

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Substancja aktywna (INN lub nazwa zwyczajowa):	Bortezomib
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe kod ATC:L01XX32
Podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawca:	NL/H/3175/001-002/DC: AlvogenIPCo S.à.r.l.
Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy Plan Zarządzania Ryzykiem:	Jeden produkt (dwie moce)
Dotyczy produktu (nazwa handlowa):	Vortemyl 1/3,5 mg; proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

Data zamknięcia gromadzenia danych do niniejszego PZR	27.09.2014	Numer wersji	RMP.NUS.35186(2.0).3175.01
Data ostatecznego zatwierdzenia	11.12.2014		

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Spis treści

CZEŚĆ I: Ogólne dane o produkcie leczniczym

CZEŚĆ II: Moduł SVIII- Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu

CZEŚĆ III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

CZEŚĆ IV: Plan prowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia

CZEŚĆ V: Metody ograniczania ryzyka

V.3 Tabela podsumowująca metody ograniczania ryzyka

CZEŚĆ VI: Podsumowanie działań w planie zarządzania ryzykiem według produktu

VI.1 Elementy do tabel podsumowujących w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR)

VI.1.1 Tabela podsumowująca informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

VI.1.2 Tabela trwających i planowanych dodatkowych badań/działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (jeśli dotyczy)

VI.1.3 Podsumowanie planu rozwoju oceny skuteczności po wydaniu pozwolenia (jeśli dotyczy)

VI.1.4 Tabela podsumowująca metody ograniczania ryzyka

VI.2 Elementy podsumowania dostępnego publicznie

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań ograniczających ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (jeśli dotyczy)

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

CZEŚĆ VII: Załączniki do PZR

Piśmiennictwo

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

CZĘŚĆ I: Ogólne dane o produkcji leczniczym

Część	Moduł/załącznik	Data ostatniej aktualizacji do zgłoszenia (data zatwierdzenia)	Numer wersji ostatniego zgłoszonego PZR/lub Nie Dotyczy
Część II Specyfikacja bezpieczeństwa	SV Doświadczenia/dane zebrane po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego		
	SVIII Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu	11.12.2014	
Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii		11.12.2014	
Część IV Plan prowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia			
Część V Metody ograniczania ryzyka		11.12.2014	
Część VI Podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem		11.12.2014	
Część VII Załączniki	ZAŁĄCZNIK 2 Obecna lub proponowana wersja ChPL/UDP	11.12.2014	
	ZAŁĄCZNIK 3 Status obecności na rynku międzynarodowym według kraju	11.12.2014	
	ZAŁĄCZNIK 7 Formularze obserwacji swoistych zdarzeń niepożądanych	11.12.2014	

Osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu

AscanioMaia

Podpis osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu:

Osoba do kontaktu w sprawie niniejszego PZR:

Jingjun Cheng

Adres poczty elektronicznej lub numer telefonu osoby do kontaktu

drug.safety@synthon.com

Przegląd wersji:

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Numer wersji ostatniego zatwierdzonego PZR:

Numer wersji	Nie dotyczy
Zatwierdzone w	Nie dotyczy

Obecne wersje PZR w trakcie oceny

Numer wersji PZR	Zgłoszony dnia	Zgłoszony w
Nie dotyczy		

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Utworzona nazwa na terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EEA)	Vortemyl 1/3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Procedura autoryzacji	Procedura zdecentralizowana
Zwięzły opis produktu zawierający: * klasę chemiczną * podsumowanie mechanizmu działania * ważne informacje dotyczące jego składu (np. pochodzenie substancji aktywnej leków biologicznych, istotne adjuwanty lub pozostałości w przypadku szczepionek);	<u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe kod ATC:L01XX32 <u>Mechanizm działania:</u> Bortezomib jest inhibitorem proteasomu, który przerywa różne szlaki sygnałowe komórki, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego, apoptozy i zahamowania angiogenezy. Podstawową aktywnością bortezomibu jest hamowanie czynnika jądrowego kappa B (<i>NF-κB</i>), przerywając mechanizmy przeżycia komórki, wzrostu guza oraz angiogenezy zależne od NF-κB. <u>Ważne informacje dotyczące składu:</u> Nie dotyczy:
Wskazania na terenie EEA	
Obecne (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy:
Proponowane (jeśli dotyczy)	- Bortezomib w monoterapii lub terapii skojarzonej z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden typ leczenia, oraz u których wykonano już lub którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych - Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. - Bortezomib w skojarzeniu deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem jest wskazany w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.
Dawkowanie i sposób podawania na terenie EEA	
Obecne (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Proponowane (jeśli dotyczy)	Leczenie musi być rozpoczynane i stosowane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib musi być zrekonstruowany przez wykwalifikowany personel medyczny. <u>Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia)</u> <i>Monoterapia</i> Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m ² powierzchni ciała (pc.), dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia bortezomibem. Ponadto, zaleca się by pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, ale nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. <i>Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii</i> Leczenie bortezomibem należy przerwać bezpośrednio po stwierdzeniu jakiegokolwiek toksycznego działania hematologicznego 3. stopnia lub bezpośrednio po stwierdzeniu jakiegokolwiek toksycznego działania na układ

