

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Szpiczak mnogi (nowotwór szpiku kostnego) stanowi 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. Roczna częstość występowania szpiczaka mnogiego to 4,3 przypadku na 100 000 mężczyzn rasy białej, 3 przypadki na 100 000 kobiet rasy białej, 9,6 przypadku na 100 000 mężczyzn rasy czarnej i 6,7 przypadku na 100 000 kobiet rasy czarnej.

Mediana (średnia) wieku pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego to 68 lat w przypadku mężczyzn i 70 lat w przypadku kobiet. Zaledwie 18% pacjentów ma mniej niż 50 lat, a 3% nie przekroczyło 40. roku życia. Stosunek częstości występowania szpiczaka mnogiego u mężczyzn i kobiet to w przybliżeniu 3:2.

W Stanach Zjednoczonych osoby pochodzenia afroamerykańskiego są dwukrotnie bardziej zagrożone wystąpieniem szpiczaka niż osoby rasy białej (2:1). Szpiczak występuje rzadko wśród osób o pochodzeniu azjatyckim, a zapadalność w tej populacji to zaledwie 1–2 przypadki na 100 000 osób.

Czas przeżycia w przypadku szpiczaka mnogiego wynosi od 1 roku do ponad 10 lat. Przeżywalność jest wyższa w przypadku młodszych osób, a niższa u osób w podeszłym wieku¹.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, szybko rozwijający się B-komórkowy chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin lymphoma), który zwykle występuje u osób dorosłych: w średnim wieku lub starszych) stanowi prawie 2-10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL, nowotwory krwi). Częstość występowania MCL jest trudne do dokładnego oszacowania ze względu na brak jednolitości procedur klasyfikacji i diagnozowania.

NHL jest siódmym pod względem częstości występowania nowotworem i stanowi około 4% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów na całym świecie. W ciągu ostatnich 20 lat, występowanie NHL wzrosła o około 40%. Ryzyko wystąpienia u ludności rasy białej jest większa niż ludności rasy czarnej. Średni wiek pacjentów wynosi 60 lat, stosunek częstości zachorowań mężczyźni:kobiety, wynosi 4:1.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Średni czas przeżycia pacjentów (682 pacjentów) z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim leczonych, w ramach międzynarodowego badania, bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wyniósł 56,4 miesiąca w porównaniu z leczeniem tylko melfalanem i prednizonem (43,1 miesiąca).

W innym badaniu bortezomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (240 pacjentów) porównano ze schematem winkrystyna-doksorubicyna-deksametazon (242 pacjentów) w ramach leczenia indukującego przed przeszczepieniem komórek szpiku kostnego u nieleczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Leczenie skojarzone bortezomibem i deksametazonem było istotnie bardziej skuteczne w zakresie odsetka odpowiedzi po indukcji oraz po przeszczepie.

W badaniu obejmującym 669 pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim leczenie bortezomibem prowadziło do uzyskania istotnie dłuższego czasu do progresji, istotnie dłuższego przeżycia i istotnie wyższego odsetka odpowiedzi w porównaniu z leczeniem deksametazonem.

