

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną bortezomib przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

#### *Szpiczak mnogi*

Szpiczak mnogi jest nowotworem powstałym z komórek plazmatycznych/plazmocytów (rodzaj białych krwinek). Zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne namnażają się niekontrolowanie w szpiku kostnym, a czasami w innych częściach ciała. Średni wiek osób ze szpiczakiem mnogim to 65 lat. Pomimo, że przyczyny choroby nie są znane, większa częstość występowania szpiczaka mnogiego wśród bliskich krewnych wskazuje, że może mieć ona podłoże genetyczne. Wydaje się, że narażenie na promieniowanie, benzen lub inne rozpuszczalniki może być przyczyną<sup>4</sup>.

W prawidłowych warunkach, komórki plazmatyczne stanowią mniej niż 1% komórek szpiku kostnym. W przypadku szpiczaka mnogiego, większość komórek szpiku kostnego to zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne (komórki szpiczakowe). Nadmiar komórek szpiczakowych w szpiku kostnym prowadzi do zwiększenia wytwarzania białek, które tłumią rozwój innych prawidłowych składników szpiku kostnego, w tym innych białych krwinek, krwinek czerwonych, płytek krwi (cząstki które pomagają tworzyć skrzep)<sup>4</sup>.

Zgromadzone zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne rozwijają się w guzy w obrębie kości. Komórki nowotworowe wydzielają też substancje, które powodują utratę masy kości, najczęściej kości miednicy, kręgosłupa, żeber i czaszki. Nierzadko guzy rozwijają się w obszarach innych niż kości, zazwyczaj w płucach, w wątrobie i nerkach<sup>4</sup>.

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

Bortezomib jest inhibitorem proteasomowym. Proteasom jest „maszyną” w komórce rozkładającą białka na mniejsze struktury tzw. polipeptydy i aminokwasy, gdy nie są one już potrzebne. Bortezomib może zabijać komórki nowotworowe, poprzez zakłócanie funkcji proteasomu. Bortezomib jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku powyżej 18 lat<sup>3</sup>.

U wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, średni czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wynosił 20,7 miesięcy. W porównaniu do pacjentów przyjmujących jedynie melfalan i prednizon, u których czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wyniósł 15,0 miesiąca<sup>3</sup>.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy byli wcześniej leczeni bortezomibem, czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wyniósł średnio 6,2 miesiąca, w porównaniu z 3,5 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących deksametazon<sup>3</sup>.

W badaniu, w którym porównywano bortezomib we wstrzyknięciach podskórnych z bortezomibem we wstrzyknięciach dożylnych, wykazano, że odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź częściową lub całkowitą na leczenie, był taki sam (42%) dla obydwu dróg podawania, tzn. we wstrzyknięciach dożylnych i we wstrzyknięciach podskórnych<sup>3</sup>.

Badania pokazały również korzyści ze stosowania bortezomibu w połączeniu z innymi lekami u pacjentów, którzy kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu komórek macierzystych. W jednym z badań porównujących leczenie bortezomibem z deksametazonem w standardowym połączeniu, u około 15 % pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem z deksametazonem w porównaniu z 6% pacjentów, którym podawano standardowe skojarzenia. W innym badaniu, u 49% pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem z talidomidem i deksametazonem w porównaniu z około 26% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i z 17% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie talidomidem i deksametazonem<sup>3</sup>.

Korzyści z łącznego podawania bortezomibu i deksametazonu widoczne były wśród pacjentów z nasilającymi się objawami choroby, u których wystąpił jej nawrót lub nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej jedno inne leczenie, około 70% pacjentów odpowiedziało na leczenie kombinacją bortezomibu i deksametazonu<sup>3</sup>.

### **VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia**

Nie przeprowadzono oceny klinicznej dotyczącej rozwoju innych pierwotnych nowotworów przy stosowaniu farmakoterapii kombinacją bortezomibu, deksametazonu i talidomidu. Ostrzeżenia te są zawarte w punkcie 4.4 proponowanej ChPL.

