

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Bendamustine Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą, która charakteryzuje się postępującym gromadzeniem się nieprawidłowych czynnościowo limfocytów (rodzaj białych krwinek). Jest to najczęściej występująca postać białaczki u pacjentów dorosłych w krajach zachodnich. Niektórzy pacjenci umierają szybko, w ciągu 2 do 3 lat od postawienia diagnozy, z powodu powikłań spowodowanych przez przewlekłą białaczkę limfocytową, ale większość pacjentów przeżywa 5 do 10 lat. Pacjenci z PBL mają większą niż normalnie liczbę białych krwinek, którą oznacza się za pomocą morfologii krwi. Podobnie jak w przypadku większości nowotworów złośliwych, dokładna przyczyna przewlekłej białaczki limfocytowej nie jest znana.

Częstość występowania PBL jest większa u pacjentów rasy białej niż rasy czarnej. Częstość występowania PBL jest większa u mężczyzn niż u kobiet, ze stosunkiem mężczyzn do kobiet 1,7:1. W późniejszym okresie, umieralność jest znaczna, zarówno z powodu choroby jak i powikłań po leczeniu.

Chłoniak nieziarniczny o powolnym przebiegu (indolentny) (nowotwór węzłów chłonnych)

Chłoniak nieziarniczny jest najczęściej występującym nowotworem krwi, stanowiący około 4% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych. Chłoniak nieziarniczny występuje ponad 5 razy częściej niż ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina).

Częstość występowania różni się w zależności od rasy. U pacjentów rasy białej występuje większe ryzyko niż u pacjentów rasy czarnej i Amerykanów pochodzenia azjatyckiego. Generalnie, częstość występowania chłoniaka nieziarnicznego jest nieco większa u mężczyzn niż u kobiet, ze stosunkiem mężczyzn do kobiet około 1,4:1. Średnia wieku w chwili rozpoznania dla większości podtypów chłoniaka nieziarnicznego wynosi więcej niż 50 lat.

Chłoniak nieziarniczny to złożona z ponad 45 różnych odmian grupa nowotworów, podzielona na dwie kategorie:

- Agresywne typy nowotworów węzłów chłonnych
- Wolno rosnące (indolentne) typy nowotworów węzłów chłonnych

Wolno rosnące typy są zwykle nieuleczalne, ale pacjenci żyją z nimi często przez wiele lat, ponieważ typy te bardzo dobrze odpowiadają na leczenie i pozostają w stanie remisji przez długi okres ze względu na ich powolny wzrost.

Szpiczak mnogi (nowotwór szpiku kostnego)

Szpiczak mnogi stanowi 10% wszystkich nowotworów krwi. Roczny rozkład częstości zachorowania skorygowany względem wieku to 4,3 przypadków na 100 000 mężczyzn rasy białej, 3 przypadki na 100 000 kobiet rasy białej, 9,6 przypadków na 100 000 mężczyzn rasy czarnej i 6,7 przypadków na 100 000 kobiet rasy czarnej.

Średnia wieku pacjentów ze szpiczakiem mnogim to 68 lat dla mężczyzn i 70 lat dla kobiet. Tylko 18% pacjentów jest w wieku poniżej 50 lat i 3% pacjentów jest w wieku poniżej 40 lat. Stosunek mężczyzn do kobiet ze szpiczakiem mnogim wynosi około 3:2.

Czas przeżycia w szpiczaku mnogim wynosi od 1 roku do ponad 10 lat. Mediana czasu przeżycia nieselekcjonowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim wynosi 3 lata. Czas przeżycia jest dłuższy u pacjentów młodszych i krótszy u pacjentów w podeszłym wieku.

Czynniki genetyczne, środowiskowe/zawodowe lub promieniowanie stanowią możliwe przyczyny zachorowania na szpiczaka mnogiego.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Badania kliniczne przeprowadzono na grupie wcześniej nieleczonych 301 pacjentów w stadium B lub C wg Bineta. Pacjentów losowo przydzielono albo do grupy przyjmującej bendamustynę w dawce

100 mg/m² pc., albo do grupy przyjmującej chlorambucyl w dawce 0,8 mg/kg mc. Wyniki pokazały wyższy wskaźnik ogólnej odpowiedzi (90 vs. 38) i dłuższy czas przeżycia wolny od progresji dla bendamustyny w porównaniu do chlorambucylu (18 miesięcy vs. 6 miesięcy) (Knauf WU i wsp., 2009; Trenada US Prescribing Information, 2008).

100 pacjentów chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab było leczonych bendamustyną stosowaną dożylnie w monoterapii w dawce 120 mg/m² pc. w dniach 1 i 2, w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli leczenia. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 75% (17% odpowiedzi całkowitych i 58% odpowiedzi częściowych). Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni (Levact, Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2012).

Badanie przeprowadzone na grupie 100 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi o powolnym przebiegu, z progresją podczas lub w ciągu sześciu miesięcy po leczeniu rytuksymabem w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, wykazało całkowity odsetek odpowiedzi na poziomie 77% (15% całkowitych odpowiedzi, 19% niepotwierdzonych całkowitych odpowiedzi i 43% częściowych odpowiedzi) po leczeniu bendamustyną w dawce 120 mg/m² pc., podawaną w dniach 1 i 2 w 21-dniowym cyklu leczenia. Pacjentom podawano do 8 cykli leczenia. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 9 miesięcy dla pacjentów z powolnym przebiegiem choroby (Friedberg JW i wsp., 2008).

Badanie porównujące leczenie bendamustyną i prednizonem (BP) (n=68) do leczenia melfalanem i prednizonem (MP) (n=63) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wcześniej nieleczonych. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 75% w grupie BP i 70% w grupie MP. Znacznie większa liczba pacjentów leczona BP uzyskała całkowitą remisję w porównaniu do grupy otrzymującej MP (32% vs. 13%) i maksymalną odpowiedź uzyskano szybciej u pacjentów leczonych BP w porównaniu do pacjentów otrzymujących MP (6,8 cykli vs. 8,7 cykli) (Ponisch W i wsp., 2006).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące stosowania bendamustyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz brak jest doświadczeń z bendamustyną u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania bendamustyny w zależności od rasy pacjenta. Co więcej, brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. Nie wiadomo również czy bendamustyna przenika do mleka ludzkiego. Uznając te brakujące informacje, brak jest dowodów, sugerujących, że wyniki leczenia byłyby różne w różnych podgrupach z populacji docelowej dla każdego ze wskazań.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)	Działaniem niepożądanym bendamustyny uzależnionym od podawanej dawki jest zaburzenie czynności szpiku kostnego, która powraca zwykle do normy po leczeniu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko zakażenia. Jeżeli bendamustyna podawana jest w skojarzeniu z lekami, które hamują powstawanie krwi w szpiku kostnym, działanie na szpik kostny może być jeszcze	Tak, poprzez regularne monitorowanie liczby krwinek. Nie wolno stosować bendamustyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności szpiku kostnego (zahamowanie czynności szpiku kostnego) oraz poważnych zmian w liczbie białych krwinek oraz płytek krwi we krwi.

	bardziej nasilone.	
Zakażenia	<p>Leczenie bendamustyną może wpływać na czynność układu immunologicznego pacjenta, co może w następstwie predysponować do zakażeń. Objawy zakażeń obejmują: gorączkę oraz objawy ze strony płuc.</p> <p>Jeżeli bendamustyna podawana jest w skojarzeniu z lekami, które zmieniają odpowiedź immunologiczną, działanie to może być jeszcze bardziej nasilone.</p> <p>Leki cytostatyczne mogą zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe wirusy. Dodatkowo leki cytostatyczne zwiększają ryzyko infekcji po szczepieniu szczepionką zawierającą żywe wirusy.</p>	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów.
Nieemożność organizmu ludzkiego do usunięcia produktów rozkładu pochodzących ze zniszczonych komórek nowotworowych (zespół lizy guza)	<p>Jeżeli choroba jest bardzo ciężka, organizm nie jest w stanie oczyścić się ze wszystkich produktów rozkładu pochodzących ze zniszczonych komórek nowotworowych. Nazywa się to zespołem lizy guza i może w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny powodować niewydolność nerek oraz problemy z sercem. Objawy tego działania niepożądanego obejmują: ból w boku, krew w moczu lub zmniejszoną objętość moczu.</p>	W celu zapobiegania mogą być podawane inne leki (np. allopurynol).
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	<p>Objawy nadwrażliwości są zwykle łagodne (gorączka, dreszcze, świąd i wysypka), ale w rzadkich przypadkach występowała ciężka nadwrażliwość (reakcje anafilaktyczne) oraz objawy podobne do reakcji anafilaktycznych (reakcje anafilaktoidalne). Reakcje te występują zwykle po pierwszej ekspozycji na lek. Pacjenci powinni zwrócić uwagę na</p>	<p>Postępowanie w celu zapobiegania ciężkim reakcjom nadwrażliwości obejmuje konieczność rozważenia podania pacjentom, u których wcześniej wystąpiły reakcje związane z infuzją, leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów w kolejnych cyklach leczenia.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpiły reakcje alergiczne stopnia 3 lub</p>