Cztery otwarte badania kliniczne administracji bortezomibu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (n = 227) etapu II wykazały, że odsetek odpowiedzi na leczenie kształtował się pomiędzy 30%-50%, przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u wcześniej leczonych pacjentów. Przypadki umiarkowanej toksyczności ze strony układu pokarmowego, trombocytopenia, neutropenia, zmęczenie, zawroty głowy, neuropatii i bóle mięśni były obserwowane.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie aktualnie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat skuteczności leku w populacji docelowej, które wskazywałyby na konieczność przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności leku po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie oceniono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bortezomibu u pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA ani u pacjentów ze stopniem sprawności ogólnej ECOG > 2.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Niewydolność serca	Podczas leczenia bortezomibem obserwowano rozwój ostrej niewydolności serca lub zaostrzenie niewydolności serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Niewydolność serca to niezbyt częste działanie niepożądane bortezomibu, które może dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100.	Pacjenci z chorobą serca lub czynnikami ryzyka jej wystąpienia powinni być ściśle monitorowani.
Hepatotoksyczność	U pacjentów z współwystępującymi ciężkimi chorobami, przyjmujących bortezomib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, obserwowano przypadki niewydolności wątroby. Inne obserwowane reakcje ze strony wątroby obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, obrzęk wątroby, krwawienie z wątroby, zespół Budd-Chiari (objawy	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z istniejącymi problemami dotyczącymi wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	kliniczne spowodowane niedrożnością żył wątroby) oraz niedrożność dróg żółciowych. Zmiany te mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia bortezomibem.	
Ostra reakcja nadwrażliwości	Podczas leczenia bortezomibem obserwowano przypadki wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (wstrząsu anafilaktycznego). Objawy tej reakcji mogą obejmować: problem z oddychaniem, ból lub ucisk w klatce piersiowej i (lub) zawroty głowy/uczucie omdlenia, silny świąd skóry lub pojawienie się guzków na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, który może utrudniać przelknięcie, a także zapaść	Poprzez przeciwwskazanie stosowania bortezomibu u pacjentów z nadwrażliwością na tę substancję lub bor. Dodatkowo ryzyko można zminimalizować poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów.
Zespół rozpadu guza (grupa powikłań metabolicznych, które mogą wystąpić po leczeniu przeciwnowotworowym)	Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może spowodować nagłą śmierć nowotworowych komórek plazmatycznych, istnieje ryzyko wystąpienia powikłań w postaci zespołu rozpadu guza. Ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Objawami zespołu rozpadu guza są skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, utrata lub zaburzenia wzroku oraz duszność.	Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów obarczonych ryzykiem oraz podjąć odpowiednie środki ostrożności.
Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie mięśni) (choroba dotykająca nerwy ruchowe, odpowiadające za kontrolę mięśni)	Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z neuropatią (drętwienie, mrowienie lub ból dłoni bądź stóp). Mogą wystąpić następujące objawy: uczucie palenia, hiperestezja (nieprawidłowe zwiększenie wrażliwości na bodźce), hipostezja (zmniejszona wrażliwość na dotyk lub bodźce), parestezja (drętwienie,	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z lekami o stwierdzonym związku z występowaniem neuropatii (np. talidomidem). W takiej sytuacji należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	mrowienie, uczucie kłucia), dyskomfort, ból lub osłabienie.	leczenia.
Neuropatia autonomiczna (nieprawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego kontrolującego wiele funkcji w organizmie, takich jak częstość akcji serca, ciśnienie krwi, motoryka przewodu pokarmowego i pocenie się)	<p>Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z neuropatią autonomiczną.</p> <p>Neuropatia autonomiczna może przyczyniać się do wystąpienia pewnych działań niepożądanych, takich jak nagły spadek ciśnienia krwi po przyjęciu pozycji stojącej, który może prowadzić do omdlenia, a także ciężkie zaparcia. Informacje dotyczące neuropatii autonomicznej oraz jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.</p>	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów.
Ostra rozlana naciekowa choroba płuc (choroba płuc obejmująca pęcherzyki płucne oraz tkanki i przestrzeń wokół nich)	<p>U pacjentów przyjmujących bortezomib obserwowano przypadki ostrej rozlanej naciekowej choroby płuc o nieznanym etiologii, takiej jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, naciek w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (zagrożająca życiu reakcja występująca u osób dorosłych w odpowiedzi na urazy lub ostre zakażenia w obrębie płuc). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjenta. Objawy mogą obejmować problemy z oddychaniem, duszność, duszność spoczynkową, spłycenie oddechu, świszczący oddech.</p> <p>Zaleca się wykonanie badania rentgenowskiego klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do późniejszej oceny potencjalnych problemów z płucami po</p>	Ryzyko może zostać zminimalizowane poprzez przeciwwskazanie stosowania bortezomibu u pacjentów z ostrą rozlaną naciekową chorobą płuc.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	leczeniu.	
Choroba osierdzia (stan zapalny osierdzia – włóknistego worka otaczającego serce)	Zapalenie osierdzia (którego głównym objawem jest ból w klatce piersiowej) to niezbyt częste działanie niepożądane, które może dotyczyć maksymalnie 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Ryzyko może zostać zminimalizowane poprzez przeciwwskazanie stosowania bortezomibuu pacjentów z chorobą osierdzia.
