

# Plan Zarządzania Ryzykiem

## Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

---

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

#### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

##### *Szpiczak mnogi*

Szpiczak mnogi jest nowotworem komórek plazmatycznych (rodzaj krwinek białych), w przebiegu którego nieprawidłowe komórki plazmatyczne mnożą się w sposób niekontrolowany w szpiku kostnym i niekiedy w innych częściach ciała. Średni wiek chorych na szpizaka mnogiego wynosi około 65 lat. Chociaż przyczyna tej choroby nie została ostatecznie ustalona, zwiększona częstość występowania szpizaka mnogiego u osób blisko spokrewnionych wskazuje na istotną rolę czynników dziedzicznych. Uważa się, że możliwą przyczynę stanowi narażenie na promieniowanie radioaktywne, jak również narażenie na kontakt z benzenem i innymi rozpuszczalnikami<sup>4</sup>.

W zwykłych warunkach komórki plazmatyczne stanowią mniej niż 1% komórek w szpiku kostnym. W szpizaku mnogim na ogół większość elementów szpiku kostnego stanowią zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne. Nadmiar tych zmienionych nowotworowo komórek plazmatycznych w szpiku kostnym prowadzi do zwiększonej produkcji białek, które hamują rozwój innych, prawidłowych elementów szpiku kostnego, w tym innych krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek (komórkopodobnych cząstek pomagających organizmowi w tworzeniu skrzepów krwi)<sup>4</sup>.

Zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne gromadzą się, tworząc guzy w kościach. Komórki nowotworowe wydzielają też substancje, które powodują utratę tkanki kostnej, najczęściej w obrębie kości miednicy, kręgosłupa, żeber i czaszki. Niezbyt często guzy te rozwijają się w okolicach innych niż kości, w szczególności w płucach, wątrobie i nerkach<sup>4</sup>.

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

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Proteasom jest „maszyną” do rozkładu białek w komórce, która może rozłożyć różne białka na niewielkie fragmenty zwane polipeptydami i aminokwasami. Poprzez wpływ na funkcjonowanie proteasomu bortezomib może zabijać komórki nowotworowe. Bortezomib jest stosowany w leczeniu szpizaka mnogiego u pacjentów w wieku powyżej 18 lat<sup>3</sup>.

Chorzy na szpizaka mnogiego, którzy nie byli wcześniej leczeni, żyli średnio bez pogorszenia choroby 20,7 miesiąca, gdy otrzymywali bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Dla porównania, okres ten wynosił 15,0 miesięcy u pacjentów otrzymujących jedynie melfalan i prednizon<sup>3</sup>.

Chorzy na szpizaka mnogiego, którzy byli wcześniej leczeni, żyli średnio bez pogorszenia choroby 6,2 miesiąca, gdy otrzymywali bortezomib. Dla porównania, okres ten wynosił 3,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących jedynie deksametazon<sup>3</sup>.

W badaniu, w którym porównywano bortezomib podawany podskórnie z bortezomibem podawanym dożylnie, wykazano, że odsetek pacjentów, którzy zareagowali częściowo lub całkowicie na leczenie, był taki sam (42%) w przypadku każdej z tych dróg podania, tj. podskórnej i dożylniej<sup>3</sup>.

W badaniach wykazano również korzyści ze stosowania skojarzeń lekowych obejmujących bortezomib u pacjentów zakwalifikowanych do chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepem komórek macierzystych krwi. W jednym z tych badań, w którym porównywano bortezomib w

## Plan Zarządzania Ryzykiem

### Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

połączeniu z deksametazonem ze standardowymi połączeniami innych leków przeciwnowotworowych na leczenie zareagowało około 15% pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem wobec 6% pacjentów otrzymujących standardowe łączne podawania leków przeciwnowotworowych. W innym badaniu podawanie bortezomibu w połączeniu z talidomidem i deksametazonem prowadziło do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u 49% pacjentów, wobec około 26% w przypadku połączenia bortezomibu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i 17% pacjentów otrzymujących wyłącznie talidomid w połączeniu z deksametazonem<sup>3</sup>.

Wykazano, że połączenie bortezomibu z deksametazonem wywiera korzystne działanie u pacjentów z pogarszającą się chorobą, która nawróciła lub nie zareagowała na co najmniej jeden inny kurs leczenia, przy czym 70% pacjentów zareagowało na leczenie przy użyciu tego skojarzenia<sup>3</sup>.

