

## **Część VI.2: Podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem**

### **dla produktu: Bendamustine Intas, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przeznaczone do wiadomości publicznej**

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

##### **Przewlekła białaczka limfocytowa:**

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującym typem białaczki na Zachodzie. Szacunkowo każdego roku zostaje odnotowanych 4,2 przypadków zachorowań na 100 000 osób. Ponad 30 przypadków na 100 000 osób zostaje zdiagnozowanych wśród osób powyżej 80-go roku życia. Średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata. Około 10% pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę limfocytową jest w wieku poniżej 55 lat.

Podczas gdy przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującym typem białaczki w krajach zachodnich, gdzie stanowi 30% wszystkich białaczek, to udział tego typu białaczki w populacji azjatyckiej stanowi 10% wszystkich postaci tej choroby. W większości przypadków przewlekła białaczka limfocytowa częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

##### **Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu:**

Chłoniaki nieziarnicze są dziesiątym najczęściej występującym nowotworem na świecie. Szacunkowo 356 000 przypadków zostało zdiagnozowanych w 2008 roku (3% wszystkich zachorowań na nowotwory). Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych jest zróżnicowana na świecie, przy czym największą liczbę przypadków odnotowano w najbardziej rozwiniętych gospodarczo regionach świata (np. Północna Ameryka, Australia/Nowa Zelandia oraz Północna Europa), najniższy odsetek zachorowań występuje w najmniej rozwiniętych regionach (np. Południowa i Centralna Azja oraz Karaiby). Chłoniaki nieziarnicze są piątym najczęściej występującym nowotworem w Wielkiej Brytanii (2009), stanowiącym 4% wszystkich nowych przypadków. Są one piątym najczęściej występującym nowotworem wśród mężczyzn (2009) w Wielkiej Brytanii oraz siódmym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet (2009).

##### **Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona):**

Roczna zapadalność na ten typ nowotworu w Europie wynosi 6,0 przypadków na 100 000 osób wśród ludzi pomiędzy 63 a 70 rokiem życia. Każdego roku zostaje odnotowanych 4,1 śmiertelnych przypadków na 100 000 osób.

Szpiczak mnogi występuje z niewielką częstotliwością u obu płci. W skali światowej występuje około 86 000 przypadków rocznie (47 000 mężczyzn oraz 39 000 kobiet), co stanowi około 0,8% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. Corocznie odnotowuje się około 63 000 przypadków śmiertelnych (33 000 mężczyzn oraz 30 000 kobiet), co stanowi 0,9% wszystkich śmiertelnych przypadków spowodowanych nowotworami.

Geograficznie, w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy oraz Północnej Ameryki występuje najwyższa liczba zachorowań. Szacuje się, że wśród populacji USA szpiczak mnogi niemal dwukrotnie częściej występuje wśród rasy czarnej niż u białej, podczas gdy wśród osób pochodzenia azjatyckiego, szczególnie Chińczyków i Japończyków, występuje dużo rzadziej.

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

Firma Intas nie przeprowadziła badań nad Bendamustine Intas w zakresie spodziewanych korzyści, biorąc pod uwagę podobieństwa tego leku do obecnie dopuszczonego do obrotu produktu (Ribomustin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji / Levact, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 2.5 mg/ml, Astellas Pharma GmbH). Spodziewane korzyści ze stosowania leku Bendamustine Intas:

Stosowanie w monoterapii (jako jedyne leku) lub w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu następujących chorób nowotworowych:

- przewlekłej białaczki limfocytowej, gdy nie jest wskazane stosowanie schematu chemioterapii zawierającej fludarabinę,
- chłoniaków nieziarnicznych, które nie reagowały lub zbyt krótko reagowały na wcześniejsze leczenie rytuksymabem,
- szpiczaka mnogiego w sytuacji, gdy wysokie dawki chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych lub stosowanie schematu chemioterapii zawierającej talidomid lub bortezomib nie jest wskazane.

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

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania bendamustyny w populacji pediatrycznej, u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby.

