

SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)	Bortezomib
GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; Kod ATC: L01XX32
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	Sigillata Limited Suite 23, Park Royal House, 23 Park Royal Road London NW10 7JH WielkaBrytania
NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM	Bortecclarmia, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

VI.2. PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO Bortecclarmia PRZEZNACZONE DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bortezomib jest przeznaczony do leczenia szpiczaka mnogiego, który jest nowotworem krwi oraz chłoniaka z komórek płaszczka, który jest odmianą chłoniaka nieziarniczego.

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi stanowi 10% wszystkich nowotworów krwi. Zgodnie z wynikami badań, dotyczących różnic etnicznych, przeprowadzonych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w populacji latynoskiej mediana wieku rozpoznania choroby jest najniższa (65 lat), podczas gdy u osób rasy białej jest ona wyższa (71 lat). Najlepszy współczynnik przeżycia występuje u osób rasy azjatyckiej, podczas gdy jest on najgorszy u Latynosów.

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi od 2% do 10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych. Ze względu na brak jednolitej klasyfikacji choroby oraz niejednolite kryteria diagnostyczne, trudno jest ocenić częstość występowania tej choroby w populacji światowej. Ogólnie ujmując, ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego jest większe u osób rasy białej, niż u osób rasy czarnej i Azjatów, zamieszkujących Stany Zjednoczone Ameryki. Współczynnik występowania choroby u mężczyzn wobec kobiet wynosi 4:1, a zakres wieku wynosi od 35 do 85 lat, z medianą wieku wynoszącą 60 lat.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Na podstawie danych, dostępnych z badań klinicznych oraz wieloletniego doświadczenia klinicznego można określić, że bortezomib jest skuteczny w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi

W jednym z badań porównywano melfalan i prednizon (dwa inne leki stosowane do leczenia nowotworów) w połączeniu z bortezomibem lub bez tego leku. To badanie zostało przeprowadzone u 682 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, wcześniej nie leczonych. Pacjenci otrzymywali leczenie przez maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodnie) i było ono przerywane wcześniej, jeśli choroba ulegała

pogorszeniu lub występowały działania niepożądane, które były nie do akceptacji przez pacjenta. Wyniki tego badania wykazały, że u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem leczenie skojarzone bortezomibem i mefalanem / prednizonem dawało lepsze wyniki, niż leczenie tylko mefalanem / prednizonem. W przypadku leczenia polegającego na podaniu innego leku z bortezomibem częstość występowania działań niepożądanych była nieznacznie większa.

Chłoniak z komórek płaszczą

Chłoniak z komórek płaszczą stanowi około 6% wszystkich rodzajów chłoniaków. W pięciu badaniach klinicznych, podczas których leczono pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, odsetek odpowiedzi wynosił od 30% do 50%, a u pacjentów leczonych uprzednio agresywnie, odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 6 miesięcy. We wszystkich badaniach profil toksyczności leku opisywano jako umiarkowany, a najczęściej występowały zaburzenia żołądka i jelit, niedobór płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, skrajne zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia jednego lub wielu nerwów obwodowych oraz ból mięśni.

Jeśli lek jest podawany zgodnie ze wskazaniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego i uwzględnione są przeciwwskazania do stosowania, ostrzeżenia i środki ostrożności, bortezomib można uznać za lek skuteczny w zakresie wskazań dopuszczonych do stosowania i ogólnie dobrze tolerowany.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

W oparciu o dostępne dane, nie zidentyfikowano brakujących informacji, dotyczących skuteczności leku w docelowej populacji pacjentów, które powodowałyby konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych skuteczności po dopuszczeniu leku do stosowania. Dodatkowo, nie ma dowodów na to, aby wyniki badań różniły się w jakiegokolwiek podgrupie pacjentów, stanowiących docelową populację: dla żadnego ze wskazań, w przypadku czynników takich jak wiek, płeć, rasa pacjenta oraz niewydolność któregośkolwiek z narządów wewnętrznych.