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4). Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce pomniejszonej o 25% względem dawki wyjściowej (dawka 1,3 mg/m²pc. zmniejszona do 1,0 mg/m²pc.; dawka 1,0 mg/m²pc. zmniejszona do 0,7 mg/m²pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub wystąpią ponownie po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zaprzestanie leczenia bortezomibem, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem związanym z dalszym stosowaniem leku.</p> <p><i>Ból neuropatyczny i/lub obwodowa neuropatia</i></p> <p>W tabeli 1 (patrz punkt 4.4) przedstawiono wytyczne leczenia pacjentów, u których stwierdzi się występowanie bólu neuropatycznego i/lub neuropatii obwodowej związanych z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po starannej ocenie stosunku ryzyka do korzyści wynikających z leczenia.</p> <p><u>Tabela 1: Zalecane* modyfikacje dawki u pacjentów z neuropatią związaną ze stosowaniem bortezomibu</u></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Stopień neuropatii</th> <th>Modyfikacja dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stopień 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów głębokich ze ścięgien lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji</td> <td>Brak</td> </tr> <tr> <td>Stopień 1. z towarzyszącym bólem lub stopień 2. (umiarkowane objawy ograniczające złożone czynności życia codziennego (<i>ang. InstrumentalActivities of DailyLiving ADL**</i>))</td> <td>Zmniejszenie dawki bortezomibu do 1,0 mg/m² lub Zmiana schematu dawkowania bortezomibu na 1,3 mg/m²/1 x tydzień</td> </tr> <tr> <td>Stopień 2. z towarzyszącym bólem lub stopień 3. (ciężkie objawy ograniczające czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (<i>ang. selfcare ADL***</i>))</td> <td>Wstrzymanie leczenia bortezomibem do czasu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności należy ponownie podjąć leczenie produktem [wstawić nazwę] w dawce zmniejszonej do 0,7 mg/m²/1 x tydzień</td> </tr> <tr> <td>Stopień 4. (objawy zagrażające życiu, wskazana natychmiastowa interwencja i/lub ciężka neuropatia autonomiczna)</td> <td>Przerwanie leczenia bortezomibem</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE v 4.0.</p> <p>** <i>Złożone czynności życia codziennego</i> to np.: przygotowywanie posiłków, zakup artykułów spożywczych i odzieży, korzystanie z telefonu, gospodarowanie pieniędzmi itp.</p> <p>*** <i>Czynności życia codziennego w zakresie samoopieki</i> to np.: kąpiel, ubieranie i rozbieranie się, samodzielne spożywanie posiłków, korzystanie z toalety, przyjmowanie leków, stan nieobłożny.</p> <p><i>Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną</i> Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m²pc., dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.</p>	Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania	Stopień 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów głębokich ze ścięgien lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak	Stopień 1. z towarzyszącym bólem lub stopień 2. (umiarkowane objawy ograniczające złożone czynności życia codziennego (<i>ang. InstrumentalActivities of DailyLiving ADL**</i>))	Zmniejszenie dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² lub Zmiana schematu dawkowania bortezomibu na 1,3 mg/m ² /1 x tydzień	Stopień 2. z towarzyszącym bólem lub stopień 3. (ciężkie objawy ograniczające czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (<i>ang. selfcare ADL***</i>))	Wstrzymanie leczenia bortezomibem do czasu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności należy ponownie podjąć leczenie produktem [wstawić nazwę] w dawce zmniejszonej do 0,7 mg/m ² /1 x tydzień	Stopień 4. (objawy zagrażające życiu, wskazana natychmiastowa interwencja i/lub ciężka neuropatia autonomiczna)	Przerwanie leczenia bortezomibem
Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania										
Stopień 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów głębokich ze ścięgien lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak										
Stopień 1. z towarzyszącym bólem lub stopień 2. (umiarkowane objawy ograniczające złożone czynności życia codziennego (<i>ang. InstrumentalActivities of DailyLiving ADL**</i>))	Zmniejszenie dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² lub Zmiana schematu dawkowania bortezomibu na 1,3 mg/m ² /1 x tydzień										
Stopień 2. z towarzyszącym bólem lub stopień 3. (ciężkie objawy ograniczające czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (<i>ang. selfcare ADL***</i>))	Wstrzymanie leczenia bortezomibem do czasu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności należy ponownie podjąć leczenie produktem [wstawić nazwę] w dawce zmniejszonej do 0,7 mg/m ² /1 x tydzień										
Stopień 4. (objawy zagrażające życiu, wskazana natychmiastowa interwencja i/lub ciężka neuropatia autonomiczna)	Przerwanie leczenia bortezomibem										

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m²pc. w dniu 4. cyklu leczenia bortezomibem po wstrzyknięciu bortezomibu, w postaci wlewu dożylnego trwającego 1 godzinę.</p> <p>W razie barku progresji choroby i tolerancji leczenia, można zastosować do 8 cykli terapii skojarzonej. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź całkowitą mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to wymagałoby leczenia dłuższego niż 8 cykli. Pacjenci, u których stężenia paraproteiny nadal zmniejszają się po 8 cyklach, mogą również kontynuować leczenie tak długo, jak odpowiadają na leczenie i jest ono tolerowane. Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny można znaleźć w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p><i>Terapia skojarzona z deksametazonem</i></p> <p>Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m²pc., dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.</p> <p>Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia bortezomibem.</p> <p>Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach takiej terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.</p> <p>Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><i>Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim</i></p> <p>Przy dostosowywaniu dawki bortezomibu stosowanego w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi punkcie powyżej.</p> <p><u>Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</u></p> <p><i>Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem</i></p> <p>Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 3,5 mg jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Sześciotygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9. bortezomib podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. Pierwszego tygodnia w każdym cyklu leczenia bortezomibem. Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.</p> <p><i>Tabela 2. Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem</i></p>
--	---

Bortezomib podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4.)