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

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Mielosupresja (ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego)	U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może wystąpić mielosupresja. Stosowanie Bendamustyny do infuzji w połączeniu z innymi produktami hamującymi czynności krwiotwórcze szpiku, może nasilać wpływ leku na szpik kostny.	Tak Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio także o lekach przyjmowanych bez recepty. Bendamustyna nie powinna być podawana w przypadku ciężkich zaburzeń szpiku kostnego (zahamowanie czynności szpiku kostnego) oraz poważnych zmian w liczbie białych krwinek i płytek krwi (liczba białych krwinek i/lub płytek krwi, odpowiednio poniżej 3000/ $\mu$ l lub poniżej 75000/ $\mu$ l). Specjalną ostrożność należy zachować przy podawaniu bendamustyny w przypadku ograniczonej zdolności szpiku kostnego do wymiany komórek krwi. Liczba białych krwinek i płytek krwi powinna być sprawdzona przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną do infuzji, przed każdym kolejnym cyklem terapii oraz w przerwach między cyklami.
Zakażenia	Możliwe działania niepożądane: zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko powstania zakażeń. Bardzo częste: zakażenia Rzadkie: zakażenie krwi (sepsa). Bardzo rzadkie: pierwotne atypowe zapalenie płuc.	Tak Specjalną ostrożność należy zachować w przypadku wystąpienia zakażenia podczas stosowania bendamustyny do infuzji. Należy poinformować lekarza o objawach zakażenia takich

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		jak gorączka, objawy ze strony płuc.
Zespół rozpadu guza	Specjalną ostrożność należy zachować przy stosowaniu bendamustyny do infuzji w przypadku odczuwania dolegliwości bólowych w boku, obecności krwi w moczu lub zmniejszonego wydalania moczu. Gdy pacjent jest w zaawansowanym stadium choroby, organizm może nie radzić sobie z usuwaniem zbędnych produktów rozpadu obumierającej tkanki nowotworowej. Zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z pracą serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki bendamustyny do infuzji.	Tak Należy poinformować lekarza o dolegliwościach bólowych w boku, obecności krwi w moczu, zmniejszonego wydalania moczu. Lekarz może zalecić inne leki zapobiegające temu zjawisku.
Anafilaksja (reakcje nadwrażliwości)	Możliwe działania niepożądane: Rzadkie: alergiczna reakcja nadwrażliwości (reakcja anafilaktyczna). Objawy podobne do anafilaktycznej reakcji (reakcja anafilaktoidalna). Bendamustyna nie powinna być stosowana w przypadku nadwrażliwości (alergii) na substancję czynną bendamustyny chlorowodorek lub którykolwiek z pozostałych składników leku.	Tak Należy poinformować lekarza o reakcjach alergicznych na bendamustynę lub podobne związki.
Wynacznienie (niezamierzone pozanacznyniowe podanie leku)	Możliwe działania niepożądane: Zmiany tkankowe (martwice) były obserwowane bardzo rzadko po wstrzyknięciu do tkanek, poza naczynia krwionośne (pozanacznyniowo). Uczucie pieczenia w miejscu umieszczenia igły może być znakiem podania leku poza naczynia krwionośne. Skutkiem takiego podania mogą być: ból i trudno gojące się uszkodzenia skóry.	Tak Jeśli dojdzie do pozanacznyniowego podania produktu, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie ręki. Dodatkowe leczenie np. podanie kortykosteroidów nie przynosi jednoznacznych korzyści.
Zaburzenia serca	Przyśpieszenie akcji serca (palpitacje), ból w klatce piersiowej (dusznicza bolesna), zaburzenie rytmu serca (arytmia) były często odnotowywane.  Gromadzenie płynu w woreczku osierdziowym (wyciek płynu do	Tak Pacjent powinien zachować szczególną ostrożność w przypadku chorób serca (np. zawał serca, ból w klatce piersiowej, ciężkie zaburzenia rytmu serca).

