

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bendamustyna jest stosowana samodzielnie (w monoterapii) lub w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu chorych na³

- przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL), u których nie jest wskazane leczenie fludarabiną;
- chłoniaka nieziarniczego (ChN) o powolnym przebiegu (wolno rozwijającego się), którzy nie reagowali lub zbyt krótko reagowali na wcześniejsze leczenie rytuksymabem;
- szpiczaka mnogiego (SzM), u których wysokie dawki chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych i leczenie talidomidem lub bortezomibem nie jest wskazane.

Przewlekła białaczka limfocytowa

PBL to rodzaj nowotworu, który rozpoczyna się od limfocytów (komórek limfy) w szpiku kostnym. Następnie atakuje krew. Komórki białaczkowe mają tendencję do tworzenia się w czasie, a wiele osób nie ma żadnych objawów przez co najmniej kilka lat. Z czasem choroba może także zaatakować inne części ciała, w tym węzły chłonne, wątrobę i śledzionę. W porównaniu z innymi rodzajami nowotworów, PBL rozwija się powoli. Stanowi około 1/3 nowych przypadków białaczki¹. PBL jest najczęstszym typem białaczki występującym w zachodnim świecie. Współczynnik zachorowalności wynosi 4,2/100.000 osób rocznie. Zachorowalność wzrasta >30/100.000 osób rocznie w wieku >80 lat. Średnia wieku w momencie diagnozy wynosi 72 lata. Około 10% chorych na PBL to osoby w wieku poniżej 55 roku życia. Ryzyko wystąpienia choroby u mężczyzn jest wyższe niż u kobiet⁹. Czynniki takie jak historia PBL w rodzinie mogą zwiększać ryzyko¹.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

ChN jest nowotworem, który atakuje limfocyty w układzie limfatycznym. Różne typy ChN dzielą się na chłoniaki o dużym stopniu złośliwości lub agresywne (szybko rozwijające się) i chłoniaki o małym stopniu złośliwości lub powolnym przebiegu (wolno rozwijające się). Mogą dotknąć każdego. Większość przypadków występuje u osób powyżej 60 roku życia. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety¹⁰. Szacuje się, że w 2012 roku około 7 na 100.000 osób w Europie zachorowało na ChN⁸.

Szpiczak mnogi

SzM jest nowotworem powstałym ze zmienionych nowotworowo komórek plazmatycznych. Komórki plazmatyczne znajdują się w szpiku kostnym i są ważną częścią układu immunologicznego. Gdy komórki plazmatyczne stają się komórkami nowotworowymi i rozmnażają się w sposób niekontrolowany, mogą doprowadzić do powstania guza zwanego plasmocytoma. Generalnie, guzy te powstają w kości, rzadko można je również znaleźć w innych tkankach. W przypadku gdy chory ma więcej niż jednego guza plasmocytowego, mamy do czynienia z SzM². SzM jest drugim najczęstszym nowotworem krwi w zachodnim świecie po ChN, stanowi około 10% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego i 1 % wszystkich nowotworów. Jest chorobą późniejszego wieku. 98% chorych ma 40 lub więcej lat⁵. W Stanach Zjednoczonych ryzyko zachorowania na SzM wynosi 1 na 143 (0,7%).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do zastosowania bendamustyny w PBL oparte jest na wynikach jednego badania otwartego (w którym zarówno chorzy, jak i badający wiedzieli jaka terapia jest stosowana). W badaniu tym uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych chorych na PBL. Pacjenci otrzymywali bendamustynę lub chlorambucyl (inny lek stosowany w leczeniu PBL). U pacjentów leczonych bendamustyną progresja choroby nastąpiła później niż w grupie pacjentów przyjmujących chlorambucyl (21,5 vs. 8,3 miesiąca)⁴.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu ChN o powolnym przebiegu oparte jest na wynikach dwóch badań. W jednym badaniu bendamustynę stosowano w monoterapii u 100 chorych na ChN B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Całkowity odsetek odpowiedzi (tj. zmniejszenie wielkości guza) wynosił 75%. Drugie badanie obejmowało 77 pacjentów, u których po uprzednim leczeniu rytuksymabem stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy, lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76% ze średnim czasem trwania remisji 5 miesięcy⁴.