Tydzień	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dzień – -- Dzień 1 4	Dzień Dzień 8 11	Przerwa w stosowaniu	Dzień Dzień 22 25	Dzień Dzień 29 32	Przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień Dzień Dzień Dzień 1 2 3 4		Przerwa w stosowaniu			Przerwa w stosowaniu

Bortezomib podawany dwa razy w tygodniu (cykle 5-9.)

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Tydzień	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dzień 1	Dzień 8	Przerwa w stosowaniu	Dzień 22 --	Dzień 29	Przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	--	Przerwa w stosowaniu

B – bortezomib, M- melfalan, P- prednizon

	<p><i>Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórnego rozpoczęcia terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem</i></p> <p>Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia: * Liczba płytek krwi powinna wynosić $>70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $> 1,0 \times 10^9/l$; * Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy.</p> <p><i>Tabela 3. Modyfikacja dawkowania podczas kolejnych cykli terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem</i></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>Modyfikacja lub opóźnienie dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużony czas trwania neutropenii stopnia 4., małopłytkowości lub małopłytkowości, której towarzyszyło krwawienie </td> <td>W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologii krwi wynosi $<30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $<0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) </td> <td>Należy wstrzymać leczenie bortezomibem</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie pominiętych (> 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub > 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu) </td> <td>Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom: (z 1,3 mg/m²pc. do 1 mg/m²pc. lub z 1 mg/m²pc. na 0,7 mg/m²pc.)</td> </tr> <tr> <td> <i>Stopień toksyczności niehematologicznej</i> ≥ 3 </td> <td>Terapię bortezomibem należy przerwać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie można ponownie włączyć bortezomib w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m²pc. do 1 mg/m²pc. lub z 1 mg/m²pc. na 0,7 mg/m²pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych lub związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1.</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnienie dawkowania	<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużony czas trwania neutropenii stopnia 4., małopłytkowości lub małopłytkowości, której towarzyszyło krwawienie 	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%	<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologii krwi wynosi $<30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $<0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) 	Należy wstrzymać leczenie bortezomibem	<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie pominiętych (> 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub > 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu) 	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom: (z 1,3 mg/m ² pc. do 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.)	<i>Stopień toksyczności niehematologicznej</i> ≥ 3	Terapię bortezomibem należy przerwać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie można ponownie włączyć bortezomib w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. do 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych lub związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1.
Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnienie dawkowania										
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużony czas trwania neutropenii stopnia 4., małopłytkowości lub małopłytkowości, której towarzyszyło krwawienie 	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%										
<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologii krwi wynosi $<30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $<0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) 	Należy wstrzymać leczenie bortezomibem										
<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie pominiętych (> 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub > 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu) 	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom: (z 1,3 mg/m ² pc. do 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.)										
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej</i> ≥ 3	Terapię bortezomibem należy przerwać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie można ponownie włączyć bortezomib w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. do 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych lub związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1.										

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>Dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, znajdują się w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (terapia indukcyjna).</u> <i>Terapia skojarzona z deksametazonem</i> Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m²pc., dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11 cyklu leczenia bortezomibem. Podaje się cztery cykle leczenia bortezomibem.</p> <p><i>Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem</i> Bortezomib, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m²pc., dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11 cyklu leczenia bortezomibem. Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1 – 14 i jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15–28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2 (patrz Tabela 4). Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle.</p> <p><i>Tabela 4. Dawkowanie terapii skojarzonej bortezomibem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</i></p>
--	--

B + Dx	Cykle 1 - 4				
	Tydzień	1	2	3	
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	Dzień 1,4	Dzień 8,11	Przerwa w leczeniu	
	Dx 40 mg	Dzień 1,2,3,4	Dzień 8,9,10,11	-	
B + Dx + T	Cykl 1				
	Tydzień	1	2	3	4
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	Dzień 1,4	Dzień 8,11	Przerwa w leczeniu	Przerwa w leczeniu
	T 50 mg	Codziennie	Codziennie		
	<u>T 100 mg^a</u>			Codziennie	Codziennie
	Dx 40 mg	Dzień 1,2,3,4	Dzień 8,9,10,11	-	-
	Cykle 2 -4				
	<u>B (1,3 mg/m²)</u>	Dzień 1,4	Dzień 8,11	Przerwa w leczeniu	Przerwa w leczeniu
	<u>T 200 mg^a</u>	Codziennie	Codziennie	Codziennie	Codziennie
	Dx 40 mg	Dzień 1,2,3,4	Dzień 8,9,10,11		