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

Nie przeprowadzono formalnych ocen farmakologii klinicznej i ustalających właściwe dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z drugim pierwotnym nowotworem złośliwym. Ostrzeżenia te przedstawiono w punkcie 4.4 proponowanej ChPL.

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

##### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężka choroba płuc (Ostra choroba płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków)	Ostra choroba płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków to pojęcie opisujące szereg różnych schorzeń z zajęciem śródmiąższu płuc, tj. tkanek i przestrzeni wokół pęcherzyków płucnych. Są to zaburzenia dotyczące płuc, które uniemożliwiają organizmowi uzyskanie wystarczającej ilości tlenu. U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib może się rozwinąć ostra naciekowa choroba płuc, której objawy mogą obejmować trudności z oddychaniem, duszność, duszność spoczynkową, spłycenie, utrudnienie lub zatrzymanie oddechu, świszczący oddech.	Bortezomibu nie należy podawać pacjentom z ciężką chorobą płuc.
Reakcje alergiczne (Ostra reakcja nadwrażliwości)	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib mogą się rozwinąć reakcje alergiczne. Mogą się pojawić ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny). Do objawów ciężkich reakcji alergicznych należą: trudności z oddychaniem, ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej i/lub zawroty głowy/omdlenia, ciężkie swędzenie skóry lub uniesione bąble na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i/lub gardła, który może powodować trudności z przełykaniem i zapaść.	Bortezomibu nie należy stosować u osób uczulonych na bortezomib lub na jakikolwiek z pozostałych składników leku.
Uszkodzenie nerwów	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib może się rozwinąć	Zaleca się, aby w razie wystąpienia niskiego

## Plan Zarządzania Ryzykiem Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

kontrolujących takie narządy, jak pęcherz moczowy, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne ( <i>neuropatia autonomiczna</i> )	neuropatia autonomiczna, objawiająca się np. niedociśnieniem ortostatycznym, tj. niskim ciśnieniem tętniczym i nagłym spadkiem ciśnienia tętniczego w trakcie wstawania, co może prowadzić do omdlenia.	ciśnienia tętniczego pacjent unikał pozycji stojącej.
Niewydolność serca	Niewydolność serca jest zaburzeniem polegającym na niewystarczającym pompowaniu krwi przez serce, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, zastoju krwi w żyłach i płucach oraz innych zmian, które mogą jeszcze bardziej osłabić serce. Leczenie bortezomibem może spowodować lub nasilić zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca; objawy mogą obejmować uczucie ucisku lub ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk nóg w kostkach, obrzęk stóp lub duszność. Opisywano rozwój niewydolności serca w trakcie leczenia bortezomibem (u maksymalnie 1 na 100 pacjentów).	Pacjentów z ryzykiem rozwoju choroby serca lub z istniejącą chorobą serca należy poddawać ścisłej obserwacji.
Uszkodzenie wątroby spowodowane przez lek, substancję chemiczną lub inny środek ( <i>Hepatotoksyczność</i> )	U maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib może się pojawić hepatotoksyczność. Jej objawy, a więc również zakres uszkodzenia wątroby, zależą od wielkości narażenia. Łagodne uszkodzenie wątroby może powodować niewiele objawów, natomiast jej ciężkie uszkodzenie może ostatecznie prowadzić do niewydolności tego narządu. Objawy zaburzeń ze strony wątroby obejmują zażółcenie oczu i skóry (żółtaczkę) oraz zmiany aktywności enzymów wątrobowych oznaczanej w ramach badań krwi.	U pacjentów z zaburzeniami ze strony wątroby należy wykonywać regularne próby wątrobowe.
Półpasiec (Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca)	Półpasiec jest chorobą wirusową charakteryzującą się występowaniem bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami na ograniczonym obszarze po jednej stronie ciała (lewej lub prawej), często o kształcie pasa. Półpasiec może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib.	Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni prowadzić obserwację wczesnych objawów półpaśca.
Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, rodzaju krwinek białych, który zwalcza zakażenia ( <i>Neutropenia i neutropenia ze</i>	Bortezomib może spowodować zmniejszenie liczby krwinek białych (zwalczających zakażenia). Może ono wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib. Zmniejszona liczba krwinek białych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażenia.	Należy wykonywać regularne badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia bortezomibem. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli rozwinie się u niego gorączka lub