Szpiczak mnogi

Jedno badanie wykazało zasadność zastosowania bendamustyny w leczeniu SzM. Uczestniczyło w nim 131 chorych na zaawansowaną postać SzM. Leczenie bendamustyną w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). U pacjentów leczonych według schematu BP stwierdzono dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych według schematu MP (15 vs. 12 miesięcy). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 14 miesięcy w grupie leczonej według schematu BP i 9 miesięcy w grupie leczonej według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP⁴.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak jest lub nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u osób należących do różnych grup rasowych, dzieci i młodzieży, pacjentów z ostrym zaburzeniem czynności nerek oraz kobiet w ciąży.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne)	<p>Rzadkie, mogą dotyczyć 1 na 1000 osób leczonych bendamustyną.</p> <p>Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne są reakcjami alergicznymi potencjalnie zagrażającymi życiu.</p> <p>Klinicznie, oba typy reakcji są nie do rozróżnienia. Objawy wahają się od łagodnych, np. wysypka, po ciężkie, np. niedrożność dróg oddechowych, wstrząs oporny¹¹.</p>	<p>Nie do zapobieżenia w pierwszym cyklu leczenia. Jednakże, po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjentów o objawy wskazujące na wystąpienie reakcji związanych z infuzją (np. gorączka, dreszcze, świąd i wysypka). U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, w trakcie kolejnych cykli leczenia należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających wystąpieniu ciężkich reakcji, takich jak podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów.</p>
<p>Zaburzenia serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia (dysfunkcja) czynności serca: palpacje (uczucie lub wrażenie głośniego lub szybszego bicia serca), dławica piersiowa (rodzaj bólu w klatce piersiowej spowodowany zmniejszonym przepływem krwi do mięśnia sercowego) • zaburzenia rytmu serca (arytmia) • nagromadzenie płynu w worku 	<p>Palpitacje, dławica piersiowa i arytmia to powszechne objawy niepożądane, występujące u 1 na 10 osób leczonych bendamustyną.</p> <p>Wysiłek osierdziowy nie należy do powszechnych objawów niepożądanych, dotyka 1 na 100 osób.</p> <p>Tachykardia, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca występują bardzo rzadko, mogą dotyczyć 1 na 10.000 osób.</p>	<p>Pacjent musi poinformować lekarza o istniejącej chorobie serca (np. zawałe, bólu w klatce piersiowej, ciężkich zaburzeniach rytmu serca). Należy monitorować stężenie potasu we krwi i stosować suplementację potasu, gdy jego stężenie zmniejszy się poniżej 3,5 mEq/L. Ponadto, należy wykonać badanie EKG.</p>

<p>osierdziowym, wyciek płynu do przestrzeni osierdziowej (wysięk osierdziowy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie częstości akcji serca (tachykardia) • zawał serca (zawał mięśnia sercowego) • niewydolność serca 		
<p>Niezamierzone wstrzyknięcie do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podanie pozanaczyniowe)</p>	<p>Bardzo rzadko (u 1 na 10.000 osób) po niezamierzonym wstrzyknięciu leku do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podanie pozanaczyniowe) obserwowano zmiany tkankowe (martwicę). Objawem podania poza naczynie krwionośne może być uczucie pieczenia w miejscu wprowadzenia igły. Konsekwencją podania leku w ten sposób może być ból i złe gojenie skóry.</p>	<p>Podanie pozanaczyniowe powinno być natychmiast przerwane. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie należy schłodzić okolice objęte wynacznieniem. Ramie należy unieść. Nie ma wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, np. z zastosowaniem kortykosteroidów.</p>
<p>Poważne zaburzenia czynności wątroby (niewydolność wątroby)</p>	<p>U niektórych pacjentów przyjmujących bendamustynę zgłaszano zaburzenia czynności wątroby. Podwyższone wartości w badaniu krwi, takie jak stężenie enzymów AST/ALT, enzymu fosfatazy zasadowej lub barwnika żółci wskazują na uszkodzenie wątroby. Powyższe zmiany wartości wyników badań laboratoryjnych mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów przyjmujących bendamustynę.</p>	<p>Jeśli u pacjenta występuje uszkodzenie komórek wątroby (ostra dysfunkcja wątroby) lub zażółcenie skóry albo białek oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krwi (żółtaczka) nie należy rozpoczynać leczenia bendamustyną.</p>
<p>Zakażenia (w tym zapalenie płuc i sepsa)</p>	<p>Podczas leczenia bendamustyną odnotowano występowanie zakażeń, w tym zapalenie płuc (bardzo rzadko, tj. u 1 na 10.000 osób) i sepsę (rzadko, tj. u 1 na 1000 osób). W rzadkich przypadkach zakażenie wynikało z hospitalizacji, prowadziło do wstrząsu</p>	<p>Pacjenci z mielosupresją wywołaną leczeniem chlorowodorkiem bendamustyny powinni zostać uprzedzeni o</p>