Niemniej jednak, co podkreślono w charakterystyce produktu leczniczego, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z niewydolnością serca lub klasyfikowanych jako NYHA III lub IV (NYHA - *New York Heart Association*, skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca), ani u pacjentów sklasyfikowanych jako ECOG>2 (skala sprawności ECOG, skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową) oraz z drugim, pierwotnym schorzeniem nowotworowym, otrzymujących chemioterapię indukcyjną z użyciem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

RYZYKO	ZIDENTYFIKOWANE	METODY ZAPOBIEGANIA
Niewydolność serca	Ten lek może powodować powstawanie lub zaostrzenie niewydolności serca.	Pacjentów z chorobą serca lub z czynnikami ryzyka jej wystąpienia należy ściśle monitorować. Taką informację można znaleźć w punktach 4.4 oraz 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	Ten lek może zaostrzać lub zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby.	Nie należy podawać tego leku pacjentom z uszkodzeniem wątroby. Taką informację można znaleźć w punktach 4.4

		oraz 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Reakcje alergiczne (ciężkie reakcje nadwrażliwości)	Podczas stosowania tego leku, u pacjentów mogą występować reakcje alergiczne, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu pacjenta.	Nie należy stosować tego leku u pacjentów z potwierdzonym w wywiadzie uczuleniem na bortezomib lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku.
Powikłania metaboliczne po leczeniu przeciwnowotworowym, spowodowane rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)	Powikłania metaboliczne są prawdopodobne u pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia.	Należy uważnie obserwować pacjentów z dużym rozmiarem guza. Taką informację można znaleźć w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.
Zaburzenia czynności nerwów, powodujące drętwienie, mrowienie i osłabienie (obwodowa neuropatia motoryczna, w tym porażenie)	Ten lek jest często wiązany z występowaniem obwodowej neuropatii ruchowej. Może ona być ciężka i obejmować porażenie.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują jakiegokolwiek objawy, mogące sugerować rozwój neuropatii obwodowej. Taką informację można znaleźć w punktach 4.2 oraz 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.
Zaburzenia nerwów, które wpływają na niezależnie czynności organizmu, w tym na szybkość pracy serca, ciśnienie tętnicze krwi, oddychanie i czynności trawienne (neuropatia autonomicznego układu nerwowego)	U pacjenta mogą wystąpić zaburzenia automatycznych czynności organizmu, takich jak szybkość pracy serca, ciśnienie tętnicze krwi, pocenie się i czynności trawienne, co jest spowodowane zaburzeniami nerwów, prowadzących do tych narządów.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują jakiegokolwiek objawy, mogące sugerować rozwój neuropatii autonomicznej. Taką informację można znaleźć w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.
Zapalenie błony otaczającej serce lub gromadzenie się płynu wokół serca (choroba osierdzia)	Ten lek może powodować zapalenie błony otaczającej serce lub gromadzenie się płynu wokół serca.	Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy: <ul style="list-style-type: none"> • Ostry ból za mostkiem • Kaszel • Uczucie zmęczenia • Duszność • Obrzęki na nogach lub brzuchu
Rodzaj nadciśnienia tętniczego krwi, dotyczący naczyń krwionośnych w płucach (nadciśnienie płucne)	Ten lek może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego w naczyniach krwionośnych w obrębie płuc.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują jakiegokolwiek objawy mogące sugerować rozwój nadciśnienia płucnego. Taką informację można znaleźć w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Półpasiec (zakażenie wirusem opryszczki)	Po zastosowaniu tego leku zwiększa się częstość występowania zakażeń wirusem opryszczki.	U pacjentów otrzymujących ten lek należy rozważyć profilaktyczne podanie leków przeciwwirusowych (leków zapobiegających zakażeniu wirusowemu). Taką informację