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

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Ciężkie choroby płuc (Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia)	Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia to termin stosowany do opisanego licznego różnych zaburzeń, które mają wpływ na śródmiąższową przestrzeń płuc, czyli tkanki i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych. Są to choroby płuc, które powodują, że ciało nie otrzymuje wystarczającej ilości tlenu. Rzadko, u mniej niż u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia, której objawy obejmują m.in. trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spłycenie oddechu lub zatrzymanie, świszczący	Bortezomibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi chorobami płuc.

	oddech	
Reakcje uczuleniowe (Ostra reakcja nadwrażliwości)	Rzadko, u mniej niż u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) może wystąpić. Objawy ciężkiej reakcji alergicznej obejmują m.in. : trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej, i (lub) uczucie zawrotów głowy/omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła co może powodować trudności w oddychaniu w przełykaniu i zapaść.	Bortezomib jest przeciwwskazany u osób, uczulonych na bortezomib lub którykolwiek z innych składników leku.
Uszkodzenie nerwów unerwiających pęcherz, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne (Neuropatia autonomiczna/wegetatywna)	Rzadko, u mniej niż u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib może rozwinąć się neuropatia autonomiczna, takie jak niedociśnienie zależne od pozycji ciała i hipotonia ortostatyczna, tj. niedociśnienie, nagły spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała co może prowadzić do omdlenia;	Zaleca się, aby pacjenci unikali pozycji stojącej, kiedy odczuwają spadek ciśnienia krwi.
Niewydolność serca	Niewydolność serca jest chorobą, w której serce nie pompuje krwi prawidłowo, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, zablokowania (zator) krwi w żyłach i płucach, a innych zmian, które mogą dodatkowo osłabić serce. Leczenie bortezomibem może powodować lub zaostrzyć zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca; objawy mogą obejmować ucisk w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, obrzęk kostek lub stóp lub	Pacjenci, u których są obecne czynniki ryzyka lub występuje choroba serca powinni być ściśle monitorowani.

	<p>zadyszkę. Niewydolność serca odnotowano (u 1 na 100 pacjentów) w trakcie leczenia bortezomibem.</p>	
<p>Uszkodzenie wątroby spowodowane przez lek, czynniki chemiczne lub inne czynniki (Hepatotoksyczność)</p>	<p>U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić hepatotoksyczność. Objawy różnią się w zależności od stopnia narażenia, a tym samym od stopnia uszkodzenia wątroby lub urazu. Umiarkowane uszkodzenie wątroby może powodować kilka objawów, lub mieć przebieg bezobjawowy, ciężkie uszkodzenie wątroby może prowadzić do niewydolności wątroby. Objawy zaburzenia czynności wątroby obejmują żółtaczkę oraz zmiany stężenia enzymów wątrobowych mierzonych w badaniu krwi.</p>	<p>Badania dotyczące czynności wątroby powinny być regularnie kontrolowane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p>
<p>Półpasiec (Zakażenia wirusem Herpes zoster)</p>	<p>Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> potocznie nazywane półpaścem, jest chorobą wirusową, charakteryzującą się występowaniem bolesnej wysypki pęcherzami na ograniczonej powierzchni ciała (lewej lub prawej), często w kształcie paska. U 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib może dojść do zakażenia półpaścem.</p>	<p>Wczesne objawy półpaśca powinny być monitorowane zarówno przez pacjentów jak i przez lekarzy.</p>
<p>Niski poziom neutrofilii, jednego z typów białych krwinek, które odpowiedzialne są za zwalczanie infekcji (Neutropenia oraz neutropenia i związane z nią zakażenia)</p>	<p>Bortezomib może powodować obniżenie liczby białych krwinek (odpowiedzialnych za zwalczanie infekcji). Częściej niż u 1 na 10 pacjentów może wystąpić zmniejszenie ilości białych krwinek. Jeśli ilość białych krwinek jest mała, występuje</p>	<p>Badania krwi powinny być wykonywane regularnie przed i podczas terapii bortezomibem. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma gorączkę lub uważa, że ma infekcję.</p>

