

Plan zarządzania ryzykiem

Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ledufen przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozposzechenienia choroby

Bendamustyna jest stosowana sama (monoterapia) lub w połączeniu z innymi lekami w leczeniu pacjentów z³

- Przewlekłą białaczką limfocytową (chronic lymphocytic leukemia-CLL), którzy nie mogą być leczeni fludarabiną;
- chłoniakiem nieziarniczym (non-Hodgkin's lymphoma- NHL) o powolnym przebiegu (wolno rosnącym), który nie odpowiadał, lub jedynie przez krótki okres odpowiadał na uprzednie leczenie rytuksymabem;
- szpiczakiem mnogim (multiple myeloma- MM), którzy nie mogą otrzymać chemioterapii w dużych dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych, a leczenie talidomidem lub bortezomibem jest niemożliwe.

Przewlekła białaczka limfocytowa

CLL jest typem nowotworu wywodzącego się z limfocytów (komórek limfatycznych) w szpiku kostnym. Następnie dostają się one do krwi. Komórki białaczkowe mają tendencję do rozwoju wraz z upływem czasu, a wiele osób nie ma objawów przez co najmniej kilka lat. Z czasem mogą także atakować inne części organizmu, w tym węzły chłonne, wątrobę i śledzionę. W porównaniu z innymi typami nowotworów, CLL powoduje powolne pogorszenie stanu zdrowia. CLL stanowi około 1/3 nowych przypadków białaczki¹. CLL jest najczęstszą białaczką w świecie zachodnim o częstości występowania 4,2/100000/rok. Częstość występowania wzrasta do >30/100000/rok w wieku >80 lat. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata. Stwierdzono, że około 10% pacjentów z CLL ma poniżej 55 lat. Ryzyko jest nieco większe u mężczyzn niż u kobiet⁹. Czynniki takie jak CLL w wywiadzie rodzinnym mogą zwiększać ryzyko¹.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

NHL jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów w układzie chłonnym. Różne typy NHL są podzielone na agresywne, czyli o wysokim stopniu złośliwości (szybko rosnące) oraz o powolnym przebiegu, czyli o niskim stopniu złośliwości (wolno rosnące). Chorować może każda osoba. Większość przypadków występuje u osób powyżej 60. roku życia. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety¹⁰. Obliczono, że w 2012 roku NHL wystąpił u około 7 na każde 100 000 osób w Europie⁸.

Szpiczak mnogi

MM jest nowotworem utworzonym przez złośliwe komórki plazmatyczne. Prawidłowe komórki plazmatyczne znajdują się w szpiku kostnym i są ważną częścią układu immunologicznego. Gdy komórki plazmatyczne stają się nowotworowe i rosną w niekontrolowany sposób, tworzą guz nazywany szpiczakiem. Guzy te na ogół rozwijają się w kościach, lecz rzadko występują także w innych tkankach. Jeśli ktoś ma więcej niż jeden guz szpiczakowy, choruje na szpiczaka mnogiego (MM)². MM jest po NHL drugim pod względem częstości występowania nowotworem hematologicznym w świecie zachodnim, stanowiąc około 10% nowotworów hematologicznych i 1% wszystkich nowotworów. Jest to choroba występująca w późniejszym okresie życia; 98% pacjentów

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

jest w wieku 40 lat lub starszym⁵. W Stanach Zjednoczonych, ryzyko wystąpienia MM w ciągu całego życia wynosi 1 na 143 (0,7%).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do stosowania bendamustyny w CLL zostało potwierdzone w pojedynczym otwartym badaniu klinicznym (gdzie zarówno pacjenci, jak i badacze wiedzą, jakie leczenie jest stosowane). To badanie obejmowało 319 uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL wymagającą leczenia. Otrzymywali oni bendamustynę lub chlorambucyl (inny lek stosowany w leczeniu CLL). Pogorszenie stanu zdrowia pacjentów otrzymujących bendamustynę następowało później niż u pacjentów otrzymujących chlorambucyl (21,5 wobec 8,3 miesięcy)⁴.