		można znaleźć w punktach 4.4 oraz 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ciężkie, odwracalne zaburzenie mózgu, charakteryzujące się bólem głowy, dezorientacją, drgawkami i utratą wzroku)	U pacjentów leczonych tym lekiem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.	Jeśli u pacjenta wystąpi zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, należy przerwać leczenie tym lekiem. Taką informację można znaleźć w punktach 4.4 oraz 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego lub upośledzenie widzenia (do całkowitej utraty wzroku włącznie) [neuropatia nerwu wzrokowego i różne stopnie upośledzenia widzenia (aż do całkowitej utraty wzroku)]	Ten lek może powodować zaburzenia widzenia i może powodować uszkodzenie nerwu wzrokowego.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują zaburzenia widzenia. Taką informację można znaleźć w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Ciężkie problemy z płucami (ostra rozlana naciekowa choroba płuc)	Ten lek może powodować ciężkie problemy z płucami. W wyniku tego, do ustroju może być dostarczana niedostateczna ilość tlenu. Niektóre objawy obejmują trudności w oddychaniu, duszność która pojawia się jeśli pacjent nie wykonuje żadnego wysiłku, spływanie oddechu, trudności lub zatrzymanie oddechu, świszczący oddech.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy płucne. Taką informację można znaleźć w punktach 4.3, 4.4 oraz 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.
Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej prawidłowej wartości (małopłytkowość i małopłytkowość połączona z krwawieniem)	Ten lek może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi. Jest to bardzo częste działanie niepożądane (może występować u więcej, niż 1 na 10 leczonych osób). Jeśli u pacjenta wystąpi zmniejszenie liczby płytek, może on być bardziej podatny na występowanie siniaków lub krwawienia bez wyraźnego powodu (np. krwawienia z jelit, żołądka, jamy ustnej, dziąseł lub krwawienia do mózgu lub z wątroby).	Przed podaniem bortezomibu oraz w trakcie leczenia pacjent powinien mieć regularnie wykonywane badania krwi, w celu kontrolowania liczby komórek krwi.
Zmniejszenie liczby neutrofilów (rodzaj białych krwinek) poniżej prawidłowej wartości (neutropenia lub neutropenia z towarzyszącym zakażeniem)	Ten lek może powodować nieprawidłowo małą liczbę neutrofilów, które są rodzajem białych krwinek. Jest to bardzo częste działanie niepożądane (może występować u więcej,	Przed podaniem bortezomibu oraz w trakcie leczenia pacjent powinien mieć regularnie wykonywane badania krwi, w celu kontrolowania liczby komórek krwi.

	<p>niż 1 na 10 leczonych osób).</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi zmniejszenie liczby białych krwinek, może on być bardziej podatny na zakażenia lub występowanie objawów podobnych do grypy.</p>	
--	---	--

Istotne potencjalne ryzyko

RYZYKO	ZNANE INFORMACJE (w tym powód, dla którego fakt jest uznawany za potencjalne ryzyko)	ZAPOBIEGANIE
Błąd dotyczący dawkowania lub podawania leku	Znane są przypadki błędów dotyczących dawkowania lub podawania tego leku.	Należy postępować zgodnie z zasadami podawania i dawkowania tego leku. Lek jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego i będzie podawany pacjentowi przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (choroba wirusowa obejmująca istotę białą mózgu)	Leczenie tym lekiem zwiększa ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, co może prowadzić do zgonu pacjenta.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Taką informację można znaleźć w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.
Zwiększenie lub zmniejszenie częstości pracy serca (nieprawidłowy rytm komorowy)	Ten lek może powodować nieprawidłowości w częstości pracy serca.	Jeśli u pacjenta wystąpią nieprawidłowości w częstości pracy serca (ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, duszność), należy skontaktować się z lekarzem.
Zespół Guillaina-Barrégo, który jest postacią uogólnionego uszkodzenia nerwów obwodowych, co może powodować osłabienie mięśni i, często, porażenie	Brak informacji dotyczących stosowania bortezomibu i zespołu Guillaina-Barrégo.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy, które mogą sugerować rozwój zespołu Guillaina-Barrégo.
Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Ten lek może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy pacjenta.	Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy, które mogą sugerować uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Istotne brakujące informacje