	podwyższone ryzyko infekcji.	
Uszkodzenie nerwu wzrokowego [neuropatia wzrokowa, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do całkowitej utraty wzroku włącznie)]	Neuropatia wzrokowa odnosi się do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Głównym objawem jest utrata wzroku, zaburzenia widzenia ostrości kolorów chorym okiem oraz inne zaburzenia widzenia. U 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić neuropatia wzrokowa.	Zalecane jest, aby monitorować pacjentów pod kątem objawów zaburzeń widzenia.
Zapalenie zewnętrznej osłonki serca (Zapalenie osierdzia)	Osierdzie to cienka tkanka osłaniająca serce. U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić zapalenie osierdzia włącznie z płynem w osierdziu, tzn. za dużo cieczy wokół serca.	Bortezomib nie powinien być stosowany u pacjentów z zapaleniem osierdzia.
Uszkodzenia nerwów rąk i stóp [Neuropatia obwodowa (włącznie z porażeniem mięśni)]	Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) głównie sensorycznej. Objawy neuropatii obwodowej obejmują: nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp spowodowane uszkodzeniem nerwu lub uczucie osłabienia. Obserwowano także przypadki ciężkiej neuropatii obwodowej. Częstość występowania neuropatii obwodowej wzrasta na początku leczenia i osiąga szczyt w 5 cyklu.	Wczesne i regularne obserwowanie objawów terapii – neuropatii powinno być prowadzone pod kontrolą neurologiczną, u pacjentów przyjmujących bortezomib w połączeniu z talidomidem; należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia Pacjenci , u których występują nowe objawy lub którzy obserwują pogorszenie się objawów neuropatii obwodowej powinni zostać poddani ocenie neurologicznej.
Odwracalne zaburzenia mózgu [Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ( posteriori reversable encephalopathy syndrome- PRES)]	Zgłaszano przypadki wystąpienia odwracalnego zaburzenia mózgu tzw. PRES, u 1 na 100 leczonych pacjentów z bortezomibem. U pacjentów z PRES mogą wystąpić: drgawki, nadciśnienie, bóle głowy, uczucie zmęczenia, splątanie, ślepotą i inne zaburzenia	U pacjentów, u których stwierdzono PRES, bortezomib należy odstawić.

	<p>widzenia. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>, MRI).</p>	
<p>Wysokie ciśnienie krwi w tętnicach płuc (Nadciśnienie płucne)</p>	<p>Odnotowano rzadkie przypadki (u 1 na 1000 pacjentów) nadciśnienia płucnego u pacjentów przyjmujących bortezomib. Niektóre przypadki były śmiertelne. Objawy obejmują kaszel, zadyszkę, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu.</p>	<p>Pacjent powinien poinformować swojego lekarza/rzy, jeśli wystąpi u niego kaszel, zadyszka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym, bortezomib należy odstawić.</p>
<p>Zmniejszenie liczby płytek krwi oraz związane z tym krwawienia (Trombocytopenia i Trombocytopenia i związane z nią krwawienia)</p>	<p>U więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić zmniejszenie liczby płytek krwi. Jeśli ilość płytek jest bardzo niska, istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, dlatego może pojawić się skłonność do siniaków lub krwawień niebędących następstwem urazu np.: krwawienie z jelit, żołądka, ust i dziąseł lub krwotok w mózgu czy z wątroby;</p>	<p>Badania krwi powinny być wykonywane regularnie przed i podczas terapii bortezomibem. Jeżeli liczba płytek krwi jest bardzo niska, lekarz może zalecić przetoczenie płytek krwi lub zmiany dawki i / lub harmonogram przyjmowania bortezomibu.</p>
<p>Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych (Zespół rozpadu guza, tumor lysis syndrome- TLS)</p>	<p>Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki, mogą pojawić się powikłania w postaci TLS. U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić TLS, który jest spowodowany jest przez produkty rozpadu umierających komórek, które obejmują: wysokie stężenie potasu, wysokie stężenie fosforanów i niskie stężenie wapnia we krwi i w następstwie ostrą nefropatię</p>	<p>Pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza są to pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Lekarz powinien zalecić regularne monitorowanie krwi i moczu pod kątem którychkolwiek z objawów tego zespołu. Jeśli wystąpi TLS lekarz podejmie stosowne kroki, w celu leczenia.</p>