Nadciśnienie płucne (wzrost ciśnienia krwi w tętnicy płucnej, żyły płucnej lub naczyniach włosowatych płuc)	Podczas leczenia bortezomibem może dojść do pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność, opuchlizna stóp, omdlenia), w przypadku których należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć właściwe leczenie. Należy ocenić, czy leczenie bortezomibem może być kontynuowane.	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów.
Zakażenie wirusem półpaśca (półpasiec)	Półpasiec (zlokalizowany dookoła oczu lub obejmujący tułów) to częste działanie niepożądane, które może dotyczyć maksymalnie 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib. Udowodniono, że w przypadku stosowania profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego u pacjentów przyjmujących bortezomib ryzyko wystąpienia półpaśca ulega istotnemu obniżeniu.	Należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej u pacjentów przyjmujących bortezomib.
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (charakteryzujący się bólem głowy, splątaniem, napadami drgawkowymi i utratą wzroku)	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii to ciężka, odwracalna choroba mózgu, której objawy obejmują napady drgawkowe, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, uczucie zmęczenia, splątanie, ślepotę lub inne problemy ze wzrokiem. Do potwierdzenia rozpoznania wykorzystuje się badania obrazowe mózgu, najlepiej obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W przypadku wystąpienia	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii należy przerwać leczenie bortezomibem.	
Neuropatia nerwu wzrokowego (uszkodzenie nerwu wzrokowego) oraz upośledzenie wzroku różnego stopnia (do ślepoty włłącznie)	Podrażnienie lub stan zapalny oczu, nadmierne łzawienie oczu, ból oczu, zespół suchego oka, zakażenia oczu, wydzielina z oczu, nieprawidłowe widzenie, krwawienie z oka to niezbyt częste działania niepożądane, które mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib	Tak, poprzez monitorowanie pod kątem wystąpienia wczesnych objawów.
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi zwiększające ryzyko krwawienia lub powstawania zasinień) oraz małopłytkowość związana z krwawieniami	Leczenie bortezomibem często wiąże się z objawami toksyczności hematologicznej, w tym małopłytkowością, która może zwiększać ryzyko krwawień bez wyraźnego urazu. Ponad dwukrotne przekroczenie dawki bortezomibu wiąże się z małopłytkowością kończącą się zgonem.	Tak, poprzez monitorowanie liczby komórek krwi
Neutropenia oraz neutropenia z powiązaniem zakażeniem (nieprawidłowo mała liczba pewnych krwinek, które wspomagają walkę z zakażeniami)	Leczenie bortezomibem często wiąże się z objawami toksyczności hematologicznej, w tym neutropenią. Z tego powodu istnieje większe ryzyko występowania zakażeń.	Tak, poprzez monitorowanie liczby elementów morfotycznych we krwi.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (choroba wirusowa charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem lub stanem zapalnym istoty białej mózgu)	U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano bardzo rzadkie przypadki zakażenia wirusem John Cunningham (rodzaj ludzkiego wirusa polioma) o nieznanym przyczynie, które prowadziły do rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i zgonu. U pacjentów z rozpoznaną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią w przeszłości lub w momencie zdiagnozowania tej choroby stosowano leczenie immunosupresyjne (leki tłumiące odpowiedź układu odpornościowego). Większość przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii została zdiagnozowana w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	<p>bortezomibu. Należy regularnie monitorować pacjentów w kierunku pojawienia się jakichkolwiek nowych lub nasilenia istniejących objawów neurologicznych (dotyczących układu nerwowego).</p> <p>W przypadku rozpoznania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii zaleca się przerwanie leczenia bortezomibem.</p>
<p>Komorowe zaburzenia rytmu (nieregularna praca serca)</p>	<p>W badaniach klinicznych obserwowano izolowane przypadki wydłużenia odstępu QT (część odczytu badania EKG) o nieustalonej przyczynie.</p> <p>Przyspieszenie lub spowolnienie akcji serca oraz dysfunkcja komory to niezbyt częste działania niepożądane, które mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib.</p>
<p>Zespół Guillaina-Barrégo (ostra polineuropatia, choroba obwodowego układu nerwowego)</p>	<p>Zespół Guillaina-Barrégo można opisać jako grupę zespołów klinicznych, które manifestują się w postaci ostrej neuropatii zapalnej prowadzącej do osłabienia i zmniejszenia nasilenia odruchów. Uważa się, że zespół Guillaina-Barrégo to immunozależna choroba poinfekcyjna, atakująca nerwy obwodowe. Z wystąpieniem zespołu Guillaina-Barrégo wiąże się również podanie określonych szczepionek i inne choroby ogólnoustrojowe. Istnieją opisy przypadków dotyczące wielu leków i zabiegów, nie jest jednak jasne, czy istnieje jakikolwiek związek przyczynowy².</p>
<p>Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego</p>	<p>Obserwowano występowanie napadów (ataków) drgawkowych u pacjentów bez napadów drgawkowych lub padaczki (choroba mózgu wywołująca ataki lub napady drgawkowe) w wywiadzie. W trakcie leczenia pacjentów z jakimikolwiek czynnikami ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych należy zachować szczególną ostrożność.</p> <p>Z leczeniem bortezomibem mogą również wiązać się niektóre zaburzenia układu nerwowego (inne niż opisane powyżej), które mogą objawiać się bólem głowy, zawrotami głowy, uczuciem oszołomienia, uczuciem osłabienia lub utratą świadomości, napadami drgawkowymi, upadkami, zaburzeniami w poruszaniu się, nieprawidłowym, zmienionym lub zmniejszonym odczuwaniem (dotyku, dźwięków, smaku, zapachu), zaburzeniami uwagi, drżeniem, drżeniem pęczkowym, krwawieniem do mózgu.</p>
<p>Błędy dotyczące podania/wydania leku</p>	<p>Leczenie bortezomibem musi być prowadzone przez pracownika ochrony zdrowia, który posiada doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.</p> <p>Bortezomib ma postać proszku i musi zostać rozpuszczony przed podaniem. Lek zostanie przygotowany do podania przez pracownika służby zdrowia.</p> <p>Sporządzony roztwór wstrzykiwany jest następnie do żyły lub pod skórę. Wstrzyknięcie do żyły trwa krótko – od 3 do 5 sekund. Wstrzyknięcie podskórne wykonuje się na udzie lub brzuchu. Bortezomibu nie należy podawać innymi drogami. Podanie dooponowe (wstrzyknięcie do kanału rdzenia kręgowego) skutkowało zgonem.</p>