## Plan Zarządzania Ryzykiem Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

związanym z nią zakażeniem)		pojawią się objawy zakażenia.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego <i>[Neuropatia nerwu wzrokowego i różnego stopnia pogorszenie wzroku (do utraty wzroku)]</i>	Neuropatia nerwu wzrokowego oznacza uszkodzenie nerwu wzrokowego. Jej głównym objawem jest pogorszenie wzroku, z subtelnym rozmyciem kolorów w zajętych oku, i inne zaburzenia widzenia. Neuropatia nerwu wzrokowego może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib.	Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów pogorszenia wzroku.
Choroba worka otaczającego serce <i>(Choroba osierdzia)</i>	Osierdzie jest cienkim workiem tkankowym, który otacza serce. U maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib może się rozwinąć zapalenie osierdzia, obejmujące pojawienie się wysięku osierdziowego, tj. nagromadzenie się zwiększonej ilości płynu wokół serca.	Bortezomibu nie należy podawać pacjentom z chorobą osierdzia.
Uszkodzenie nerwów w obrębie dłoni i stóp <i>[Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie mięśni)]</i>	Leczenie bortezomibem bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wiąże się z obwodową neuropatią ruchową, która najczęściej ma charakter czuciowy. Objawy obwodowej neuropatii ruchowej mogą obejmować nadwrażliwość czuciową, drętwienie lub uczucie pieczenia skóry, ból w obrębie rąk lub stóp spowodowany uszkodzeniem nerwów lub uczucie osłabienia. Donoszono jednak również o przypadkach ciężkiej neuropatii ruchowej. Częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej zwiększa się we wczesnej fazie leczenia. Obserwowano, że jest największa w trakcie 5 cyklu.	U pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z talidomidem należy rozważyć wczesne i regularne monitorowanie pod kątem objawów neuropatii pojawiającej się w trakcie leczenia, z oceną neurologiczną. W razie wystąpienia neuropatii należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Pacjenci, u których pojawi się obwodowa neuropatia ruchowa lub dojdzie do pogorszenia istniejącej obwodowej neuropatii ruchowej, powinni zostać poddani ocenie neurologicznej.
Odwracalne zaburzenie ze strony mózgu <i>[Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii posteriori reversible encephalopathy syndrome-PRES)]</i>	Zgłaszano przypadki wystąpienia odwracalnego zaburzenia ze strony mózgu, zwanego PRES, u maksymalnie 1 na 100 pacjentów leczonych bortezomibem. U osób z PRES mogą występować napady drgawkowe, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, uczucie zmęczenia, splątanie, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia. W celu potwierdzenia rozpoznania	U pacjentów, u których rozwinie się PRES, bortezomib należy odstawić.

## Plan Zarządzania Ryzykiem

### Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	wykonuje się badania obrazowe mózgu, najkorzystniej metodą rezonansu magnetycznego.	
Wysokie ciśnienie tętnicze w tętnicach płucnych ( <i>Nadciśnienie płucne</i> )	Opisywano rzadkie przypadki (występujące u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów) nadciśnienia płucnego u pacjentów otrzymujących bortezomib. Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne. Do objawów należą kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem.	Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli wystąpią u nich kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem. U pacjentów, u których rozwinie się nadciśnienie płucne, bortezomib należy odstawić.
Zmniejszenie liczby płytek krwi i zaburzenia krwotoczne ( <i>Małopłytkowość i małopłytkowość ze związanym z nią krwawieniem</i> )	Zmniejszenie liczby płytek krwi może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib. Jeżeli liczba płytek stanie się bardzo mała, istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, które może zwiększać podatność na tworzenie się siniaków lub na krwawienia bez widocznych urazów (np. krwawienia z jelit, żołądka, jamy ustnej i dziąseł lub krwawienia w mózgu lub z wątroby).	Należy wykonywać regularne badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia bortezomibem. Jeżeli liczba płytek krwi stanie się bardzo mała, lekarz może zalecić ich przetoczenie lub może zmienić dawkę i/lub schemat podawania bortezomibu.
Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych ( <i>Zespół rozpadu guza, tumor lysis syndrome-TLS</i> )	Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać zmienione złośliwie komórki plazmatyczne, może wystąpić TLS. Zespół ten może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib. Jest on powodowany rozkładem produktów umierających komórek. Prowadzi m.in. do zwiększenia stężenia potasu i fosforanów oraz zmniejszenia stężenia wapnia we krwi, a w konsekwencji do ostrej nefropatii moczanowej i ostrej niewydolności nerek.	Zwiększone ryzyko rozwoju TLS występuje u pacjentów ze znaczną masą nowotworu przed rozpoczęciem leczenia. Lekarz powinien wykonywać badania kontrolne krwi i moczu pod kątem objawów tego zespołu. W razie pojawienia się TLS lekarz podejmie odpowiednie leczenie.