Chłoniaki niezłośliwe o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w NHL o powolnym przebiegu opierało się na dwóch badaniach klinicznych. W jednym badaniu, 100 pacjentów z NHL o powolnym przebiegu wywodzącym się z limfocytów B, u których rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami nie wykazywał działania, było leczonych bendamustyną w monoterapii. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (tzn. zmniejszenie rozmiarów guza) wynosił 75%. Drugie badanie obejmowało 77 pacjentów, u których uprzednie leczenie rytuksymabem nie dało odpowiedzi, wystąpiły działania niepożądane lub nastąpiła progresja nowotworu. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 76%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 5 miesięcy⁴.

Szpiczak mnogi

Jedno badanie potwierdziło stosowanie bendamustyny w leczeniu MM. To badanie obejmowało 131 pacjentów z zaawansowanym MM. Leczenie bendamustyną w połączeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Pogorszenie stanu zdrowia pacjentów leczonych BP następowało później niż pacjentów leczonych MP (15 wobec 12 miesięcy). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 14 miesięcy dla BP i 9 miesięcy dla MP. Okres trwania remisji (okres bez choroby) wynosił 18 miesięcy dla leczenia BP i 12 miesięcy dla leczenia MP⁴.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma lub jest jedynie ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania bendamustyny u osób z różnych grup rasowych, dzieci i młodzieży, pacjentów z ciężkim upośledzeniem 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 (reakcja anafilaktyczna i reakcja rzekomo anafilaktyczna)	Takie reakcje są rzadkie. Mogą występować u do 1 na 1000 osób w trakcie leczenia bendamustyną	Niemożliwe do uniknięcia w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Jednak lekarze muszą pytać pacjentów po pierwszym cyklu leczenia o objawy

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>Reakcja anafilaktyczna i reakcje rzekomo anafilaktyczne są typami reakcji alergicznych potencjalnie zagrażającymi życiu. Klinicznie te dwa typy reakcji są nierozróżnialne. Objawy mogą być różne, od łagodnych, np. pokrzywki do ciężkich, np. niedrożność dróg oddechowych, wstrząs oporny na leczenie¹¹.</p>	<p>wskazujące na wystąpienie reakcji w trakcie wlewu (np. gorączka, dreszcze, świąd skóry i wysypka skórna). U pacjentów, u których uprzednio wystąpiły ciężkie reakcje alergiczne, należy rozważyć zastosowanie w trakcie kolejnych cykli leczenia środków zapobiegających wystąpieniu ciężkich reakcji, obejmujących podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów.</p>
<p>Zaburzenia serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzona czynność (dysfunkcja) serca: kołatanie serca (uczucie szybkiego lub galopującego bicia serca), dławica piersiowa (typ bólu w klatce piersiowej spowodowanego zmniejszonym dopływem krwi do mięśnia sercowego) • zaburzenia rytmu serca (arytmia) • gromadzenie się płynu w worku osierdziowym, ucieczka płynu do przestrzeni okołosercowej (wysiłek osierdziowy) • przyspieszona czynność serca (częstoskurcz) • zawał serca (zawał mięśnia sercowego) • niewydolność serca 	<p>Kołatanie serca, dławica piersiowa i arytmia są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą występować u do 1 na 10 osób leczonych bendamustyną. Wysiłek osierdziowy jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym, które może występować u do 1 na 100 osób. Częstoskurcz, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca są bardzo rzadkimi działaniami niepożądanymi, które mogą występować u do 1 na 10000 osób.</p>	<p>Pacjenci muszą informować swoich lekarzy o występujących u nich chorobach serca (np. zawału serca, bólu w klatce piersiowej, ciężkich zaburzeniach rytmu serca). Lekarz powinien monitorować stężenie potasu we krwi i musi przepisać suplementację potasu, gdy jego stężenie jest mniejsze niż 3,5 mEq/l. Ponadto lekarz musi przeprowadzić badanie elektrokardiograficzne.</p>
<p>Niezamierzone wstrzyknięcie do tkanki poza naczyniem krwionośnym (wstrzyknięcie pozanaczyniowe)</p>	<p>Zmiany w tkankach skóry (martwica) były obserwowane bardzo rzadko (u do 1 na 10 000 osób) po niezamierzonym wstrzyknięciu do tkanki poza naczyniem krwionośnym (wstrzyknięcie pozanaczyniowe). Uczucie pieczenia po wkłuciu igły może być objawem podawania leku poza naczynie krwionośne. Nastęstwem takiego podania może być ból i źle gojące się uszkodzenia skóry.</p>	<p>Lekarz lub pielęgniarka powinni natychmiast przerwać wstrzyknięcie pozanaczyniowe i wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie należy schłodzić okolice objęte wynacznieniem. Ramię powinno być uniesione. Nie ma wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, na przykład stosowania kortykosteroidów.</p>
<p>Ciężkie problemy dotyczące wątroby (niewydolność wątroby)</p>	<p>Opisywano występowanie problemów dotyczących wątroby u niektórych osób przyjmujących bendamustynę.</p>	<p>Osoby z już istniejącym uszkodzeniem czynnościowych komórek wątroby (ciężkim zaburzeniem czynności</p>