B- bortezomib, Dx- deksametazon, T- talidomid

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>^a Dawkę talidomidu zwiększa się do 100 mg od tygodnia 3 Cyklu 1. tylko jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana, a następnie do 200 mg począwszy od cyklu 2, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.</p> <p>^b Pacjentom osiagającym co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach można wydłużyć leczenie do 6 cykli.</p>																		
	<p><i>Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia</i> W razie potrzeby dostosowania dawki bortezomibu z powodu neuropatii należy postępować zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Tabeli 1. Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Nie można zatem wydać zaleceń dawkowania dla tej grupy pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać dawkę zalecaną. Leczenie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bortezomib należy zacząć podczas pierwszego cyklu terapii od zmniejszonej dawki 0,7 mg/m²pc./wstrzyknięcie. Następnie, w zależności od tolerancji leku, należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m²pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m²pc. (Patrz Tabela 5 i punkty 4.4 i 5.2).</p> <p><i>Tabela 5. Zalecone dostosowanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Nasilenie zaburzeń czynności wątroby*</th> <th style="text-align: center;">Stężenie bilirubiny</th> <th style="text-align: center;">Aktywność AspAT</th> <th style="text-align: center;">Dostosowanie dawki początkowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">Łagodne</td> <td style="text-align: center;">< 1,0 x GGN</td> <td style="text-align: center;">> GGN</td> <td style="text-align: center;">Brak</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">> 1,0x – 1,5x GGN</td> <td style="text-align: center;">jakakolwiek</td> <td style="text-align: center;">brak</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Umiarkowane</td> <td style="text-align: center;">> 1,5x – 3x GGN</td> <td style="text-align: center;">jakakolwiek</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m²pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m²pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m²pc.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ciężkie</td> <td style="text-align: center;">> 3x GGN</td> <td style="text-align: center;">jakakolwiek</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skróty: AspAT – stężenie aminotransferazy asparaginowej w osoczu, GGN – górna granica normy</p> <p>* w oparciu o klasyfikacje zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (łagodne, umiarkowane, ciężkie).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m²pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²pc.), z ciężkimi zaburzeniami</p>	Nasilenie zaburzeń czynności wątroby*	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej	Łagodne	< 1,0 x GGN	> GGN	Brak	> 1,0x – 1,5x GGN	jakakolwiek	brak	Umiarkowane	> 1,5x – 3x GGN	jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.	Ciężkie	> 3x GGN	jakakolwiek
Nasilenie zaburzeń czynności wątroby*	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej																
Łagodne	< 1,0 x GGN	> GGN	Brak																
	> 1,0x – 1,5x GGN	jakakolwiek	brak																
Umiarkowane	> 1,5x – 3x GGN	jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.																
Ciężkie	> 3x GGN	jakakolwiek																	

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<p>czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, lek ten powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bortezomibu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak dostępnych danych.</p> <p><i>Sposób podawania</i> Vortemyl 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych.</p> <p>Vortemyl 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.</p> <p>Vortemyl nie powinien być podawany żadną inną drogą. Podanie dooponowe prowadziło do zgonu.</p> <p><i>Wstrzyknięcie dożylne</i> Vortemyl 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych. Vortemyl 1 3,5 mg po rekonstytucji jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie) trwającym od 3 do 5 sekund do żył obwodowych lub przez cewnik centralny. Po podaniu leku wklucie należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Pomiędzy podaniem kolejnych dawek Vortemyl powinny upłynąćco najmniej 72 godziny.</p> <p><i>Wstrzyknięcie podskórne</i> Vortemyl 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się pod skórę uda (prawego lub lewego) lub brzucha (po stronie prawej lub lewej). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, kierując igłą pod kątem od 45° do 90°względem skóry. Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć. Jeśli po wstrzyknięciu podskórnym Vortemyl wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia zaleca się zastosowanie roztworu Vortemyl o mniejszym stężeniu (rekonstytucja Vortemyl 3,5 mg do stężenia 1 mg/ml, zamiast 2,5 mg/ml) do wstrzyknięć podskórnych lub zmianę sposobu podawania na dożylny.</p>
Postaci farmaceutyczne i dawki	
Obecne (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Bortezomib 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych. Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Bortezomib nie powinien być podawany żadną inną drogą. Podanie dooponowe prowadziło do zgonu.

Kraj i data pierwszej rejestracji na świecie	Chile	26.12.2012
Kraj i data pierwszego wprowadzenia do obrotu na świecie	Iran	luty 2014
Kraj i data pierwszej rejestracji na terenie EEA	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czy produkt jest przedmiotem dodatkowego monitorowania w UE?	Tak	Nie X

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

CZĘŚĆ II: Moduł SVIII- Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu

Tabela 1. Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania dla wnioskowanego produktu Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione *kursywą* odpowiadają preferowanym terminom według słownika MedDRA.

Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Ostra rozlana śródmiąższowa choroba płuc
	Ostra reakcja nadwrażliwości
	<i>Neuropatia autonomiczna</i>
	<i>Niewydolność serca</i>
	<i>Hepatotoksyczność</i>
	Półpasiec
	<i>Neutropenia</i> i neutropenia z towarzyszącym zakażeniem
	<i>Neuropatia nerwu wzrokowego</i> oraz różnego stopnia upośledzenie wzroku (aż do ślepoty)
	Choroba osierdzia
	Neuropatia obwodowa (łącznie z porażeniem)
	<i>Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii</i>
	<i>Nadciśnienie płucne</i>
	<i>Małopłytkowość</i> i małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem
<i>Zespół rozpadu guza</i>	
Istotne potencjalne ryzyko	<i>Zespół Guillain-Barré</i>
	Błędne podanie/błędne wydanie leku
	Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego
	<i>Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia</i>
	Komorowe zaburzenia rytmu
Brakujące informacje	Inny nowotwór pierwotny podczas leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem
	Zastosowanie u pacjentów z chorobami serca
	Zastosowanie u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)>2

CZĘŚĆ III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Synthon B.V. opracował skuteczny system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pozwalający gromadzić, identyfikować i oceniać indywidualne raporty dotyczące bezpieczeństwa poszczególnych przypadków, uzyskane na podstawie spontanicznych systemów raportowania, zidentyfikowane na podstawie analizy literatury światowej lub uzyskane od właściwych urzędów. Skumulowane informacje dotyczące bezpieczeństwa są regularnie poddawane przeglądowi w procesie wykrywania sygnału.

Osobom zawodowo związanym z ochroną zdrowia zostaną dostarczone proponowane ukierunkowane kwestionariusze (patrz załącznik 7) dotyczące następujących kwestii bezpieczeństwa.

