

4.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Bortezomib Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

4.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem krwi, charakteryzującym się nieprawidłowym wzrostem jednego rodzaju komórek krwi w szpiku, tzw. komórek plazmatycznych, wytwarzających specyficzną immunoglobulinę. Jest on często przyczyną uszkodzenia kości z ryzykiem złamań. Częstym objawem u pacjentów jest ból kości, niedokrwistość z niejasnej przyczyny, zbyt duże stężenie białka we krwi oraz obecność szczególnej immunoglobuliny w moczu lub surowicy.

Szpiczak mnogi stanowi 10% wszystkich nowotworów dotyczących krwi. W każdym roku rozpoznawanych jest 4,3 nowych przypadków szpiczaka na 100 000 białych mężczyzn, 3 przypadki na 100 000 białych kobiet, 9,6 przypadku na 100 000 czarnych mężczyzn i 6,7 przypadku na 100 000 czarnych kobiet. Szacuje się, że w przebiegu życia szpiczak rozwinie się u 1 na 161 osób. W Stanach Zjednoczonych prawdopodobieństwo rozwoju szpiczaka u Afroamerykanów jest dwukrotnie większe niż u osób rasy białej. Choroba ta występuje rzadko wśród Azjatów. Tu w ciągu roku stwierdza się 1-2 nowe przypadki na 100 000 osób.

60% pacjentów ze szpiczakiem, to mężczyźni, a 40% stanowią kobiety. Wiek większości pacjentów, u których rozpoznawany jest szpiczak, to około 70 lat. Tylko 18% ma mniej niż 50 lat, zaś 3% mniej niż 40 lat. [Seiter K, 2013]

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) jest rodzajem raka krwi, rozwijającym się na skutek zwiększenia liczby pewnego rodzaju komórek krwi (limfocytów B) w węzłach chłonnych (tzn. w strukturach leżących na przebiegu naczyń limfatycznych) [FS4 Mantle Cell Lymphoma Facts, 2014]. U pacjentów występują następujące objawy: gorączka, nocne poty, zmniejszenie masy ciała, obrzęk węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony, niedobór krwinek czerwonych i zmniejszenie liczby innych komórek krwi [Shah BD, 2012].

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi 2-10% nowotworów krwi. W Stanach Zjednoczonych odsetek ten to około 6%. Stosunek częstości MCL u mężczyzn i kobiet wynosi 4:1, co wskazuje na znaczną przewagę zachorowań u mężczyzn. Mediana wieku, w którym występuje MCL, to 65 lat [FS4 Mantle Cell Lymphoma Facts, 2014]. Zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych rocznie stwierdza się nowe zachorowania na poziomie 0,5 na 100 000 osób. Pacjentami są zazwyczaj osoby pochodzenia kaukaskiego (około 2:1). Częstość MCL zwiększyła się w ostatnich 20 latach o ponad 40% [Shah BD, 2012].

4.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Bortezomib Sandoz zawiera substancję czynną bortezomib, tzw. „inhibitor proteasomu”. Proteasomy odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu funkcji i wzrostu komórek. Poprzez zaburzenie funkcji proteasomu, bortezomib może prowadzić do śmierci komórek rakowych.

Szpiczak mnogi

Bortezomib stosuje się w leczeniu szpiczaka mnogiego (raka szpiku kostnego) u pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- jako jedyny lek (w monoterapii) lub razem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u pacjentów z postępującą chorobą (progresja szpiczaka mnogiego), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden inny program leczenia i u których przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych nie powiodło się lub nie jest wskazane;
- razem z lekami o nazwie melfalan i prednizon u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem

- mnogim, u których nie można zastosować chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- razem z lekami: deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, przed zastosowaniem u nich chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja leczenia).

Chłoniak z komórek płaszczą

Bortezomib stosuje się również w leczeniu MCL:

- Wykazano, że zastosowanie tolerowanego połączenia bortezomibu i alwocydybu u pacjentów z MCL zwiększyło skuteczność leczenia i pozwoliło na uzyskanie większego ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów poddawanych wcześniej intensywnej terapii. Obserwowane działania niepożądane były podobne do notowanych po zastosowaniu samego bortezomibu [Holkova B, 2012].
- Wykazano, że połączenie fludarabiny, bortezomibu i rytuksymabu w leczeniu opornego na leczenie i nawracającego MCL daje lepszą odpowiedź na leczenie i jest bardziej skuteczne oraz bezpiecznie niż inne skojarzone terapie opornych chłoniaków, przy możliwej do opanowania toksyczności [Barr PM, 2009].
- Stwierdzono, że bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem i deksametazonem jest wysoce skuteczny i bezpieczny w chemioterapii opornego MCL. U większości intensywnie leczonych uprzednio pacjentów uzyskano pełną odpowiedź na leczenie, lepsza była przeżywalność i możliwa do opanowania toksyczność [Lamm W, 2011].
- Leczenie pierwszej linii rytuksymabem, bortezomibem, doksorubicyną, deksametazonem i chlorambucylem (RiPAD+C) pacjentów w podeszłym wieku z MCL dawało duży odsetek pełnych odpowiedzi oraz wydłużoną przeżywalność nawet u pacjentów z działaniami niepożądanymi, co wskazuje na bezpieczną opcję terapeutyczną [Houot R, 2011].