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	Podwyższenie niektórych parametrów oznaczanych w krwi, takich jak aktywność enzymów wątrobowych AST/ALT, enzym fosfataza zasadowa oraz barwnik żółci (bilirubina), wskazują na uszkodzenie wątroby. Takie zmiany wyników laboratoryjnych mogą występować u do 1 na 10 osób przyjmujących bendamustynę.	wątroby) oraz zażółceniem skóry i twardówek oczu spowodowanym przez zaburzenia wątroby lub krwi (żółtaczką), nie powinny rozpoczynać leczenia bendamustyną.
Zakażenie (w tym zapalenie płuc i posocznica)	W trakcie leczenia bendamustyną opisywano zakażenia takie jak zapalenie płuc (bardzo rzadko, tzn. u do 1 na 10 000 osób) i posocznica (rzadko, tzn. u do 1 na 1000 osób). W rzadkich przypadkach zakażenie było związane z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Pacjenci z neutropenią i(lub) limfopenią w następstwie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia.	Pacjentom z mielosupresją leczonych chlorowodorkiem bendamustyny należy doradzić skontaktowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. Objawy zakażenia powinny być natychmiast leczone.
Zmniejszona zdolność szpiku kostnego do wymiany komórek krwi (krwinek białych), krwinek czerwonych i płytek krwi (mielosupresja)	Mielosupresja jest częstym działaniem niepożądanym, które może występować u do 1 na 10 osób. Mała liczba krwinek, tj. mała liczba krwinek białych, (leukocytopenia), mała liczba płytek krwi (trombocytopenia) i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (stężenia hemoglobiny) są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób. Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia) i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych powodujące błąd skóry, osłabienie i duszność (niedokrwistość) są częstym działaniem niepożądanym. Upośledzona czynność szpiku kostnego zwykle powraca do normy po leczeniu. Zmniejszona czynność szpiku kostnego zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia.	Należy sprawdzać stężenie hemoglobiny oraz liczbę krwinek białych i płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną, przed każdym kolejnym cyklem leczenia oraz w przerwach między cyklami leczenia.
Ciężkie reakcje skórne	Reakcje skórne występowały u niektórych pacjentów leczonych bendamustyną w monoterapii lub razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Takie	W przypadku nasilenia się reakcji skórnych, leczenie bendamustyną należy wstrzymać lub przerwać. Jeśli lekarz uważa, że ciężka reakcja skórna jest spowodowana przez