*Błędne podanie/błędne wydanie leku

* Neuropatia nerwu wzrokowego i inne stopnie upośledzenia wzroku (do ślepoty)

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

- * Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego
- * Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia
- * Inne nowotwory pierwotne z terapia indukcyjną obejmującą deksametazon i talidomid

CZEŚĆ IV: Plan prowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia

Wnioskodawca nie zaproponował badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia.

CZEŚĆ V: Metody ograniczania ryzyka

Wszystkie znane i zidentyfikowane czynniki ryzyka, jak i informacje dotyczące interakcji i informacje brakujące są dostatecznie opisane w odpowiednich sekcjach ChPL, co wskazano w tabeli 2. Dane dotyczące bezpieczeństwa z dodatkowymi metodami ograniczającymi ryzyko zostały również wymienione w tabeli 2.

V.3 Tabela podsumowująca metody ograniczania ryzyka

Tabela 2. Tabela podsumowująca metody ograniczania ryzyka dla wnioskowanego produktu Bortezomib proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione *kursywą* odpowiadają preferowanym terminom według słownika MedDRA.

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania	Rutynowe metody minimalizacji ryzyka	Dodatkowe metody minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Ostra rozlana śródmiąższowa choroba płuc	Punkt 4.3, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Ostra reakcja nadwrażliwości	Punkt 4.3 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neuropatia autonomiczna</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Niewydolność serca</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Hepatotoksyczność</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Półpasiec	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neutropenia</i> i neutropenia z towarzyszącym zakażeniem	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neuropatia nerwu wzrokowego</i> oraz różnego stopnia upośledzenie wzroku (aż do ślepoty)	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Choroba osierdzia</i>	Punkt 4.3 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neuropatia obwodowa</i> (łącznie z porażeniem)	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Nadciśnienie płucne</i>	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

<i>Małopłytkowość</i> i małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Zespół rozpadu guza</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Istotne potencjalne ryzyko		
<i>Zespół Guillain-Barré</i>	Brak	Nie zaproponowano
Błędne podanie/błędne wydanie leku	Punkt 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 i 6.6 proponowanego ChPLu	Materiały edukacyjne*
Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia</i>	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Komorowe zaburzenia rytmu	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Istotne potencjalne ryzyko		
Inne nowotwory pierwotne podczas leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Zastosowanie u pacjentów z chorobami serca	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Zastosowanie u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2	Brak	Nie zaproponowano

* Materiały edukacyjne zostaną dostarczone podczas fazy krajowej procedur.

CZĘŚĆ VI: Podsumowanie działań w planie zarządzania ryzykiem według produktu

VI.1 Elementy do tabel podsumowujących w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR)

VI.1.1 Tabela podsumowująca informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Ostra rozlana śródmiąższowa choroba płuc
	Ostra reakcja nadwrażliwości
	<i>Neuropatia autonomiczna</i>
	<i>Niewydolność serca</i>
	<i>Hepatotoksyczność</i>
	Półpasiec
	<i>Neutropenia</i> i neutropenia z towarzyszącym zakażeniem

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<i>Neuropatia nerwu wzrokowego</i> oraz różnego stopnia upośledzenie wzroku (aż do ślepoty)
	Choroba osierdzia
	Neuropatia obwodowa (łącznie z porażeniem)
	<i>Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii</i>
	<i>Nadciśnienie płucne</i>
	<i>Małopłytkowość</i> i małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem
	<i>Zespół rozpadu guza</i>
Istotne potencjalne ryzyko	<i>Zespół Guillain-Barré</i>
	Błędne podanie/błędne wydanie leku
	Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego
	<i>Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia</i>
	Komorowe zaburzenia rytmu
Brakujące informacje	Inny nowotwór pierwotny podczas leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem
	Zastosowanie u pacjentów z chorobami serca
	Zastosowanie u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali EasternCooperativeOncologyGroup (ECOG)>2

VI.1.2 Tabela trwających i planowanych dodatkowych badań/działan dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

VI.1.3 Podsumowanie planu rozwoju oceny skuteczności po wydaniu pozwolenia (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

VI.1.4 Tabela podsumowująca metody minimalizacji ryzyka

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania	Rutynowe metody minimalizacji ryzyka	Dodatkowe metody minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Ostra rozlana śródmiąższowa choroba płuc	Punkt 4.3, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Ostra reakcja nadwrażliwości	Punkt 4.3 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neuropatia autonomiczna</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Niewydolność serca</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Hepatotoksyczność</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Półpasiec	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neutropenia</i> i neutropenia z towarzyszącym zakażeniem	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Neuropatia</i> nerwu wzrokowego oraz różnego stopnia upośledzenie wzroku (aż do ślepoty)	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Choroba osierdzia</i>	Punkt 4.3 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Neuropatia obwodowa (łącznie z porażeniem)	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Nadciśnienie płucne</i>	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Małopłytkowość</i> i małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem	Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Zespół rozpadu guza</i>	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Istotne potencjalne ryzyko		
<i>Zespół Guillain-Barré</i>	Brak	Nie zaproponowano
Błędne podanie/błędne wydanie leku	Punkt 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 i 6.6 proponowanego ChPLu	Materiały edukacyjne*
Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Punkt 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
<i>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</i>	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Komorowe zaburzenia rytmu	Punkt 4.4 i 4.8 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Istotne potencjalne ryzyko		
Inne nowotwory pierwotne podczas leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Zastosowanie u pacjentów z chorobami serca	Punkt 4.4 proponowanego ChPLu	Nie zaproponowano
Zastosowanie u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2	Brak	Nie zaproponowano

* Materiały edukacyjne zostaną dostarczone podczas fazy krajowej procedur.