	moczanową oraz ostrą niewydolność nerek.	
--	--	--

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zespół Guillain-Barré	Zespół Guillain-Barré odnotowano u pacjentów leczonych bortezomibem <sup>1</sup> . Jednakże nie ma dostępnych danych dotyczących związku przyczynowo-skutkowego stosowania bortezomibu a i występowania zespołu Guillain-Barré.
Błędy medyczne/ błędy przy wydawaniu leku	<p><u>Podanie podskórne</u> Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowaniem do użycia. Bortezomib 3,5 mg może być podawane zarówno dożylnie (do żyły) jak i podskórne (pod skórę), podczas gdy bortezomib 1 mg może być podawany wyłącznie dożylnie. Bortezomibu nie wolno podawać do płynu mózgowo-rdzeniowego (dokanałowo).</p> <p><u>Błędy medyczne/ błędy przy wydawaniu leku związane z Schematem indukcji terapii</u> Jeśli pacjenci ze szpiczakiem mnogim nie byli wcześniej leczeni, należy podać bortezomib dożylnie razem z deksametazonem lub z deksametazonem i talidomidem, jako indukcję terapii, zanim zostaną poddani chemioterapii i przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Dwa schematy terapii skojarzonej z bortezomibem w indukcji terapii pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (bortezomib z deksametazonem oraz bortezomib z deksametazonem i talidomidem) różnią w czasem trwania leczenia i liczbą cykli. Dalsze instrukcje dotyczące przepisywania i podawania, włącznie z licznymi cyklami zawarte są w materiałach edukacyjnych.</p>
Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego)	Zgłaszano inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. encefalopatia) przy leczeniu bortezomibem.
Ciężkie zakażenie mózgu [Postępująca wieloogniskowa	PML jest rzadkim zakażeniem mózgu, spowodowanym wirusem Johna

leukoencefalopatia (progressive multifocal leukoencephalopathy -PML)]	Cunninghama (JC). Odnotowano bardzo rzadkie przypadki PML oraz śmierci u pacjentów leczonych bortezomibem. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Objawy mogą pojawiać się stopniowo i zazwyczaj ulegają szybkiemu pogorszeniu. Różnią się w zależności od zakażonej części mózgu. występuje utrata pamięci, zaburzenia myślenia, trudności z chodzeniem lub utrata widzenia. Mogą być to objawy ciężkiego zakażenia mózgu a lekarz może zalecić dalsze badania i obserwację. Pacjenci należy monitorować w regularnych odstępach pod kątem nowych lub pogorszenia się już występujących objawów neurologicznych lub wszystkich objawów wskazujących na PML. Jeżeli podejrzewa się, należy przerwać leczenie bortezomibem.
Zaburzenia rytmu serca (Komorowe zaburzenia rytmu serca)	Odnotowano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca [nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)] w badaniach klinicznych. Jednakże nie wiadomo czy nieprawidłowy zapis EKG ma związek ze stosowaniem bortezomibu. U 1 na 100 pacjentów może wystąpić zaburzenia rytmu serca.

