

CZĘŚĆ VI: PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji:

Jest to podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji. W RMP omówiono szczegółowo istotne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, w jaki sposób to ryzyko można zminimalizować oraz w jaki sposób będą gromadzone dodatkowe informacje dotyczące ryzyka i kwestii niepewnych (brakujących informacji) związanych ze stosowaniem produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotka dołączona do opakowania (PL) Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawierają niezbędne informacje dla fachowych pracowników służby zdrowia i pacjentów dotyczące sposobu używania produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Istotne nowe wątpliwości lub zmiany aktualnych dokumentów będą ujmowane w aktualizacjach RMP dla produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

I. Lek i cel jego stosowania

Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji został zarejestrowany do leczenia chorób nowotworowych. Jest stosowany w leczeniu:

- Szpiczaka mnogiego – rodzaju choroby nowotworowej, który powstaje z komórek w szpiku kostnym, nazywanych komórkami plazmatycznymi (które zwalczają zakażenia i choroby, wytwarzając przeciwciała)
- Zaawansowanego raka jajnika
- Nerwiaka zarodkowego u dzieci – nowotworu układu nerwowego
- Czerniaka złośliwego – nowotworu skóry
- Mięsaka tkanek miękkich – nowotworu mięśni, tkanki tłuszczowej, tkanki włóknistej, naczyń krwionośnych lub innych tkanek podporowych organizmu.

Produkt Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera chlorowodorek melfalanu jako substancję czynną. Podaje się go pozajelitowo.

II. Ryzyko związane z lekiem i działania zmierzające do zminimalizowania lub bliższego scharakteryzowania tych zagrożeń

Poniżej wymieniono istotne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji wraz ze środkami służącymi do minimalizowania takiego ryzyka oraz proponowanymi badaniami, które pozwolą na zgromadzenie informacji na temat ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Środkami służącymi do zminimalizowania takiego ryzyka związanego ze stosowaniem produktów leczniczych mogą być:

- Określone informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące właściwego stosowania w PL oraz ChPL skierowanych do pacjentów i fachowych pracowników służby zdrowia;
- Istotne porady na opakowaniu leku;
- Zarejestrowana wielkość opakowania – ilość leku w opakowaniu jest dobrana w taki sposób, aby zapewnić właściwe stosowanie leku;
- Status prawny leku – sposób dostarczania leku pacjentowi (tzn. na receptę, bez recepty) może zminimalizować to ryzyko.

Razem te środki stanowią *rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka*.

Niezależnie od stosowania tych środków nieprzerwanie gromadzi się i regularnie analizuje informacje dotyczące reakcji niepożądanych, w tym Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR), tak aby w razie potrzeby móc podjąć niezwłoczne działania. Te środki stanowią *rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

Jeśli istotne informacje, które mogą wpływać na bezpieczne stosowanie produktu Melphalan Pharmexon 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji nie są jeszcze dostępne, wymieniono je poniżej w punkcie Brakujące informacje.

II.A Lista istotnego ryzyka i brakujących informacji

Istotne ryzyko dotyczące stosowania produktu Melphalan Pharmexon 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji to zagrożenia, które wymagają szczególnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem w celu dokładniejszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być podawany bezpiecznie. Istotne ryzyko można uznawać za zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyko to obawy, w przypadku których istnieje wystarczający dowód lub związek ze stosowaniem produktu Melphalan Pharmexon 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji. Potencjalne ryzyko to obawy, w przypadku których związek ze stosowaniem tego leku jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale ten związek nie został jeszcze ustalony i wymaga dokładniejszej oceny. Termin „Brakujące informacje” odnosi się do informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zgromadzić (np. na temat długoterminowego stosowania leku).

Lista istotnego ryzyka i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	• Rak (proces złośliwy) • Możliwość powodowania uszkodzenia DNA przez środek leczniczy (mutagenność) • Nieprawidłowe uwalnianie dużych ilości elementów komórek do krwi po gwałtownym obumieraniu komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)

Istotne potencjalne zagrożenia	- Szkodliwy wpływ na przewód pokarmowy, łącznie z krwawieniem spowodowanym zapaleniem wyściółki jelita przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem nalidyksowym (lek stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego) (Toksyczne działanie na przewód pokarmowy, łącznie z krwotocznym zapaleniem zapalenia jelit przy stosowaniu w połączeniu z kwasem nalidyksowym) - Zmniejszenie eliminacji tego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Obniżenie klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek)
Brakujące informacje	Stosowanie u osób starszych (Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku)

II.B Podsumowanie istotnego zagrożenia

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Rak (proces złośliwy)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opublikowane piśmiennictwo oraz ChPL zawierają wzmianki o doniesieniach dotyczących leukemogenności melfalanu (sprzyjania powstawaniu nowotworu krwi). Donoszono o występowaniu ostrej białaczki (nowotworu krwi) po leczeniu melfalanem z powodu chorób takich jak amyloidozą, czerniak złośliwy (nowotwór układu nerwowego), szpiczak mnogi (nowotwór powstający z komórek w szpiku kostnym nazywanych komórkami plazmatycznymi), makroglobulinemia, zespół zimnych aglutynin (choroba autoimmunologiczna) oraz rak jajnika.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka powstania wtórnych procesów złośliwych są następujące: - Wspólne środowiskowe czynniki ryzyka: czynniki związane ze stylem życia, takie jak palenie, alkohol, wysiłek, ekspozycja na słońce oraz dieta, zakażenie ludzkim wirusem brodawczaka. - Genetyczne czynniki ryzyka: np. siatkówczak (nowotwór światłoczułej tkanki oka), mutacje w genach BRCA1 i BRCA2. - Wtórne nowotwory związane z leczeniem: Radioterapia i chemioterapia stosowane w leczeniu nowotworu pierwotnego

Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkty 4.4 i 4.8 • PIL punkt 4 • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka
Możliwość powodowania uszkodzenia DNA przez środek leczniczy (mutagenność)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opublikowane piśmiennictwo i ChPL zawierają wzmianki, że melfalan jest mutageny u zwierząt, a u pacjentów leczonych tym lekiem obserwowano aberracje chromosomów.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Potencjalne czynniki ryzyka, które mogą indukować działanie mutagenne, obejmują: • Czynniki chemiczne, w tym środki alkilujące, jony metali itd. • Czynniki fizyczne, takie jak radioterapia. • Czynniki biologiczne, jak wirusy, bakterie.
Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkty 4.4, 4.6 i 5.3
	• W ChPL w punkcie 4.6 podano zalecenie, aby nie stosować melfalanu w okresie ciąży i karmienia piersią, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia. • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka
Nieprawidłowe uwalnianie dużych ilości elementów komórek do krwi po gwałtownym obumieraniu komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opublikowane piśmiennictwo i ChPL zawierają wzmianki o tym, że zespół rozpadu guza jest związany z każdą chemioterapią zawierającą duże dawki leków, w tym melfalanu.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pewne czynniki ryzyka dotyczące pacjentów, takie jak zaawansowany wiek i wcześniejsze występowanie chorób nerek i serca stanowią ustalone czynniki ryzyka zespołu rozpadu guza. Dodatkowo wyjściowy wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy, fosforu, potasu i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia tego stanu.
Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.4 • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka

Istotne potencjalne zagrożenia

Szkodliwy wpływ na przewód pokarmowy, łącznie z krwawieniem spowodowanym zapaleniem wyściółki jelita przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem nalidyksowym (lek stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego) [Toksyczne działanie na przewód pokarmowy, łącznie z krwotocznym zapaleniem zapalenia jelit przy stosowaniu w połączeniu z kwasem nalidyksowym]

Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opublikowane piśmiennictwo i ChPL zawierają wzmianki o tym, że częstość występowania biegunki, wymiotów i zapalenia jamy ustnej staje się działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki u pacjentów otrzymujących duże dawki melfalanu w w połączeniu z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego. Kwas nalidyksowy stosowany wraz z dużymi dawkami melfalanu podawanymi dożylnie spowodował zgony dzieci z powodu krwotocznego zapalenia jelit.
--------------------------------------	---

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka dla zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wywołanego chemioterapią: Związane z leczeniem • Typ leku • Dawka • Schemat podawania leku (np. liczba cykli) • Droga podania • Jednocześnie stosowana radioterapia • Dawka i pole radioterapii Związane z pacjentem • Rodzaj procesu złośliwego • Wiek • Słaba higiena i stan zdrowia jamy ustnej • Dysfunkcja gruczołów ślinowych • Indeks masy ciała • Płeć • Polimorfizm genowy enzymów metabolizujących lek oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α) • Towarzyszące stany chorobowe (np. łuszczyca, choroba Addisona, cukrzyca) Na częstość występowania i stopień ciężkości CINV wpływają czynniki związane z pacjentem i związane z leczeniem. Cechy związane z wyższym ryzykiem to m.in.: • Płeć żeńska • Wiek powyżej 3 lat • Lęk • Choroba lokomocyjna • Słaba kontrola przy poprzedniej chemioterapii Czynniki ryzyka związane z leczeniem to m.in.: • Skłonność do wymiotów • Schemat dawkowania • Dawka
	• Droga podania • Częstość podawania leku Zgodnie ChPL czynnikiem ryzyka dla krwotocznego zapalenia jelit wywołanego stosowaniem melfalanu jest: • Jednoczesne stosowanie kwasu nalidyksowego

Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkty 4,4, 4.5 i 4.8 • ChPL punkty 2 i 4 • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka
--	---

Zmniejszenie eliminacji tego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Obniżenie klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek)

Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	ChPL zawiera wzmiankę, że klirens melfalanu może być zmniejszony w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy mogą też wykazywać uremiczną supresję szpiku.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.2 • ChPL punkty 2, 3 i 4 • W ChPL w punkcie 4.2 zawarto zalecenie stosowania zmniejszonej dawki leku do czasu ustalenia tolerancji. • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka

Brakujące informacje

Stosowanie u osób starszych (Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku)

Środki służące zminimalizowaniu ryzyka	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.2 • PIL punkt 3 • Proponowana wielkość opakowania: Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem (50 mg melfalanu) i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml) • Produkt leczniczy wydawany na recepty „Rpw” (pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorób złośliwych) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: • Brak środków służących zminimalizowaniu ryzyka
--	---

II.C Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

II.C.1 Badania stanowiące warunek dopuszczenia do obrotu

Nie ma badań, które stanowiłyby warunek dopuszczenia do obrotu ani szczególnego zobowiązania w odniesieniu do produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

II.C.2 Inne badania w planie rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma badań wymaganych dla produktu Melphalan Pharmexton 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.