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Vortemyl przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem komórek plazmatycznych (rodzaju białych krwinek), w przebiegu której dochodzi do niekontrolowanego zwiększenia ich liczby w szpiku kostnym, a czasami również w innych częściach ciała. Średni wiek chorych na szpiczaka mnogiego wynosi 65 lat. Choć przyczyna choroby nie jest znana, zwiększoną częstość występowania szpiczaka mnogiego u bliskich krewnych wskazuje na możliwość dziedzicznego charakteru choroby. Wśród możliwych przyczyn wymienia się narażenie na promieniowanie, podobnie jak narażenie na benzen i inne rozpuszczalniki⁴.

W warunkach prawidłowych komórki plazmatyczne stanowią nie więcej niż 1% komórek szpiku kostnego. W przebiegu szpiczaka, większość elementów szpiku kostnego stanowią zazwyczaj nowotworowe komórki plazmatyczne. Nadmiar tych komórek nowotworowych w szpiku kostnym prowadzi do zwiększonej produkcji białek hamujących rozwój innych prawidłowych składników szpiku kostnego, w tym innych krwinek białych, czerwonych i płytek krwi (podobnych do komórek cząsteczek biorących udział w krzepnięciu krwi)⁴.

Skupiska nowotworowych komórek plazmatycznych tworzą guzy w obrębie kości. Komórki te wydzielają również substancje powodujące rozkład kości, najczęściej kości miednicy, kręgosłupa, żeber i czaszki. Rzadko dochodzi do rozwoju tych guzów w obszarach innych niż kość, a w szczególności w płucach, wątrobie oraz nerkach⁴.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Bortezomib należy do grupy inhibitorów proteasomów. Proteasomy są wewnątrzkomórkowymi "maszynami" degradacji białek, które posiadają zdolność rozkładu białek na mniejsze fragmenty zwane polipeptydami i aminokwasami. Zaburzając czynność proteasomu, bortezomib może doprowadzić do śmierci komórek nowotworowych. Bortezomib jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów powyżej 18 roku życia³.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy nie byli wcześniej leczeni, żyli przez średnio 20,7 miesięcy bez pogorszenia przebiegu choroby, gdy otrzymali bortezomib razem z melfalanem i prednizonem. Gdy pacjenci otrzymywali jedynie melfalan i prednizon okres ten wynosił średnio 15,0 miesięcy³.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy byli już wcześniej poddani leczeniu, żyli przez średnio 6,2 miesięcy bez pogorszenia przebiegu choroby, gdy otrzymali bortezomib. Gdy pacjenci otrzymywali jedynie deksametazon okres ten wynosił średnio 3,5 miesiąca³.

Badanie porównujące skuteczność bortezomibu podawanego podskórnie i bortezomibu podawanego dożylnie wykazało identyczny odsetek pacjentów (42%), u których stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie, bez względu na drogę podania³.

Badania wykazały również korzyść z podawania schematów leczenia skojarzonego zawierających bortezomib u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. W jednym z tych badań porównujących bortezomib plus deksametazon ze standardowymi połączeniami innych leków przeciwnowotworowych odpowiedź uzyskano u około 15% pacjentów otrzymujących bortezomib plus deksametazon, w porównaniu do 6% w drugiej grupie. W innym badaniu połączenie bortezomibu z talidomidem i deksametazonem pozwoliło uzyskać odpowiedź u 49% pacjentów, natomiast w przypadku połączenia bortezomibu innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz samych talidomidu i deksametazonu odsetek ten wyniósł odpowiednio około 26% oraz 17%³.

Wykazano również, że połączenie bortezomibu z deksametazonem było korzystne u pacjentów z pogarszającym się przebiegiem choroby, która nawróciła lub stwierdzono brak odpowiedzi na co najmniej jeden inny sposób leczenia. Schemat ten pozwolił uzyskać odpowiedź na leczenie u 70% pacjentów³.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie przeprowadzono formalnej oceny farmakologii klinicznej, ani badań dotyczących określenia dawki bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z innymi nowotworami pierwotnymi. Ostrzeżenia są wymienione w sekcji 4.4 proponowanej ChPL.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Ciężkie problemy płucne</p> <p>(Ostre rozlane naciekowe choroby płuc)</p>	<p>Ostra rozlana naciekowa choroba płuc jest terminem opisującym różne zaburzenia dotyczące przestrzeni śródmiąższowej płuc, tj. tkanek i przestrzeni wokół pęcherzyków płucnych. Zaburzenia te obejmują płuca, a więc upośledzają zdolność organizmu do przyjęcia dostatecznej ilości tlenu. Do ostrej rozlanej naciekowej choroby płuc może dojść nawet u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Wśród objawów wymienia się problemy z oddychaniem, duszność, duszność spoczynkową, płytki oddech, oddychanie z trudnością lub zatrzymania oddechu, świsty</p>	<p>Nie należy podawać bortezomibu pacjentom z ciężkimi chorobami płuc.</p>
<p>Reakcje alergiczne</p> <p>(Ostra reakcja nadwrażliwości)</p>	<p>Odczyn alergiczny może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Może mieć postać poważnej reakcji alergicznej (wstrząs anafilaktyczny). Do objawów ciężkich reakcji alergicznych zalicza się problemy z oddychaniem, ból lub ucisk w klatce piersiowej, i/lub zawroty głowy/omdlenia, silny świąd skóry lub wystąpienie grudek na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka i/lub gardła, co może sprawiać problemy podczas przełykania oraz zapaść</p>	<p>Nie wolno podawać bortezomibu pacjentom uczulonym na bortezomib lub jakiegokolwiek składnik preparatu.</p>
<p>Uszkodzenie nerwów kontrolujących narządy, takie jak pęcherz moczowy, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne</p> <p>(Neuropatia autonomiczna)</p>	<p>Neuropatia autonomiczna może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Do objawów zalicza się hipotonię ortostatyczną, tj. niskie ciśnienie tętnicze, nagłe spadki ciśnienia tętniczego po wstaniu co może prowadzić do omdleń.</p>	<p>Zaleca się, aby podczas spadków ciśnienia tętniczego pacjent unikał pozycji stojącej.</p>
<p>Niewydolność serca</p>	<p>Niewydolność serca jest zaburzeniem pracy serca polegającym na niedostatecznej funkcji serca jako pompy, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, jej zastojów w żyłach i płucach oraz innych zmianach, które mogą dodatkowo osłabiać serce. Leczenie bortezomibem może stanowić przyczynę lub nasilić już istniejące zaburzenia rytmu i niewydolność serca. Do objawów zalicza się ucisk i ból w klatce piersiowej, uczucie kołatania serca, obrzęk stóp i kostek, duszność. Zgłaszano przypadki niewydolności krążenia (maksymalnie 1</p>	<p>Należy ściśle monitorować pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju choroby serca lub z już rozpoznaną chorobą serca.</p>