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Zespół Guillaina-Barrégo	U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano przypadki zespołu Guillaina-Barrégo <sup>1</sup> . Nie są jednak dostępne wystarczające informacje na temat związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem bortezomibu a występowaniem tego zespołu.
Błędy podania/wydania leku	<u>Instrukcja podawania podskórnego</u>

## Plan Zarządzania Ryzykiem

### Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>Bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. W związku z tym należy zachować ostrożność w trakcie obchodzenia się z nim i przygotowywania go do podania. Bortezomib w dawce 3,5 mg można podawać dożylnie (do żyły) i podskórną (pod skórę), natomiast bortezomib w dawce 1 mg można podawać wyłącznie dożylnie. Bortezomibu nie wolno podawać do płynu mózgowo-rdzeniowego (dordzeniowo).</p> <p><u>Pomyłki polegające na zastosowaniu nieprawidłowego schematu dawkowania w leczeniu indukcyjnym przed przeszczepem</u></p> <p>Jeżeli pacjenci nie byli wcześniej leczeni z powodu szpiczaka mnogiego, otrzymają bortezomib dożylnie w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazon w skojarzeniu z talidomidem w ramach leczenia indukcyjnego przed otrzymaniem wysokodawkowej chemioterapii i przed przeszczepem komórek macierzystych krwi.</p> <p>Dwa schematy terapii skojarzonej z udziałem bortezomibu w ramach leczenia indukcyjnego przed przeszczepem (bortezomib z deksametazonem i bortezomib z deksametazonem i talidomidem) różnią się czasem trwania każdego cyklu i liczbą cykli. Dokładniejsze instrukcje dotyczące przepisywania i sposobu podawania tych leków, z podaniem długości i liczby cykli, przedstawiono w materiałach edukacyjnych.</p>
<p>Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (Inne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego)</p>	<p>U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano przypadki innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takich jak encefalopatia).</p>
<p>Ciężkie zakażenie mózgu (<i>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, progressive multifocal leucoencephalopathy - PML</i>)</p>	<p>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa to rzadkie zakażenie mózgu, które jest wywoływane przez wirusa Johna Cunninghama (JC). U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano bardzo rzadkie przypadki PML i zgonu. Większość przypadków PML rozpoznawano w ciągu 12 miesięcy od otrzymania przez pacjenta pierwszej dawki bortezomibu. Objawy mogą się rozpoczynać stopniowo i na ogół pogarszają się w sposób postępujący. Są zależne od tego, która część mózgu uległa zakażeniu. Pogorszenie pamięci, trudności z myśleniem, trudności z chodzeniem i utrata wzroku. Mogą to być objawy ciężkiego zakażenia mózgu i lekarz może zasugerować dalsze badania diagnostyczne i obserwację. Pacjentów należy poddawać regularnym badaniom kontrolnym pod kątem pojawienia się lub pogorszenia objawów neurologicznych, które mogą wskazywać na PML. W razie podejrzenia PML leczenie bortezomibem należy przerwać.</p>
<p>Zaburzenia rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu)</p>	<p>Opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca (wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, EKG) w badaniach klinicznych. Nie wiadomo jednak, czy zmiana zapisu EKG wiąże się ze stosowaniem bortezomibu. Zaburzenia rytmu</p>

# Plan Zarządzania Ryzykiem

## Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	serca mogą się rozwinąć u maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib.
--	--

### Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe w trakcie leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem	Istnieją niewystarczające informacje na temat rozwoju drugich pierwotnych nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Należy dodać, że rozwój drugich pierwotnych nowotworów złośliwych stanowi potwierdzone ryzyko związane z leczeniem talidomidem.
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Nie są dostępne wystarczające informacje na temat stosowania bortezomibu u pacjentów z chorobą serca. Opisywano jednak rozwój niewydolności serca w trakcie leczenia bortezomibem. Pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby serca lub z istniejącą chorobą serca należy poddawać ścisłej obserwacji.
Stosowanie u pacjentów z oceną stanu sprawności >2 wg klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stanowi próbę oceny liczbowej ogólnego samopoczucia i codziennej aktywności u pacjentów nowotworowych. Nie badano stosowania bortezomibu u pacjentów z oceną stanu sprawności wg ECOG >2.

