanie u dzieci (stosowanie u dzieci i młodzieży)	Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania treosulfanu u dzieci. W związku z tym, nie zaleca się stosowania treosulfanu u dzieci.

VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizujących ryzyko przez działania zabezpieczające

Dla każdego leku dostępna jest charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), która zawiera informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych członków fachowego personelu medycznego i dotyczące sposobu stosowania tego leku oraz zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tych informacji w języku zrozumiałym dla osób spoza fachowego personelu medycznego jest zawarta w ulotce dołączonej do opakowania. Aktywności opisane w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta dla treosulfanu są dostępne na stronie UKPAR (UK Publiczne Sprawozdanie Oceniające) treosulfanu.

<http://www.mhra.gov.uk/public-assessment-reports/>

W przypadku tego leku nie ma dodatkowych środków w celu ograniczenia ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan- rozwoju po wydaniu pozwolenia

Brak jest przewidywanego planu rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego Treosulfan 5 g Proszek do sporządzania roztworu do infuzji do obrotu.

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

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w ujęciu chronologicznym

Wersja	Data	Zagrożenie bezpieczeństwa	Uwagi
Wersja 1.0	20 lutego 2017 r.	Istotne zidentyfikowane ryzyko • Reakcje alergiczne • Mielosupresja prowadząca do zakażenia • Wtórne nowotwory złośliwe Istotne Potencjalne Zagrożenia • Kardiomiopatia • Toksyczny wpływ na płuca • Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego • Zwiększone ryzyko wystąpienia uogólnionego zakażenia w przypadku podania żywych szczepionek • Miejscowe, bolesne reakcje zapalne wskutek wynaczynienia Brakujące informacje • Stosowanie w ciąży i laktacji • Wpływ na płodność • Stosowanie u dzieci i młodzieży	Wersja początkowa
Wersja 1.1	31 marca 2017 r.	Brak zmian w zagrożeniach bezpieczeństwa	Dokonano aktualizacji RMP zgodnie z kwestią walidacji otrzymaną z Niemiec. W związku z tym nazwa produktu/postać farmaceutyczna

Wersja	Data	Zagrożenie bezpieczeństwa	Uwagi
			zostały zmienione zgodnie z produktem referencyjnym w Niemczech.
Wersja 1.2	28 lipca 2017 r.	Brak zmian w zagrożeniach bezpieczeństwa	Dokonano aktualizacji RMP w oparciu o komentarze przedstawione 70. dnia procedury oceny. otrzymane od RMS (UK) i odpowiednio zaktualizowano charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta.
Wersja 1.3	31 października 2017 r.	Brak zmian w zagrożeniach bezpieczeństwa	Dokonano aktualizacji RMP w oparciu do komentarze przekazane 120. dnia procedury oraz 145. dnia przez RMS oraz CMS i odpowiednio zaktualizowano charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta.

On behalf of Laboratorios Tillomed Spain S.L.U



Nitin Dashputre

Head of Regulatory Affairs – Tillomed Laboratories Limited

nitin.dashputre@tillomed.co.uk