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	na 100 pacjentów) podczas leczenia bortezomibem.	
Uszkodzenie wątroby wywołane lekiem, środkiem chemicznym lub innym (Hepatotoksyczność)	Hepatotoksyczność może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib. Nasilenie objawów jest zróżnicowane w zależności od stopnia narażenia na działanie leku, a przez to od stopnia uszkodzenia lub urazu wątroby. Łagodne uszkodzenie wątroby może dawać niewielkie objawy lub pozostać bezobjawowe, podczas gdy ciężkie uszkodzenie może ostatecznie doprowadzić do niewydolności wątroby. Do objawów wskazujących na problem z wątrobą zalicza się żółte zabarwienie oczu i skóry (żółtaczką) oraz zmiany stężenia enzymów wątrobowych w stwierdzane w badaniach krwi.	U pacjentów z chorobą wątroby należy ściśle monitorować wyniki badań czynności wątroby.
Półpasiec (Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca)	Półpasiec jest wirusową chorobą, którą charakteryzują obecność bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami w ograniczonym obszarze jednej połowy ciała (lewej lub prawej), często w postaci paska. Półpasiec może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni zwracać uwagę na wczesne objawy półpaśca.
Niskie poziomy neutrofilii, odmiany białych krwinek walczących z zakażeniem (Neutropenia i neutropenia z towarzyszącym zakażeniem)	Bortezomib może być przyczyną niskich poziomów białych krwinek (komórek zwalczających zakażenie). Do zmniejszenia liczby białych krwinek może dojść u więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib. Wraz ze zmniejszaniem się liczby białych krwinek, zwiększa się ryzyko zakażenia.	Należy regularnie przeprowadzać badania krwi, tj. przed i podczas leczenia bortezomibem. W przypadku wystąpienia gorączki lub przeświadczeniu o zakażeniu proszę poinformować o tym swojego lekarza.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego [Neuropatia wzrokowa i różnego stopnia upośledzenie wzroku (aż do całkowitej utraty wzroku)]	Neuropatia wzrokowa odnosi się do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Głównym objawem jest utrata wzroku, wrażenie nieznacznie wyblakłych kolorów w dotkniętym oku, oraz inne problemy ze wzrokiem. Neuropatia wzrokowa może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Zaleca się prowadzenie ścisłego monitoringu pacjentów pod kątem objawów upośledzenia wzroku.
Choroby dotyczące worka otaczającego serce (choroba osierdzia)	Osierdzie jest workiem zbudowanym z cienkiej tkanki, który otacza serce. Zapalenie osierdzia może rozwinąć się maksymalnie u 1 na 100 pacjentów. Może mieć ono postać wysięku w worku osierdziowym, tj. gromadzenia się zbyt dużej ilości płynu wokół serca.	Nie należy podawać bortezomibu pacjentom z chorobami osierdzia.
Uszkodzenie nerwów rąk i stóp	Leczenie bortezomibem jest bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów) związane z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie o charakterze czuciowym. Do objawów neuropatii obwodowej zalicza się nadwrażliwość, drętwienie,	Wczesne i regularne monitorowanie pacjentów pod kątem występowania objawów związanej z leczeniem neuropatii z oceną neurologiczną należy