	reakcję na infuzję po pierwszym cyklu leczenia.	gorszego, raczej nie powinni ponownie otrzymywać leku.
Ciężkie reakcje skórne	Należy doradzić pacjentom, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia reakcji skórnej podczas leczenia bendamustyną. Reakcje mogą się nasilać. Obserwowano niewielką liczbę przypadków ciężkich reakcji skórnych, tak jak zespół Stevensa-Johnsona (ciężkie schorzenie z tworzeniem się pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, w oczach i na narządach płciowych) i toksyczno-rozplywną martwicę naskórka (ciężkie schorzenie z tworzeniem się pęcherzy na skórze).	Nie można zapobiec reakcjom skórnym, ale jeżeli będą one miały charakter postępujący, należy przerwać lub zaprzestać podawania bendamustyny. W przypadku ciężkich reakcji skórnych, gdzie podejrzewa się związek z bendamustyną, leczenie należy zakończyć.
Choroby serca	Pacjenci powinni poinformować lekarza przed lub podczas leczenia bendamustyną w przypadku występującej u nich choroby serca (np. zawał serca, ból w klatce piersiowej, ciężkie zaburzenia rytmu serca). Donoszono o występowaniu następujących działań niepożądanych związanych z sercem, w związku z leczeniem bendamustyną: zaburzenia czynności serca (dysfunkcja), takie jak uczucie kołatania serca (palpitacje) lub ból w klatce piersiowej (dusznicza bolesna); zaburzenia rytmu serca (arytmia); gromadzenie się płynów w worku osierdziowym (wypływanie płynu do przestrzeni osierdziowej); przyspieszenie rytmu serca (tachykardia), ból w klatce piersiowej (zawał mięśnia sercowego); niewydolność serca. Toksyczny wpływ na serce był także obserwowany w badaniach nad maksymalną tolerowaną dawką.	Podczas leczenia bendamustyną należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, w przypadku, gdy stężenie jonów potasowych będzie niższe niż 3,5 mEq/l. Należy wykonać badanie EKG.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Nowotwory wtórne	W następstwie leczenia bendamustyną donoszono o występowaniu nowotworów wtórnych (zespół mieloblastyczny, ostra białaczka szpikowa, rak oskrzeli). Nie można było określić jasnego związku z bendamustyną.
Toksyczny wpływ na nerki	Obserwowano zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększone stężenie mocznika we krwi.
Toksyczny wpływ na wątrobę	Pacjenci nie powinni być leczeni bendamustyną, jeżeli występuje u nich ciężkie zaburzenie czynności wątroby (uszkodzenie funkcjonalnych komórek wątroby). Obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT i AlAT.
Toksyczny wpływ na zarodek, działanie teratogenne i genotoksyczność	Bendamustyna może powodować uszkodzenie genetyczne i powodowała wady rozwojowe w badaniach na zwierzętach. Doniesienia są oparte na wynikach badań nieklinicznych. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. Z tego powodu, ryzyko to sklasyfikowano jako potencjalne. Nie zaleca się stosowania bendamustyny podczas ciąży, chyba że jest to jasno wskazane przez lekarza i w przypadku leczenia należy skonsultować się z lekarzem w sprawie potencjalnego ryzyka występowania działań niepożądanych u nienarodzonego dziecka. Zaleca się konsultację w poradni genetycznej. Mężczyźni nie powinni planować potomstwa w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby	Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Pacjentów należy poinformować, że nie powinni przyjmować bendamustyny, jeżeli występuje u nich ciężka niewydolność wątroby (uszkodzenie funkcjonalnych komórek wątroby) lub jeżeli występuje u nich zażółcenie skóry lub białek oka, spowodowane przez problemy z wątrobą lub krwią (żółtaczka).
Stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat	Brak doświadczeń ze stosowaniem bendamustyny u dzieci i młodzieży.

Narażenie na lek podczas ciąży i karmienia piersią	<p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. Bendamustyna nie powinna być podawana pacjentkom w ciąży, poza przypadkami, gdy jest to jasno zalecane. 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 każdego leku.</p> <p>Nie wiadomo czy bendamustyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego też jej stosowanie jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Podczas leczenia bendamustyną karmienie piersią musi zostać przerwane.</p>
Działanie leku u różnych ras	ND

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Wszystkie te aktywności minimalizujące ryzyko znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych do przeprowadzenia porejestacyjnych badań bezpieczeństwa i skuteczności dla bendamustyny.

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

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<zidentyfikowane ryzyko, potencjalne ryzyko, brakujące informacje>	
1.0	04-03-2013	Mielosupresja Zakażenia Zespół lizy guza Ciężkie reakcje nadwrażliwości Reakcje skórne Toksyczny wpływ na zarodek, działanie teratogenne i genotoksyczność Stosowanie w ciężkich zaburzeniach wątroby	Niezatwierdzona

2.0		<p>Dodano ciężkie reakcje skórne i choroby serca jako zidentyfikowane ryzyka.</p> <p>Dodano nowotwory wtórne, toksyczne działanie na nerki, toksyczne działanie na wątrobę jako potencjalne ryzyka.</p> <p>Usunięto reakcje skórne jako potencjalne ryzyko (ponieważ zmieniono na zidentyfikowane ryzyko).</p> <p>Dodano stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, narażenie na lek podczas ciąży i karmienia piersią oraz działanie leku u różnych ras jako brakujące informacje.</p>	
-----	--	---	--