RYZYKO	ZNANE INFORMACJE
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z problemami z sercem (bezpieczeństwo u pacjentów z niewydolnością serca lub klasyfikacją NYHA III lub IV)	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z niewydolnością serca lub zaklasyfikowanych jako NYHA III lub IV. Taka informacja jest podana w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.
Stosowanie u pacjentów z niską jakością życia spowodowanego chorobą podstawową	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów zaklasyfikowanych jako ECOG >2.
Druga choroba nowotworowa (drugie, pierwotne schorzenie nowotworowe u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukcyjną z użyciem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem)	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów z drugim, pierwotnym schorzeniem nowotworowym u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukcyjną z użyciem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

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

Dla wszystkich produktów leczniczych jest opracowana charakterystyka produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym zawodom medycznym informacji jak stosować lek, jakie są ryzyka powiązane z jego stosowaniem i jak je zminimalizować. Skrócona wersja charakterystyki produktu leczniczego jest dostępna dla innych osób pod postacią Ulotki dołączonej do opakowania: informacji dla pacjenta. Dane zawarte w tych dokumentach są znane jako rutynowe postępowanie w celu minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy ma określone specjalne warunki oraz ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (dodatkowe czynności związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leku).

Dodatkowe czynności związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leku są powiązane z następującymi czynnikami ryzyka:

Błąd dotyczący dawkowania lub podawania leku
Materiały edukacyjne
Cel i uzasadnienie Materiały dla zawodów medycznych, mające na celu zrozumienie ryzyka związanego z błędami dotyczącymi dawkowania lub podawania leku, przygotowane w celu zminimalizowania takiego ryzyka.
Materiały edukacyjne składają się z następujących elementów: <ul style="list-style-type: none">• Charakterystyki produktu leczniczego;• Broszury zawierającej wytyczne dotyczące przygotowania postaci farmaceutycznej leku do stosowania oraz jego dawkowania;• Plakatu przedstawiającego sposób przygotowania postaci farmaceutycznej do stosowania;• Suwaka do wyliczenia dawki leku;• Schematu postępowania przy przygotowaniu do przeszczepienia. Broszura dotycząca przygotowania postaci leku do stosowania oraz dawkowania zawiera następujące kluczowe elementy: <ul style="list-style-type: none">• bortezomib w dawce 3,5 mg można podawać zarówno dożylnie jak i podskórnie, podczas

gdy bortezomib w dawce 1 mg można podawać tylko dożylnie;

- zalecenia dotyczące przygotowania leku do podania dożylnego i podskórnego są różne;
- przykłady instrukcji dotyczących dawkowania: jak wyliczyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość bortezomibu przygotowanego do podania (zarówno w przypadku podania dożylnego, jak i podskórnego), w zależności od różnych powierzchni ciała pacjentów (podane są odniesienia do zestawu slajdów dotyczących dawkowania leku);
- zalecenia dotyczące podawania leku zarówno domięśniowego, jak i podskórnego, w tym konieczność zmiany miejsca podawania podskórnego;
- zalecenia dotyczące przechowywania leku po przygotowaniu postaci farmaceutycznej do podania;
- potencjalne ryzyko związane z błędami podawania leku, w tym przedawkowaniem, podaniem zbyt małej dawki i przypadkowym podaniem dooponowym, które powoduje zgon;
- informację o konieczności raportowania wszystkich działań niepożądanych lub błędów w podawaniu leku w przypadku dawki bortezomibu 3,5 mg;

Plakat opisujący sposób przygotowania postaci farmaceutycznej do stosowania zawiera następujące kluczowe elementy:

- różne zasady przygotowania do stosowania bortezomibu w dawce 3,5 mg oraz 1 mg do podawania dożylnego i podskórnego;
- konieczność postępowania z produktem leczniczym zgodnie z zasadami aseptyki;
- zalecenia dotyczące przechowywania produktu po przygotowaniu postaci farmaceutycznej do podania;
- zalecenia, jak zmniejszyć ryzyko pomyłki podczas przygotowania leku do podania dożylnego i podskórnego;
- informację o tym, że bortezomib jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub podskórnego; nie są dozwolone żadne inne sposoby podawania leku;
- informację o tym, że bortezomib w dawce 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego;
- informację o konieczności raportowania wszystkich działań niepożądanych lub błędów w podawaniu leku w przypadku dawki bortezomidu 3,5 mg;

Schemat postępowania przy przygotowaniu do przeszczepienia zawiera następujące kluczowe elementy:

- Instrukcje dotyczące przepisywania oraz podawania leku, w tym długość trwania cykli leczenia oraz ich liczba, w celu zminimalizowania ryzyka błędów przy podawaniu leku, które mogą potencjalnie wystąpić podczas stosowania dwóch różnych rodzajów leczenia skojarzonego z bortezomibem w schemacie przygotowania do przeszczepienia (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem);
- Przypomnienie, iż pacjenci otrzymujące bortezomid w skojarzeniu z talidomidem muszą stosować program skutecznego zapobiegania ciąży ze względu na podawanie talidomidu, oraz odniesienie do Charakterystyki produktu leczniczego zawierającego talidomid w celu uzyskania dalszych informacji.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie są planowane żadne badania po dopuszczeniu produktu leczniczego do stosowania.

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

Tabela 1. Istotne zmiany wprowadzone do planu zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Możliwe ryzyko	Uwagi
Wersja 1	Podlega ocenie	<p><i>Istotne zidentyfikowane ryzyka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby • Stosowanie u pacjentów z ostrą, rozlaną, naciekową chorobą płuc • Podawanie w skojarzeniu z innymi sposobami leczenia • Przypadkowe podanie dooponowe • Toksyczne działanie na przewód pokarmowy • Reaktywacja zakażenia wirusem opryszczki • Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia • Neuropatia obwodowa • Drgawki • Niedociśnienie tętnicze • Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii • Niewydolność serca • Zaburzenia płuc • Zespół rozpadu guza • Potencjalne reakcje, w których pośredniczy kompleks immunologiczny • Stosowanie u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym • Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn <p><i>Istotne brakujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie podczas ciąży • Stosowanie u osób w podeszłym wieku • Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, nie leczonych dializami • Stosowanie w okresie karmienia piersią 	
Wersja 1.1	Podlega ocenie	<p><i>Istotne zidentyfikowane ryzyka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Hepatotoksyczność • Ostre reakcje nadwrażliwości • Zespół rozpadu guza • Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym paraliż) • Neuropatia autonomiczna • Ostra rozlana naciekowa choroba płuc 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Choroba osierdza • Nadciśnienie płucne • Zakażenia wirusem opryszczki • Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii • Neuropatia nerwu wzrokowego i różne stopnie zaburzenia widzenia (do ślepoty) <p><i>Istotne potencjalne ryzyko:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia • Zaburzenia rytmu komorowego • Zespół Guillaina-Barrégo • Inne zaburzenia centralnego układu nerwowego • Błędy dotyczące dawkowania lub podawania leku <p><i>Istotne brakujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo u pacjentów z niewydolnością serca lub klasyfikacją NYHA III lub IV • Bezpieczeństwa stosowania u pacjentów klasyfikowanych jako ECOG>2 • Drugie, pierwotne schorzenie nowotworowe u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukcyjną z użyciem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem 	
Wersja 1.2	Podlega ocenie	<p><i>Istotne zidentyfikowane ryzyka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Hepatotoksyczność • Ostre reakcje nadwrażliwości • Zespół rozpadu guza • Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym paraliż) • Neuropatia autonomiczna • Ostra rozlana naciekowa choroba płuc • Choroba osierdza • Nadciśnienie płucne • Zakażenia wirusem opryszczki • Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii • Neuropatia nerwu wzrokowego i różne stopnie zaburzenia widzenia (do ślepoty) • Małopłytkowość i małopłytkowość połączona z krwawieniem • Neutropenia lub neutropenia z towarzyszącym zakażeniem 	