4.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania bortezomibu w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, na czas leczenia bortezomibem należy przerwać karmienie piersią. Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ustalono skuteczności bortezomibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

4.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 4-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie) – nadwrażliwość skóry, drętwienie, mrowienie lub odczucie pieczenia lub ból rąk i nóg ze względu na uszkodzenie nerwów	Leczenie bortezomibem bardzo często wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki ciężkiej neuropatii ruchowej z obwodową neuropatią czuciową lub bez niej. Częstość neuropatii obwodowej zwiększa się na wczesnym etapie leczenia, a jej największe nasilenie obserwowano w 5. cyklu leczenia.	Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy neuropatii, takie jak odczucie pieczenia, przeczulica (duża wrażliwość na dotyk), niedoczulica (zmniejszona wrażliwość na dotyk), parestezje (drętwienie), odczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.
Neuropatia autonomicznego układu nerwowego – stan wpływający na nerwy, które przenoszą	Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak	Uszkodzenie nerwów układu autonomicznego jest często nieodwracalne, a w celu poprawy jakości życia pacjenta należy prowadzić intensywne

informacje z mózgu i rdzenia kręgowego do narządów	niedociśnienie ortostatyczne (niskie ciśnienie tętnicze podczas wstawania) i silne zaparcie z niedrożnością jelit (brak ruchów jelit). Liczba danych dotyczących neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wymienione działania niepożądane jest ograniczona.	leczenie choroby.
Małopłytkowość, lub małopłytkowość z krwawieniem – zmniejszenie liczby krwinek czerwonych	Leczenie bortezomibem bardzo często wiąże się z toksycznością hematologiczną (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). Podczas stosowania bortezomibu zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego i krwawienie w obrębie mózgu.	W trakcie leczenia należy przeprowadzać regularne badania krwi. W celu leczenia małopłytkowości należy rozważyć przetoczenie płytek krwi, jeśli to wskazane klinicznie.
Półpasiec	Jednym z najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia bortezomibem był półpasiec.	U pacjentów leczonych bortezomibem należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową (szczepienie).
Niewydolność serca	Podczas leczenia bortezomibem zgłaszano nagły rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca może być zatrzymanie płynów.	Stan pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca należy ściśle kontrolować.
Ostra rozlana naciekowa choroba płuc – choroba płuc ograniczająca zaopatrywanie organizmu w tlen. Do objawów należą trudności w oddychaniu, duszność, duszność przy braku wysiłku fizycznego, spłycenie, utrudnienie lub brak oddechu, świszczący oddech	U pacjentów otrzymujących bortezomib opisywano rzadkie przypadki ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej.	Bortezomibu nie należy stosować u pacjentów z ostrą rozlaną naciekową chorobą płuc. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.
Ostra reakcja nadwrażliwości (reakcje alergiczne)	Możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznej na bortezomib, boron lub na inne składniki tego leku.	Leku nie należy stosować u osób z uczuleniem na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Na początku leczenia należy zachować ostrożność w celu uniknięcia reakcji alergicznych.
Liza guza (zespół rozpadu guza)	Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym (może zabijać komórki) i może szybko zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne	Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

	(komórki rakowe) i nowotworowe limfocyty (krwinki białe), mogą wystąpić powikłania w postaci lizy (rozpadu) guza. Dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża.	
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) – ciężkie, odwracalne zaburzenie mózgu z takimi objawami, jak napady drgawkowe, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, zmęczenie, splątanie, utrata wzroku lub inne zaburzenia widzenia	PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, w którym mogą występować napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi), ból głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia wzrokowe oraz neurologiczne.	W celu potwierdzenia rozpoznania stosuje się metody obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy. U pacjentów, u których wystąpi PRES, należy odstawić bortezumib.
Neuropatia nerwu wzrokowego i zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie) – częściowa lub całkowita utrata wzroku	U leczonych bortezumibem pacjentów ze szpiczakiem mnogim zgłaszano rzadkie przypadki zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie). Objawami były m.in. częściowa lub całkowita utrata wzroku, nieprawidłowe i niewyraźne widzenie.	Zaleca się regularne badanie okulistyczne. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów podczas stosowania bortezumibu, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.
Toksyczne działanie na wątrobę (zaburzenia czynności wątroby)	Ekspozycja na bortezumib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.	Tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezumibu i uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności.
Nadciśnienie płucne (zapalenie żyły, zakrzepy w żyłach i płucach)	Nadciśnienie płucne jest ciężkim działaniem niepożądanym, notowanym niezbyt często podczas leczenia bortezumibem.	Zaleca się ściśle kontrolowanie czynności płuc.
Choroba osierdzia (zapalenie błony otaczającej serce lub obecność płynu w worku osierdziowym)	Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia stanowią przeciwwskazanie do stosowania bortezumibu.	Należy uważnie ocenić stosunek ryzyka do korzyści z leczenia.