	septycznego i śmierci. Pacjenci z neutropenią i/lub limfopenią leczeni chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia.	konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, włączając gorączkę lub objawy ze strony układu oddechowego. Leczenie objawów zakażenia należy rozpocząć niezwłocznie.
Obniżona zdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi (białych krwinek), czerwonych krwinek i płytek krwi (mielosupresja)	Mielosupresja jest powszechnym działaniem niepożądanym. Może dotyczyć 1 na 10 osób. Słaba morfologia tj. zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytopenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) i zmniejszenie zawartości czerwonego barwnika we krwi (hemoglobiny), jest bardzo powszechnym objawem niepożądanym i może dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów. Powszechnym objawem niepożądanym jest zmniejszenie liczby neutrofilii (neutropenia) oraz zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może spowodować błądność skóry i osłabienie lub duszność (anemia). Zaburzenia czynności szpiku kostnego na ogół powracają do normy po leczeniu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko powstania zakażeń.	Należy zbadać poziom hemoglobiny, liczbę białych krwinek oraz płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną, przed każdym kolejnym cyklem podania leku oraz w trakcie przerw pomiędzy podawaniem leku.
Ciężkie zmiany skórne	Odnotowano występowanie zmian skórnych u chorych, u których bendamustyna była podawana samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Zmiany skórne mogą nasilić się w trakcie leczenia. Odnotowano niewielką liczbę przypadków ciężkich zmian skórnych (takich jak zespół Stevens-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka) u pacjentów, którzy otrzymywali bendamustynę w skojarzeniu z innymi lekami (tj. allopurynolem, allopurynolem i rytuksymabem). Nie można niekiedy jednoznacznie ustalić czy zmiany skórne powoduje bendamustyna, czy też inny lek przyjmowany przez pacjenta.	W przypadku nasilenia się zmian skórnych, należy wstrzymać lub przerwać podawanie bendamustyny. Jeżeli lekarz uważa, że ciężkie zmiany skórne powoduje bendamustyna, należy zaprzestać jej podawania.
Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych do	Gdy pacjent jest w zaawansowanym stadium choroby, organizm może nie być w stanie usunąć zbędnych produktów obumierających	Pacjent powinien poinformować lekarza w przypadku

<p>krwioobiegu (zespół rozpadu guza)</p>	<p>komórek nowotworowych. Zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i jest powszechne. Może dotyczyć 1 na 10 pacjentów leczonych bendamustyną. Bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego, zespół rozpadu guza może doprowadzić do niewydolności nerek i zaburzeń pracy serca w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny. Nastęstwem może być śmierć pacjenta.</p>	<p>odczuwania dolegliwości bólowych, obecności krwi w moczu lub zmniejszonego wydalania moczu. Środki zapobiegawcze obejmują odpowiednie nawodnienie i wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego. Można rozważyć zastosowanie allopurynolu w ciągu pierwszych 1-2 tygodni leczenia bendamustyną, nie jest to jednak standard postępowania, ponieważ odnotowano kilka przypadków ciężkich zmian skórnych podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.</p>
--	--	---

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>Uszkodzenie nerek (toksyczność nerek)</p>	<p>Pacjenci przyjmujący bendamustynę, u których wystąpił zespół rozpadu guza (patrz tabela Istotne zidentyfikowane ryzyko), a wobec których niezastosowano odpowiedniego postępowania terapeutycznego, mogą cierpieć na niewydolność nerek.</p> <p>Również w badaniach na zwierzętach stwierdzono możliwe toksyczne działanie bendamustyny na nerki.</p>
<p>Nowe nowotwory (wtórne nowotwory)</p>	<p>Istnieją doniesienia o istnieniu nowotworów wtórnych po leczeniu bendamustyną. Z uwagi na to, że bendamustyna uszkadza DNA, istnieje prawdopodobieństwo indukcji wtórnych nowotworów. Wystąpienie wtórnych nowotworów zgłaszano u 4% pacjentów⁷ leczonych bendamustyną, min. zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej i raka odoskrzelowego. Jednak ich związek ze stosowaniem</p>

	bendamustyny nie został ustalony.
--	-----------------------------------

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Wpływ na ludzi z różnych grup rasowych	Dobrze jest zgromadzić więcej informacji na temat działania bendamustyny na ludzi z różnych grup etnicznych, ponieważ mogą reagować na leki w różny sposób.
Stosowanie u pacjentów pediatrycznych	Nie prowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u dzieci i młodzieży.
Stosowanie u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek	Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek.
Stosowanie u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (ostra niewydolność wątroby, stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dl)	Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby (uszkodzeniem komórek wątroby). Dlatego też, u takich pacjentów nie należy stosować bendamustyny.
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p><u>Ciąża</u> Nie prowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. Jednakże, bendamustyna może powodować uszkodzenia w materiale genetycznym, a w badaniach na zwierzętach powodowała wady rozwojowe płodu. Bendamustyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży o ile lekarz nie uzna tego za bezwzględnie konieczne.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku, powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Nie prowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet karmiących piersią. Nie ustalono, czy bendamustyna przenika do mleka matki, dlatego nie wolno stosować bendamustyny w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie bendamustyną jest konieczne, pacjentka musi przerwać karmienie dziecka piersią.</p>

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby

zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka. Lek ten nie ma wdrożonych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie przewiduje się przeprowadzenia badań porejestacyjnych.

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

Nie dotyczy. Niniejszy plan zarządzania ryzykiem jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem przygotowanym dla chlorowodoru bendamustyny, proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, wnioskodawcy.