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>reakcje skórne mogą nasilać się w razie kontynuacji leczenia.</p> <p>Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) występowały u małej liczby pacjentów leczonych bendamustyną razem z innymi lekami (tzn. allopurynolem, allopurynolem i rytuksymabem).</p> <p>Niekiedy nie jest jasne, czy takie reakcje są spowodowane przez samą bendamustyną, czy przez inne leki przyjmowane przez pacjenta.</p>	bendamustynę, leczenie należy przerwać.
Powikłanie spowodowane rozpadem martwych komórek nowotworowych we krwi (zespół rozpadu guza)	<p>Gdy guz nowotworowy jest bardzo duży, organizm pacjenta może nie zdołać usuwać wszystkich produktów rozpadu martwych komórek nowotworowych. Powikłanie to nosi nazwę zespołu rozpadu guza i jest częste. Może występować u do 1 na 10 osób leczonych bendamustyną. Bez leczenia zespół ten może powodować niewydolność nerek i zaburzenia serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki bendamustyny i może prowadzić do zgonu.</p>	<p>Pacjent powinien poinformować lekarza w przypadku wystąpienia bólu w boku, krwi w moczu lub zmniejszenia objętości moczu. Środki zapobiegawcze obejmują przyjmowanie dużej objętości płynów oraz ścisłe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, zwłaszcza stężenia potasu i kwasu moczowego. Lekarz może rozważyć przepisanie allopurynołu w trakcie pierwszych 1-2 tygodni leczenia bendamustyną, nie jest to jednak uznane za rutynowe postępowanie, ponieważ wystąpiło kilka przypadków ciężkich reakcji skórnych przy jednoczesnym stosowaniu bendamustyny i allopurynołu.</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Uszkodzenie nerek (działanie toksyczne na nerki)	<p>U pacjentów stosujących bendamustynę, u których występuje nieleczony zespół rozpadu guza (patrz tabela Ważne zidentyfikowane ryzyka), może dojść do niewydolności nerek.</p> <p>Również badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały możliwość działania toksycznego bendamustyny na nerki.</p>
Nowe nowotwory (nowotwory wtórne)	<p>U niektórych pacjentów po leczeniu bendamustyną pojawiły się nowe nowotwory. Ponieważ bendamustyna uszkadza DNA, istnieje możliwość wywołanego przez leczenie rozwoju nowotworów wtórnych. Nowotwory wtórne stwierdzono u do 4% pacjentów otrzymujących bendamustynę i obejmowały one zespół dysplazji szpiku, ostrą białaczkę szpikową i raka</p>

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

	oskrzeli. Jednak ich powiązanie z bendamustyną nie zostało ustalone.
--	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Działanie u osób z różnych grup rasowych	Przydatne jest zebranie większej liczby informacji dotyczących stosowania bendamustyny u osób z różnych grup etnicznych, ponieważ mogą one różnie reagować na lek.
Stosowanie u pacjentów pediatrycznych.	Bendamustyna nie była badana u dzieci i młodzieży.
Stosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.	Doświadczenie dotyczące leczenia bendamustyną pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.
Stosowanie u pacjentów z poważnymi problemami dotyczącymi wątroby (ciężkie upośledzenie czynności wątroby, stężenie bilirubiny w surowicy krwi > 3,0 mg/dl)	Nie przeprowadzono badań bendamustyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (uszkodzenie czynnościowych komórek wątroby). Z tego powodu bendamustyna nie powinna być stosowana u tych pacjentów.
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p><u>Ciąża</u> Bendamustyna nie była badana u kobiet w ciąży. Jednak bendamustyna może wywoływać uszkodzenia genetyczne, powodowała także wady płodu w badaniach na zwierzętach. Bendamustyna nie powinna być stosowana w trakcie ciąży, chyba że lekarz uzna, że leczenie jest bezwzględnie konieczne.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji przed i w trakcie leczenia bendamustyną. W razie zajścia w ciążę w trakcie leczenia bendamustyną należy natychmiast poinformować lekarza i przeprowadzić konsultację genetyczną.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Bendamustyna nie była badana u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie wolno podawać bendamustyny w okresie karmienia piersią. W razie konieczności leczenia bendamustyną w okresie laktacji pacjentka musi przerwać karmienie piersią.</p>

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

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych informacji na temat stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania. Skrócona wersja napisana przystępnym językiem jest udostępniana w formie ulotki dla pacjenta. Środki podane w tym dokumencie są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Ten lek nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Planowany plan rozwoju po dopuszczeniu leku do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie ma planowanych badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu

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

Nie dotyczy. To jest pierwszy RMP przygotowany dla wnioskodawcy produktu Bendamustyny chlorowodorek proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu.