

<b>Problem dotyczący bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki ograniczania ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki ograniczania ryzyka</b>
Zaburzenia rytmu serca	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanej ChPL	Nie zaproponowano
<b>Ważne potencjalne ryzyko</b>		
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy w przypadku terapii indukcyjnej deksametazonem i talidomidem	Punkt 4.4. proponowanej ChPL	Nie zaproponowano
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Punkt 4.4. proponowanej ChPL	Nie zaproponowano
Stosowanie u pacjentów z wynikiem oceny w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2	Brak	Nie zaproponowano

\*Materiały edukacyjne będą dostarczane w krajowej fazie procedur.

## **VI. 2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Zegomib przeznaczone do do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### *Szpiczak mnogi*

Szpiczak mnogi jest to nowotwór z komórek plazmatycznych (rodzaj komórek krwi), w przebiegu którego nieprawidłowe komórki plazmatyczne namnażają się w sposób niekontrolowany w szpiku kostnym a czasami w innych narządach organizmu. Średni wiek chorych ze szpiczakiem mnogim wynosi 65 lat. Mimo iż jego przyczyna nie jest do końca jasna, zwiększona częstość występowania szpiczaka mnogiego wśród bliskich krewnych wskazuje, że pewną rolę odgrywają tu czynniki dziedziczne. Uważa się, że przyczyną choroby może być ekspozycja na promieniowanie, jak również ekspozycja na benzen i inne rozpuszczalniki.<sup>4</sup>

W normalnych warunkach komórki plazmatyczne stanowią mniej niż 1% komórek szpiku kostnego. W szpiczaku mnogim zazwyczaj większość elementów szpiku kostnego stanowią nowotworowe komórki plazmatyczne. Olbrzymie ilości tych nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym prowadzą do zwiększonej produkcji białek, które hamują rozwój innych, prawidłowych elementów szpiku kostnego, w tym krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi (cząstki przypominające komórki pomagające organizmowi tworzyć zakrzepy krwi).<sup>4</sup>

Skupiska nowotworowych komórek plazmatycznych prowadzą do powstania guzów wewnątrz kości. Komórki nowotworowe wytwarzają też substancje, które powodują ubytki kości, zwykle w kościach miednicy, kręgosłupa, żeber i czaszki. W rzadkich przypadkach guzy takie rozwijają się w okolicach ciała innych niż kości, szczególnie w płucach, wątrobie i

nerkach.<sup>4</sup>

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Proteasom jest to "maszyna" do degradacji białka wewnątrz komórki, potrafiąca trawić różnorodne białka na małe kawałki zwane polipeptydami i aminokwasami. Bortezomib, wpływając na działanie proteasomu, może zabijać komórki nowotworowe. Bortezomib jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego u chorych powyżej 18. roku życia.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej nie byli leczeni, na terapii bortezomibem w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeżywali średnio 20,7 miesięcy bez progresji choroby. Dla porównania przeżycie bez progresji choroby u pacjentów otrzymujących tylko melfalan i prednizon wynosiło 15,0 miesięcy.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej byli leczeni, na terapii bortezomibem przeżywali bez progresji choroby średnio 6,2 miesięcy. Dla porównania u pacjentów otrzymujących sam deksametazon przeżycie to wynosiło 3,5 miesiąca.

Badanie porównujące bortezomib podawany podskórnie z bortezomibem podawanym dożylnie wykazało, że odsetek pacjentów, którzy wykazują całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie był taki sam (42%) przy stosowaniu każdej z tych 2 dróg podawania leku, czyli podskórnie lub dożylnie.

Badania wykazały też korzyści z terapii skojarzonej zawierającej bortezomib u pacjentów będących kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem komórek macierzystych krwi. W 1 z tych badań, porównującym bortezomib plus deksametazon ze standardowymi schematami złożonymi z innych leków przeciwnowotworowych, około 15% pacjentów otrzymujących bortezomib plus deksametazon wykazywało odpowiedź na leczenie w porównaniu z 6% pacjentów, którzy otrzymywali standardowe schematy przeciwnowotworowe. W innym badaniu bortezomib plus talidomid i deksametazon dawały odpowiedź na leczenie u 49% pacjentów w porównaniu z 26% pacjentów otrzymujących leczenie zawierające bortezomib i inne leki przeciwnowotworowe i 17% pacjentów otrzymujących tylko talidomid i deksametazon.<sup>3</sup>

Wykazano również, że skojarzenie bortezomib-deksametazon przynosi korzyści u pacjentów z progresją choroby, u których doszło do nawrotu lub u których nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej 1 inne leczenie, z odsetkiem pacjentów odpowiadających na terapię bortezomibem-deksametazonem na poziomie 70%.<sup>3</sup>

### **VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie przeprowadzono formalnych ocen farmakologii klinicznej ani badań określających dawkę bortezomibu w indukcyjnej terapii skojarzonej z deksametazonem i talidomidem u chorych z drugim pierwotnym nowotworem złośliwym. Ostrzeżenia te umieszczono w punkcie 4.4 proponowanej ChPL.

### **VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

**Ważne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
<p>Ciężka choroba płuc (ostre rozlana naciekowa choroba płuc)</p>	<p>Ostra rozlana naciekowa choroba płuc jest to termin określający szereg różnych zaburzeń obejmujących przestrzeń śródmiąższową płuc, czyli tkankę i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych. Są to zaburzenia, które mają wpływ na płuca i uniemożliwiają dostarczenie do organizmu odpowiednich ilości tlenu. Ostra naciekowa choroba płuc może rozwijać się z częstością do 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Do jej objawów należą trudności w oddychaniu, duszność, duszność w spoczynku, oddychanie, które ulega spłyceniu, staje się trudne lub zatrzymuje się, świszczący oddech.</p>	<p>Nie należy stosować bortezomibu u pacjentów z ciężką chorobą płuc.</p>
<p>Reakcje alergiczne (ostra reakcja nadwrażliwości)</p>	<p>Reakcja alergiczna może występować nawet u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Może dojść do ciężkiej reakcji alergicznej (wstrząs anafilaktyczny). Objawami ciężkich reakcji alergicznej mogą być trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej i/lub zawroty głowy/uczucie omdlenia, silne swędzenie skóry lub wysypka na skórze,</p>	<p>Nie wolno stosować bortezomibu u osób uczulonych na bortezomib lub którykolwiek z pozostałych składników.</p>

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

	obrzęk twarzy, warg, języka i/lub gardła mogący powodować trudności w połykaniu oraz zapaść.	
Uszkodzenie nerwów unerwiających takie narządy jak pęcherz, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne (neuropatia autonomiczna)	Nawet u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić neuropatia autonomiczna obejmująca hipotonię ortostatyczną, czyli niskie ciśnienie tętnicze, nagły spadek ciśnienia tętniczego przy wstawaniu mogący prowadzić do omdlenia.	Zaleca się, aby pacjenci unikali stania, jeśli występuje u nich niskie ciśnienie tętnicze.
Niewydolność serca	Niewydolność serca jest to zaburzenie, w przebiegu którego serce nie jest w stanie przepompować odpowiedniej ilości krwi, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, zatrzymywania się krwi (zastoju) w żyłach i płucach i do innych zmian, które mogą dodatkowo osłabiać serce. Leczenie bortezomibem może wywoływać lub nasilać zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca; objawami mogą być: ucisk lub ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk wokół kostek lub obrzęk stóp, duszność. Niewydolność serca była opisywana (z częstością do 1 na 100 pacjentów) w czasie leczenia bortezomibem.	Pacjenci zagrożeni ryzykiem rozwoju choroby serca lub mający chorobę serca wymagają starannego monitorowania.
Uszkodzenie wątroby przez lek, substancję chemiczną	U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib	U pacjentów z problemami dotyczącymi wątroby należy

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

lub inny czynnik (hepatotoksyczność)	może wystąpić hepatotoksyczność. Objawy mogą być różne w zależności od stopnia ekspozycji a tym samym od nasilenia uszkodzenia wątroby. Niewielkie uszkodzenie wątroby może powodować nieliczne objawy lub nie dawać żadnych objawów natomiast ciężkie uszkodzenie wątroby może ostatecznie prowadzić do niewydolności wątroby. Objawami problemów dotyczących wątroby są żółte przebarwienie oczu i skóry (żółtaczka) i zmiany aktywności enzymów wątrobowych oznaczanych we krwi.	starannie kontrolować czynność wątroby.
Półpasiec (infekcja wirusem Herpes zoster)	Infekcja Herpes zoster, potocznie nazywana półpaścem, jest to choroba wirusowa cechująca się bolesną wysypką z pęcherzykami na ograniczonym obszarze skóry po jednej stronie ciała (lewej lub prawej), często w kształcie pasa. Półpasiec może występować u 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Zarówno pacjenci jak i lekarze powinni zwracać uwagę na wczesne objawy półpaśca.
Małe stężenia neutrofilii, czyli pewnego typu białych krwinek, które zwalczają infekcje (neutropenia i neutropenia z towarzyszącą infekcją)	Bortezomib może doprowadzić do małego stężenia białych krwinek (komórek zwalczających infekcje). Zmniejszenie liczby białych krwinek może występować u więcej niż 1	Przed i w czasie leczenia bortezomibem należy regularnie wykonywać badania krwi. Jeśli pacjent ma gorączkę lub uważa, że ma infekcję, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

	na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib. Jeśli liczba białych krwinek zmniejsza się, istnieje większe ryzyko infekcji.	
Uszkodzenie nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego i upośledzenie widzenia różnego stopnia (aż do ślepoty))	Neuropatia nerwu wzrokowego oznacza uszkodzenie nerwu wzrokowego. Głównymi objawem jest utrata wzroku, z widzeniem delikatnie rozmytych kolorów w chorym oku i innymi zaburzeniami widzenia. Neuropatia nerwu wzrokowego może występować nawet u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Zaleca się, aby pacjentów starannie monitorować w kierunku objawów pogorszenia widzenia.
Choroba atakująca worek, który otacza serce (choroba osierdzia)	Osierdzie jest to worek z cienkiej tkanki otaczający serce. Nawet u 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić zapalenie osierdzia, w tym wysięk osierdziowy, czyli nagromadzenie zbyt dużej ilości płynu wokół serca.	Nie należy stosować bortezomibu u pacjentów z chorobą osierdzia.
Uszkodzenie nerwów rąk i stóp (obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie))	Leczenie bortezomibem bardzo często (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) wiąże się obwodową neuropatią ruchową, która jest głównie czuciowa. Objawami obwodowej neuropatii ruchowej mogą być: wrażliwość, drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry lub ból w rękach lub stopach na skutek	U pacjentów otrzymujących bortezomib w połączeniu z talidomidem należy rozważyć wczesne i regularne monitorowanie w kierunku objawów neuropatii związanej z leczeniem i badanie neurologiczne. W razie potrzeby należy rozważyć redukcję dawki lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których wystąpi

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

	<p>uszkodzenia nerwów, lub uczucie osłabienia.</p> <p>Opisywano jednak przypadki ciężkiej neuropatii ruchowej. Częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej zwiększa się na początku leczenia, ze szczytem występowania w cyklu 5.</p>	<p>nowa lub nasilająca się obwodowa neuropatia ruchowa powinni przejść badanie neurologiczne.</p>
<p>Odwracalna choroba mózgu (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii [posteriori reversible encephalopathy syndrome; PRES])</p>	<p>Istnieją doniesienia o występowaniu odwracalnego zaburzenia mózgu, zwanego PRES, nawet u 1 na 100 pacjentów leczonych bortezomibem. U chorych z PRES mogą występować drgawki, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, zmęczenie, splątanie, ślepoty lub inne zaburzenia widzenia. Do potwierdzenia rozpoznania wykorzystuje się badania obrazowe mózgu, najlepiej rezonans magnetyczny.</p>	<p>U pacjentów, u których wystąpi PRES należy odstawić bortezomib.</p>
<p>Wysokie ciśnienie tętnicze w tętnicach płuc (nadciśnienie płucne)</p>	<p>Istnieją rzadkie doniesienia (1 na 1000 pacjentów) o występowaniu nadciśnienia płucnego u pacjentów otrzymujących bortezomib. Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne. Objawami są: kaszel, duszność świszczący oddech lub trudności w oddychaniu.</p>	<p>Pacjenci powinni poinformować lekarza(y), jeśli wystąpi u nich kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu. U pacjentów, u których rozwija się nadciśnienie płucne bortezomib należy odstawić.</p>
<p>Mała liczba płytek krwi i krwawienia (trombocytopenia z towarzyszącymi)</p>	<p>U więcej niż 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib może wystąpić zmniejszenie liczby płytek</p>	<p>Przed i w czasie leczenia bortezomibem należy regularnie wykonywać badania krwi. Jeśli liczba</p>

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

krwawieniami)	krwi. Jeśli liczba płytek jest bardzo mała, istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, które może przejawiać się większą skłonnością do siniaków lub krwawień bez wyraźnej przyczyny (np. krwawienie z jelit, żołądka, jamy ustnej i dziąseł lub krwawienie w mózgu, lub krwawienie w wątrobie).	płytek bardzo się zmniejszy, lekarz może zalecić przetoczenie płytek lub zmianę dawki i/lub schematu podawania bortezomibu.
Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza [tumour lysis syndrome; TLS])	Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne, może doprowadzić do wystąpienia zespołu TLS. Nawet u 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić zespół TLS, spowodowany produktami rozpadu umierających komórek i obejmujący duże stężenie potasu i fosforanów, małe stężenie wapnia we krwi, następczą ostrą nefropatię związaną z dużym stężeniem kwasu moczowego i ostrą niewydolność nerek.	Zagrożeni wystąpieniem TLS są pacjenci u dużą masą guza przed leczeniem. Lekarz powinien wykonywać badania krwi i moczu pod kątem objawów tego zespołu. Jeśli wystąpi TLS, lekarz podejmie odpowiednie działania w celu jego leczenia.

**Ważne potencjalne ryzyko**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznano to za potencjalne zagrożenie)</b>
Zespół Guillaina-Barrégo	Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu Guillaina-Barrégo u pacjentów leczonych bortezomibem. <sup>1</sup> Nie ma jednak odpowiednich informacji na temat związku przyczynowego między stosowaniem bortezomibu a zespołem Guillaina-Barrégo.



Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

<p>Błędy w leczeniu/wydawaniu leku</p>	<p><u>Instrukcja podawania podskórnego</u> Bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. W związku z tym należy zachować ostrożność w czasie obchodzenia się z nim i jego przygotowywania. Bortezomib 3,5 mg można podawać zarówno dożylnie (do żyły) jak i podskórnie (pod skórę), natomiast bortezomib 1 mg można podawać jedynie dożylnie. Nie wolno podawać bortezomibu do płynu rdzeniowego (dooponowo).</p> <p><u>Pomyłki dotyczące podawania nieprawidłowych schematów w ramach leczenia indukcyjnego przed transplantacją</u> Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu szpiczaka mnogiego, będzie otrzymywał bortezomib dożylnie razem z lekami deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem jako leczenie indukcyjne przed wysokodawkową chemioterapią i przeszczepieniem komórek macierzystych krwi.</p> <p>Te 2 schematy terapii skojarzonej zawierające bortezomib, stosowane jako leczenie indukcyjne przed transplantacją (bortezomib plus deksametazon oraz bortezomib plus deksametazon i talidomid) różnią się czasem trwania cyklu i liczbą cykli. Dalsze instrukcje zapisywania i podawania, łącznie z długością i liczbą cykli, znajdują się w materiałach edukacyjnych.</p>
<p>Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (inne choroby ośrodkowego układu nerwowego)</p>	<p>Istnieją doniesienia o występowaniu innych chorób ośrodkowego układu nerwowego (jak encefalopatia) u pacjentów leczonych bortezomibem.</p>
<p>Ciężka infekcja mózgu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia [progressive multifocal leukoencephalopathy; PML])</p>	<p>PML jest rzadką infekcją mózgu, wywoływaną przez wirusa zwanego wirusem Johna Cunninghama (JC). Opisywano bardzo rzadkie przypadki PML i zgonu u chorych leczonych bortezomibem. Większość przypadków PML była rozpoznawana w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Objawy mogą zaczynać się stopniowo i zwykle nasilają się w sposób postępujący. Różnią się w zależności od tego, która część mózgu uległa zakażeniu. Utrata pamięci, kłopoty z logicznym myśleniem, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku. Mogą to być objawy ciężkiej infekcji mózgu i lekarz może zlecić dalsze badania i kontrolę. Pacjenci powinni być kontrolowani w regularnych odstępach czasu pod kątem wszelkich nowych lub nasilających się podmiotowych lub przedmiotowych</p>

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

	objawów neurologicznych mogących sugerować PML. Jeśli istnieje podejrzenie PML leczenie bortezomibem należy przerwać.
Zaburzenia rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu)	W badaniach klinicznych stwierdzano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca (wydłużenie odstępu QT w EKG). Nie wiadomo jednak, czy zmiany w zapisie EKG są związane ze stosowaniem bortezomibu. Zaburzenia rytmu serca mogą występować z częstością do 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib.

### Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy w przypadku terapii indukcyjnej deksametazonem i talidomidem	Nie ma odpowiednich informacji dotyczących drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego związanego ze stosowaniem bortezomibu w połączeniu z deksametazonem i talidomidem. Dodatkowo, występowanie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego zostało zidentyfikowane jako ryzyko związane z talidomidem.
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Nie ma odpowiednich informacji na temat stosowania bortezomibu u pacjentów z chorobą serca. W czasie leczenia bortezomibem opisywano jednak niewydolność serca. Pacjenci z czynnikami ryzyka choroby serca lub z istniejącą chorobą serca wymagają starannego monitorowania.
Stosowanie u pacjentów z wynikiem oceny w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2	Ocena stanu ogólnego w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stanowi próbę ilościowej oceny ogólnego samopoczucia pacjentów onkologicznych i ich funkcjonowania w codziennym życiu. Nie badano bortezomibu u pacjentów z oceną stanu ogólnego w skali ECOG >2.

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

Materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej dotyczące zapisywania, wydawania, przygotowywania i podawania bortezomibu będą przekazywane w krajowej fazie procedur.

Materiały edukacyjne będą obejmować<sup>2</sup>:

1. Broszura na temat przygotowywania do podawania, dawkowania i podawania leku
2. Plakat dotyczący przygotowywania leku do podania
3. Suwak logarytmiczny do określania dawkowania
4. Wykres schematu leczenia indukcyjnego przed transplantacją.

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

Broszura dotycząca przygotowywania do podania, dawkowania i podawania leku będzie zawierać następujące podstawowe elementy:

- bortezomib 3,5 mg może być podawany zarówno dożylnie jak i podskórnie, natomiast bortezomib 1 mg może być podawane wyłącznie dożylnie
- inne wymogi dla przygotowywania leku do podania dożylnego (i.v.) i inne dla przygotowywania leku do podania podskórnego (s.c.)
- instrukcje dawkowania i przykłady: jak obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta i objętość przygotowanego do podania roztworu bortezomibu (stosowanie i.v. i s.c.), jaka będzie potrzebna dla różnych powierzchni ciała (wzajemne odnośniki z suwakiem logarytmicznym do określania dawkowania)
- porady na temat sposobu podawania dla podawania i.v. i s.c., w tym konieczność rotacyjnej zmiany miejsca w przypadku iniekcji podskórnej
- środki ostrożności dotyczące przechowywania sporządzonego roztworu
- potencjalne ryzyko popełnienia błędu przy podawaniu, w tym ryzyko podania zbyt dużej lub zbyt małej dawki i ostrzeżenie, że nieumyślne podanie dooponowe prowadzi do zgonu
- zgłaszanie wszelkich zdarzeń niepożądanych lub błędów przy podawaniu w związku z podawaniem bortezomibu 3,5 mg.

Plakat dotyczący przygotowywania leku do podania

- inne wymogi dla przygotowywania leku do podania w przypadku dożylnego a inne w przypadku podskórnego podawania bortezomibu 3,5 mg
- konieczność przygotowywania leku w warunkach sterylnych
- środki ostrożności dotyczące przechowywania sporządzonego roztworu
- porada, jak zmniejszyć ryzyko pomylenia strzykawek zawierających roztwory do podania dożylnego i do podania podskórnego
- informacja, że bortezomim jest przeznaczony wyłącznie do podawania w iniekcjach dożylnych lub podskórnych; żadna inna droga podawania nie jest dozwolona
- informacja, że bortezomib 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego
- zgłaszanie wszelkich zdarzeń niepożądanych lub błędów przy podawaniu w związku z podawaniem bortezomibu 3,5 mg.

Suwak logarytmiczny do określania dawkowania będzie zawierał następujące podstawowe elementy:

- narzędzie do obliczania dawki umożliwiające lekarzom wprowadzenie wzrostu i wagi ciała pacjenta w celu obliczenia pola powierzchni ciała (body surface area; BSA) i na tej podstawie określenie odpowiedniej dawki bortezomibu
- inne wymogi dla przygotowywania leku do podania dożylnego (i.v.) i inne dla przygotowywania leku do podania podskórnego (s.c.)

Plan Zarządzania Ryzykiem  
Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

- instrukcje dawkowania i przykłady: jak obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta i objętość przygotowanego do podania roztworu bortezomibu (stosowanie i.v. i s.c.), jaka będzie potrzebna dla różnych powierzchni ciała.

Wykres schematu leczenia indukcyjnego przed transplantacją będzie zawierał następujące podstawowe elementy:

- instrukcje zapisywania i podawania, łącznie z długością i liczbą cykli, aby zminimalizować ryzyko błędów przy zalecaniu u wydawaniu leku, jakie może zaistnieć w związku z istnieniem 2 różnych schematów łączenia bortezomibu z innymi lekami w terapii indukcyjnej przed transplantacją (bortezomib plus deksametazon oraz bortezomib plus deksametazon i talidomid).
- przypomnienie, że pacjentki otrzymujące bortezomib w połączeniu z talidomidem powinny przestrzegać programu zapobiegania ciąży obowiązującego dla talidomidu, z odnośnikiem do ChPL talidomidu w celu uzyskania dodatkowych informacji.

**VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu**

Żadne badania porejestacyjne nie są planowane.

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

Nie dotyczy.