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	przestrzeni osierdziejowej) nie było odnotowane zbyt często. Przyśpieszenie czynności serca (tachykardia), atak serca (zawał mięśnia sercowego) oraz niewydolność serca były zgłaszane rzadko.	
Ciężkie reakcje skórne	Łysienie i inne choroby skóry były często odnotowywane. Zaczerwienienie skóry (rumień), zapalenie skóry, swędzenie (świąd), wysypka (wysypka plamisto-grudkowa), nadmierne pocenie się (nadmierna potliwość) były rzadko zgłaszane.	Tak Pacjent powinien zachować szczególną ostrożność w przypadku reakcji skórnych pojawiających się podczas leczenia bendamustyną do infuzji. Reakcje skórne mogą ulec nasileniu.
Niewydolność wątroby	Brak	-

Ważne potencjalne ryzyka	Co wiadomo
Wtórne nowotwory (guzy wtórne)	Możliwe działania niepożądane: Istnieją doniesienia o rozwoju wtórnych nowotworów (zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej, raka oskrzeli) u pacjentów stosujących bendamustynę do infuzji. Związek pomiędzy ich wystąpieniem a zastosowaniem bendamustyny do infuzji nie został ustalony.
Ciąża (teratogeny i genotoksyczny wpływ w badaniach nieklinicznych) i laktacja (karmienie piersią)	Ciąża: bendamustyna może powodować genetyczne uszkodzenia i powodowała wady rozwojowe u zwierząt. Bendamustyna nie powinna być stosowana w czasie ciąży, chyba, że lekarz uzna to za konieczne. W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia należy porozmawiać z lekarzem o możliwych działaniach niepożądanych u nienarodzonego dziecka oraz poddać się badaniom genetycznym, jeśli zostanie to zalecone. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno przed jak i w trakcie leczenia bendamustyną. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Bendamustine Intas powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym. Mężczyźni powinni unikać aktywności rozrodczej w trakcie leczenia bendamustyną jak i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Istnieje ryzyko, że leczenie lekiem Bendamustine Intas spowoduje bezpłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni skonsultować się w kwestii przechowania nasienia. Leku Bendamustine Intas nie można stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie lekiem Bendamustine Intas jest konieczne, pacjentka musi przerwać karmienie dziecka piersią.
Toksyczność dla nerek	Należy poinformować lekarza o dolegliwościach bólowych w boku, obecności krwi w moczu, zmniejszonego wydalania moczu. Gdy pacjent jest w zaawansowanym stadium choroby, organizm może nie radzić sobie z usuwaniem zbędnych produktów obumierającej tkanki nowotworowej. Zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z pracą serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki leku Bendamustine Intas. Lekarz może zalecić inne leki zapobiegające temu zjawisku.
Brakujące informacje	Co wiadomo

Ograniczone dane na temat stosowania u dzieci.	Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bendamustyny u dzieci i młodzieży.
Ograniczone dane na temat stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby	Nie należy stosować bendamustyny w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby (uszkodzenie funkcjonalnych komórek wątroby).
Ograniczone dane na temat stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.	Doświadczenie ze stosowania bendamustyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

Brak planowanych badań.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
2.0	16-Wrzesień-2013	<p>Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><b>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielosupresja</li> <li>• Zakażenia</li> <li>• Zespół rozpadu guza</li> <li>• Anafilaksja</li> <li>• Wynaczynienie</li> </ul> <p><b>Ważne potencjalne ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wtórne nowotwory</li> </ul>	-
3.0	20-Styczeń-2014	<p>Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><b>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia serca</li> <li>• Ciężkie reakcje skórne</li> <li>• Niewydolność wątroby</li> </ul> <p>Ryzyko „Ciąża i laktacja” opisane, jako brakujące informacje zostało przeniesione do części „Ważne potencjalne ryzyka” jako „Ciąża (teratogeny i genotoksyczny wpływ w badaniach nieklinicznych) i laktacja (karmienie piersią)”.</p> <p>„Ważne brakujące informacje” zostały zastąpione przez „Brakujące informacje”</p>	-

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		W części V „Kroki podejmowane w celu ograniczenie ryzyka” Planu Zarządzania Ryzykiem, informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zostały włączone do „Brakujących informacji” w punktach: „Dzieci”, „Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby” i „Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek”.	
4.0	27 Maj 2014	Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:  <b>Ważne potencjalne ryzyka:</b> Toksyczność dla nerek	-