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

W trakcie krajowej fazy postępowania zostaną dostarczone materiały edukacyjne przeznaczone dla przedstawicieli personelu medycznego, dotyczące przepisywania, wydawania, przygotowywania lub podawania bortezomibu.

Materiały edukacyjne będą obejmowały następujące elementy<sup>2</sup>:

1. Broszura dotycząca rozpuszczania, dawkowania i podawania leku
2. Plakat obrazujący rozpuszczanie
3. Suwak do obliczania dawkowania
4. Wykres procesów leczenia indukcyjnego przed przeszczepem

Broszura dotycząca rozpuszczania, dawkowania i podawania leku będzie zawierała następujące kluczowe elementy:

- bortezomib w dawce 3,5 mg można podawać dożylnie i podskórnie, natomiast bortezomib w dawce 1 mg można podawać wyłącznie dożylnie
- obowiązują odmienne wymagania dotyczące rozpuszczania do celów podania dożylnego (IV) i podskórnego (SC) leku
- instrukcje i przykłady dotyczące dawkowania: jak obliczyć powierzchnię ciała pacjenta i objętość bortezomibu po rozpuszczeniu (do stosowania zarówno IV, jak i SC) wymaganą w przypadku różnych powierzchni ciała (z odnośnikiem do opisu suwaka do obliczania dawkowania)
- wskazówki dotyczące metody podawania zarówno IV, jak i SC, w tym konieczności zmian miejsc wstrzyknięcia w przypadku zastrzyków podskórnych
- środki ostrożności dotyczące przechowywania gotowego roztworu leku

# Plan Zarządzania Ryzykiem

## Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

---

- potencjalne zagrożenia związane z błędami w podawaniu leku, w tym z jego przedawkowaniem lub podaniem zbyt małej dawki oraz informacja o tym, że przypadkowe podanie dordzeniowe doprowadziło do zgonu
- prośba o zgłaszanie wszelkich zdarzeń niepożądanych lub błędów w podawaniu leku, które wystąpiły w trakcie stosowania bortezomibu w dawce 3,5 mg.

Plakat ilustrujący rozpuszczanie będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

- odmienne wymagania dotyczące rozpuszczania bortezomibu w dawce 3,5 mg do celów podania IV i SC
- konieczność przygotowywania produktu leczniczego w jałowym otoczeniu
- środki ostrożności dotyczące przechowywania gotowego roztworu leku
- wskazówki dotyczące zmniejszania ryzyka pomylenia strzykawkę z gotowym lekiem do podania IV i SC
- informacja o tym, że bortezomib należy podawać wyłącznie w zastrzykach IV lub SC; żadna inna inne droga podania nie jest dozwolona
- informacja o tym, że bortezomib 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania IV
- prośba o zgłaszanie wszelkich zdarzeń niepożądanych lub błędów w podawaniu leku, które wystąpiły w trakcie stosowania bortezomibu w dawce 3,5 mg.

Suwak do obliczania dawkowania będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

- narzędzie do obliczania dawek, które umożliwi lekarzowi wprowadzenie wzrostu i masy ciała pacjenta w celu obliczenia powierzchni ciała, a dzięki temu ustalenie właściwej dawki bortezomibu
- obowiązują odmienne wymagania dotyczące rozpuszczania do celów podania dożylnego (IV) i podskórnego (SC) leku
- instrukcje i przykłady dotyczące dawkowania: jak obliczyć powierzchnię ciała pacjenta i objętość bortezomibu po rozpuszczeniu (do stosowania zarówno IV, jak i SC) wymaganą w przypadku różnych powierzchni ciała

Wykres procesów leczenia indukcyjnego przed przeszczepem będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

- instrukcje przepisywania i podawania leku, z podaniem czasu trwania i liczby cykli, w celu ograniczenia ryzyka błędów podawania i wydawania leku, do których może dochodzić w związku z istnieniem dwóch różnych schematów terapii skojarzonej z udziałem bortezomibu w ramach leczenia indukcyjnego przed przeszczepem (bortezomib z deksametazonem i bortezomib z deksametazonem i talidomidem),
- przypomnienie, że pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem powinni przestrzegać programu zapobiegania zajściu w ciążę w trakcie stosowania talidomidu, opisanego dokładniej w ChPL dotyczącej talidomidu.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)**

Nie planuje się badań po dopuszczeniu produktu do obrotu.

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

Nie dotyczy.