### Brakujące informacje

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
Inne nowotwory pierwotne w terapii indukcyjnej z deksametazonem i talidomidem.	Nie ma dostępnych danych dotyczących rozwoju innych pierwotnych nowotworów, związanego ze stosowaniem bortezomibu z deksametazonem i talidomidem. Dodatkowo rozwój innych pierwotnych nowotworów jest istotnym zidentyfikowanym ryzykiem talidomidu.
Stosowanie u pacjentów z chorobami serca	Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów z chorobami serca. Jednakże odnotowano przypadki niewydolności serca podczas leczenia bortezomibem. Należy monitorować pacjentów, u których występuje choroba serca lub u których obecne są czynniki ryzyka jej wystąpienia.
Stosowanie u pacjentów ze stanem sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej Eastern	Stan sprawności pacjentów według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG) jest próbą



Cooperative Oncology Group-ECOG)> 2.	oszacowania ogólnego samopoczucia i sprawności w życiu codziennym pacjentów chorych na raka. Nie przeprowadzono badań bortezomibu u pacjentów ze stanem sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG)> 2.
--------------------------------------	--

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

Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia w zakresie przepisywania, wydawania, stosowania lub podawania bortezomibu, będą zawierać:

- Wytyczne opisujące przygotowywanie, dawkowanie i podawanie produktu
- Plakat opisujący przygotowywanie produktu
- Zasady dostosowywania dawki
- Diagram przedstawiający Schemat Indukcji Terapii

Opracowanie opisujące przygotowywanie, dawkowanie i podawanie produktu będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- bortezomib 3,5 mg można podawać zarówno dożylnie jak i podskórnie, podczas gdy produkt bortezomib 1 mg można podawać tylko dożylnie
- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu do podania dożylnego (IV) lub podskórnego (SC)
- zalecenia dawkowania i przykłady: jak wyliczyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość odtworzonego bortezomibu (zarówno do podania dożylnego i podskórnego) wymaganej dla różnych powierzchni ciała (odnośnik do Zasad zmiany dawki)
- metody podawania iv i sc, z informacją o konieczności zmiany miejsc wstrzyknięć podskórnych
- środki ostrożności przechowywania dla przygotowanego roztworu
- potencjalne ryzyko błędów podania, w tym przedawkowania, podania za małej dawki wraz z informacją, że przypadkowe podanie dooponowe skutkowało zgonem
- by zgłaszać każde zdarzenie niepożądane lub błąd w leczeniu występujące podczas podawania bortezomibu 3,5 mg

Plakat opisujący przygotowywanie produktu będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu bortezomib 3,5 mg do podania dożylnego lub podskórnego
- konieczność posługiwania się produktem w warunkach sterylnych
- środki ostrożności przechowywania dla przygotowanego roztworu
- porady jak zmniejszyć ryzyko przypadkowej zamiany przygotowanych strzykawkę do podania iv i sc
- że bortezomib podaje się tylko we wstrzyknięciach iv lub sc; nie dopuszcza się żadnej innej drogi podania
- że bortezomib 1 mg podaje się tylko we wstrzyknięciach dożylnych
- by zgłaszać każde zdarzenie niepożądane lub błąd w leczeniu występujące podczas podawania bortezomib 3,5 mg.

Zasady zmiany dawki powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- narzędzie do wyliczania dawki, które umożliwi przepisującemu lekarzowi podanie wzrostu i wagi pacjenta w celu wyliczenia powierzchni ciała (BSA) i następnie określenia właściwej dawki bortezomibu.
- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu do podania dożylnego (iv) lub podskórnego (sc).
- zalecenia dawkowania i przykłady: jak wyliczyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość odtworzonego bortezomibu (zarówno do podania iv i sc) wymaganej dla różnych powierzchni ciała.

Diagram przedstawiający Schemat Indukcji Terapii powinien zawierać

- zalecenia dotyczące przepisywania i podawania, z uwzględnieniem długości i liczby cykli, w celu zmniejszenia ryzyka ewentualnych błędów medycznych i błędów związanych z wydawaniem leku, wynikających z dwóch różnych schematów stosowania bortezomibu w terapii skojarzonej w Schemacie Indukcji Terapii.
- aby przypomnieć, że pacjenci przyjmujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem, powinni należeć do „Programu Zapobiegania Cięży Thalidomide”. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz charakterystyka produktu leczniczego talidomidu.

#### **VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych**

Nie dotyczy.