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	Pracownicy ochrony zdrowia muszą dysponować wiedzą na temat prawidłowego prowadzenia dwóch schematów leczenia (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz z deksametazonem i talidomidem) stosowanych u nieleczonych wcześniej pacjentów, a także u pacjentów przed zastosowaniem chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków z przeszczepieniem komórek szpiku kostnego (leczenie indukujące).

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo u pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub niewydolnością serca klasy III bądź IV wg NYHA (klasyfikacja nasilenia niewydolności serca)	Podczas leczenia bortezomibem obserwowano rozwój ostrej niewydolności serca lub zaostrzenie istniejącej niewydolności serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Niewydolność serca to niezbyt częste działanie niepożądane bortezomibu, które może dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100.
Bezpieczeństwo u pacjentów ze stopniem sprawności ogólnej wg ECOG > 2 (stopień sprawności ogólnej to próba oceny ilościowej ogólnego samopoczucia i aktywności dnia codziennego pacjentów onkologicznych)	Nie są dostępne żadne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w przypadku pacjentów ze stopniem sprawności ogólnej wg ECOG > 2 (zdolnych wyłącznie do ograniczonej samoopieki [ECOG = 3] lub całkowicie niesprawnych [ECOG = 4]).
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (nowy nowotwór pierwotny u osoby z chorobą nowotworową w wywiadzie) w związku z leczeniem indukującym wg schematu bortezomib-talidomid-deksametazon	Przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem pacjenci muszą zapoznać się ze wszystkimi ulotkami dołączonymi do opakowań produktów leczniczych przyjmowanych w skojarzeniu z bortezomibem w celu uzyskania związanych z nimi informacji.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych informacji, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących minimalizacji tych zagrożeń. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w wyżej wymienionych dokumentach znane są jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