Tabela 4-6 Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal encephalopathy, PML)	U pacjentów leczonych bortezumibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) z nieznaną przyczyną, prowadzącego do PML i zgonu. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej lub jednocześnie leczenie immunosupresyjne (hamujące czynność układu odpornościowego). Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezumibu. Jako część diagnozy

– postępujące uszkodzenie lub zapalenie substancji białej w różnych miejscach w mózgu	różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe lub nasilone objawy neurologiczne albo objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML, pacjenta należy skierować do specjalisty w leczeniu PML i rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. W razie rozpoznania PML należy odstawić bortezomib
Zaburzenia rytmu komorowego (zaburzenia rytmu serca)	Zaburzenia rytmu serca opisano jako niezbyt częste zaburzenia serca, które mogą występować podczas leczenia bortezomibem. Zaburzenia czynności komorowej jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym układu krążenia, które może wystąpić u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (rakiem komórek plazmatycznych) i częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą (rak krwi) podczas leczenia bortezomibem.
Zespół Guillaina-Barrégo (nagłe osłabienie kończyn)	Obecnie brak odpowiednich danych dotyczących związku zespołu Guillaina-Barrégo a stosowaniem bortezomibu.
Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi na czynność mózgu są: zwiększona wrażliwość, drętwienie, mrowienie lub odczucie pieczenia skóry lub ból rąk lub stóp, spowodowane uszkodzeniem nerwów. Często zgłaszano: ogólne złe samopoczucie, ból zawroty głowy, oszołomienie i odczucie słabości lub utraty przytomności. Niezbyt częstymi działaniami są: porażenie, napady drgawek, upadki, zaburzenia ruchu, nieprawidłowe, zmienione lub osłabione wrażenia (dotyk, słuch, smak, zapach), zaburzenia uwagi, drżenie, drganie mięśni.
Lek/błędy związane z wydawaniem leku	Istnieją dwie różne drogi podania wymagające przygotowania roztworu z różną zawartością bortezomibu. W celu zapobiegnięcia błędom w przygotowaniu leku i (lub) jego wydawaniu leczenie należy rozpoczynać i podawać lek pod nadzorem lekarza z kwalifikacjami i doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny.

Tabela 4-7 Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub z zaburzeniami stopnia III lub IV wg NYHA (ciężkie choroby serca)	Podczas leczenia bortezomibem zgłaszano rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (niezdolność serca do pompowania krwi) i (lub) nowy przypadek zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (osłabienie czynności serca). Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca może być zatrzymanie płynów. Stan pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca należy ściśle kontrolować.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów ze stopniem sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2	Lekarz prowadzący powinien uważnie ocenić stosunek ryzyka do korzyści, z uwzględnieniem wpływu leczenia na jakość życia pacjenta.
Drugi pierwotny nowotwór w indukcji leczenia bortezomibem,	Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach wtórnych nowotworów złośliwych występujących podczas leczenia bortezomibem.

talidomidem i
deksametazonem
(BTD)

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku istnieją specjalne warunki i ograniczenia do bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka). Dotyczą one następującego zagrożenia:

Sposoby minimalizacji ryzyka

Podsumowanie głównych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko:

Materiały szkoleniowe dla fachowych pracowników medycznych uczestniczących w przepisywaniu leku Bortezomib Sandoz, jego wydawaniu, stosowaniu lub podawaniu.

Cel i uzasadnienie:

Zrozumienie przez fachowy personel możliwego ryzyka popełnienia błędów w stosowaniu leku lub jego wydawaniu, związanych z leczeniem pacjentów oraz z procedurami dotyczącymi właściwego postępowania w celu minimalizacji częstości i ciężkości zagrożenia.

Proponowane działania:

Materiały szkoleniowe będą dostarczane fachowym pracownikom medycznym uczestniczącym w przepisywaniu leku Bortezomib Sandoz, jego wydawaniu, stosowaniu lub podawaniu, w celu upewnienia się, że są w pełni świadomi ryzyka (błędów w stosowaniu leku lub jego wydawaniu) u poszczególnych pacjentów wynikającego z profilu bezpieczeństwa bortezomibu.

Do materiałów edukacyjnych należą:

- ChPL;
- książeczka opisująca przygotowanie, dawkowanie i podawanie leku;
- plakat opisujący przygotowanie leku;
- zasady zmiany dawki;
- wykres schematów indukcji przeszczepień.

5.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

4.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy (pierwsze złożenie).