W przypadku tego produktu leczniczego istnieją szczególne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe narzędzia minimalizacji

ryzyka). Sposób ich wdrożenia w danym kraju zależy jednak od uzgodnień między wytwórcą a lokalnymi władzami. Te dodatkowe narzędzia minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

Błędy dotyczące podania/wydania leku

<p>Aktywność/aktywności minimalizujące ryzyko</p> <p><u>Cel i uzasadnienie:</u> Zrozumienie przez pracowników służby zdrowia zagrożeń związanych z błędnym podaniem/wydaniem leku, a także procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizacji jego wystąpienia.</p> <p><u>Proponowane działania:</u> <i>Dodatkowe narzędzia minimalizujące ryzyko dotyczące błędnego podania/wydania leku</i></p> <p>Materiały informacyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Broszura dotycząca przygotowywania, dawkowania i podawania leku 2. Plakat ze schematem przygotowania roztworu 3. Suwak dawkowania 4. Diagram ilustrujący schematy leczenia indukującego przed wykonaniem przeszczepu
--

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Żadne porejestracyjne badania dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności bortezomibu nie są prowadzone ani planowane.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	16-04-2014	<p>Zidentyfikowane zagrożenia</p> <p>Niewydolność serca Hepatotoksyczność Ostra reakcja nadwrażliwości Zespół rozpadu guza Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym paraliż) Neuropatia autonomiczna Ostra rozlana naciekowa choroba płuc Choroba osierdzia Nadciśnienie płucne Zakażenie wirusem półpaśca Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Neuropatia nerwu wzrokowego oraz upośledzenie wzroku różnego stopnia (do ślepoty włącznie)</p> <p>Potencjalne zagrożenia</p> <p>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia Komorowe zaburzenia rytmu Zespół Guillaina-Barrégo Inne zaburzenia ośrodkowego układu</p>	<p>Wersja pierwsza, niezatwierdzona. Proponowane materiały informacyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Broszura obejmująca informacje na temat przygotowywania, dawkowania i podawania leku, a także Diagram ilustrujący schematy leczenia indukującego przed wykonaniem przeszczepu. 2. Broszura dotycząca przygotowywania roztworu

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		nerwowego Błędy dotyczące podania/wydania leku Brakujące informacje Bezpieczeństwo pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub niewydolnością serca klasy III bądź IV wg NYHA Bezpieczeństwo pacjentów ze stopniem sprawności ogólnej wg ECOG > 2 Drugi pierwotny nowotwór złośliwy w związku z leczeniem indukującym wg schematu bortezomib-talidomid-deksametazon	
2.0	11-12-2014	Brak zmian w odniesieniu do zagadnień dotyczących bezpieczeństwa	Na życzenie odnośnych władz zmieniono proponowane materiały informacyjne: 1. Broszura dotycząca przygotowywania, dawkowania i podawania leku 2. Plakat ze schematem przygotowania roztworu 3. Suwak dawkowania 4. Diagram ilustrujący schematy leczenia indukującego przed wykonaniem przeszczepu
3.0	31-03-2015	Do listy zagadnień dotyczących bezpieczeństwa dodano następujące zagrożenia: Zidentyfikowane zagrożenia Małopłytkowość i małopłytkowość związana z krwawieniami Neutropenia i neutropenia z powiązаныmi zakażeniami	Plan zarządzania ryzykiem zaktualizowano w oparciu o raport oceniający z dnia 120. w procedurze: DK/H/2395/001/DC, w której referencyjnym krajem członkowskim jest Dania.