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

[Neuropatia obwodowa (w tym porażenie)]	mrowienie lub pieczenie skóry lub ból rąk lub stóp wywołane uszkodzeniem nerwu oraz uczucie osłabienia. Istnieją jednak doniesienia o ciężkich przypadkach neuropatii ruchowej. Częstość występowania neuropatii obwodowej zwiększa się w początkowym okresie leczenia, a szczyt występowania obserwuje się podczas piątego cyklu leczenia.	rozważyć u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z talidomidem. W tej grupie należy rozważyć również odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Pacjenci, u których stwierdza się neuropatię obwodową po raz pierwszy lub nasilenie objawów rozpoznanej wcześniej neuropatii powinni zostać poddani ocenie neurologicznej.
Odwracalne zaburzenie pracy mózgu [Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (posterior reversible encephalopathy syndrome- PRES)]	Pojawiły się doniesienia o występowaniu odwracalnej choroby mózgu, zwanej PRES (maksymalnie u 1 na 100 pacjentów leczonych bortezomibem). U pacjentów z PRES mogą wystąpić napady drgawkowe, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, zmęczenie, dezorientacja, ślepotą lub inne problemy ze wzrokiem. Rozpoznanie potwierdza badanie obrazowe mózgu, najlepiej magnetyczny rezonans jądrowy.	U pacjentów, u których stwierdza się objawy PRES należy zaprzestać stosowania bortezomibu.
Wysokie ciśnienie w tętnicach płucnych (Nadciśnienie płucne)	Rzadko pojawiały się doniesienia (maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów) o występowaniu nadciśnienia płucnego u pacjentów otrzymujących bortezomib. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem pacjentów. Do objawów zalicza się kaszel, duszność, świsty lub trudności w oddychaniu.	Pacjenci powinni poinformować lekarza (lekarzy) o każdym przypadku kaszlu, duszności, świstów lub trudności w oddychaniu. Należy zaprzestać stosowania bortezomibu u pacjentów, u których rozwija się nadciśnienie płucne.
Niski poziom płytek krwi i krwawienia (Małopłytkowość i małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem)	Zmniejszenie liczby płytek można stwierdzić u więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib. Bardzo znaczne zmniejszenie liczby płytek zwiększa ryzyko krwawienia, które może zwiększyć skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych lub krwawień bez wyraźnej przyczyny (np. krwawienia z jelit, żołądka, jamy ustnej, dziąseł lub krwawienia do mózgu, lub krwawienia z wątroby).	Należy regularnie przeprowadzać badania krwi, tj. przed i podczas leczenia bortezomibem. W przypadku stwierdzenia bardzo niskiego poziomu płytek, lekarz może zalecić przetoczenie preparatu płytek lub zmienić dawkę i/lub schemat podawania bortezomibu.
Powikłania związane z rozpadem komóreknowotworu (Zespół rozpadu guza, tumour lysis syndrome-TLS)	Ponieważ bortezomib jest substancją cytotoksyczną i może prowadzić do gwałtownej śmierci złośliwych komórek plazmatycznych, istnieje ryzyko rozwoju TLS. Zespół rozpadu guza może wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib. Jest on spowodowany obecnością produktów rozpadu ginących komórek. W badaniach krwi stwierdza się wówczas wysokie stężenia potasu, fosforanów i niskie stężenia wapnia. Następstwem tych zaburzeń jest ostra nefropatia moczanowa i ostra niewydolność nerek.	Do grupy pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju TLS zalicza się pacjentów z dużą masą guza przed leczeniem. Lekarz powinien monitorować krew i mocz pod kątem objawów tego zespołu. W razie rozwoju TLS lekarz podejmie odpowiednie kroki celem jego leczenia.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Istotne potencjalne ryzyko

Zagrożenie	Dostępne informacje (Zawierające wyjaśnienie dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)
Zespół Guillain-Barré	Pojawiały się doniesienia o występowaniu zespołu Guillain-Barré u pacjentów leczonych bortezomibem ¹ . Nie ma jednak dostatecznych danych potwierdzających istnienie związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem bortezomibu i występowaniem zespołu Guillain-Barré.
Błędne podanie/błędne wydanie leku	<p><u>Instrukcja dotycząca podania podskórnego leku</u></p> <p>Bortezomib należy do grupy leków cytotoksycznych. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z lekiem i jego przygotowania. Bortezomib 3,5 mg może być podawany zarówno drogą dożylną (do żyły), jak i podskórnie (do tkanek poniżej poziomu skóry), podczas gdy bortezomib 1 mg może być podawany wyłącznie dożylnie. Nie wolno podawać bortezomibu do płynu mózgowo-rdzeniowego (dooponowo).</p> <p><u>Problemy związane ze stosowaniem niewłaściwych schematów dawkowania podczas indukcji leczenia przed przeszczepieniem</u></p> <p>Jeśli pacjenci nie byli dotychczas leczeni z powodu szpiczaka mnogiego bortezomib będzie podawany dożylnie w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w leczeniu indukcyjnym przed otrzymaniem chemioterapii w wysokiej dawce lub przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Dwa schematy leczenia skojarzonego bortezomibem w terapii indukcyjnej przed zabiegiem przeszczepienia (bortezomib plus deksametazon oraz bortezomib plus deksametazon i talidomid) różnią się między sobą czasem trwania pojedynczego cyklu oraz liczbą cykli leczenia. Szczegółowe instrukcje dotyczące przepisywania i podawania leku, zawierające dane dotyczące długości trwania cyklu i liczby cykli, zostały zamieszczone w materiałach edukacyjnych.</p>
Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (Inne choroby ośrodkowego układu nerwowego)	Istnieją doniesienia o występowaniu innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (takich jak encefalopatia) w grupie pacjentów leczonych bortezomibem.
Poważne zakażenie mózgu (Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia, progressive multifocal leukoencephalopathy-PML)	PML jest rzadkim zakażeniem mózgu wywołanym wirusem Johna Cunninghama (JC). Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach PML i zgonach u pacjentów leczonych bortezomibem. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Objawy mogą rozpoczynać się stopniowo i zazwyczaj stopniowo narastają. Objawy zależą od obszaru mózgu, który uległ zakażeniu. Utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku mogą stanowić objawy poważnego zakażenia mózgu, a lekarz może zalecić dalsze badania i obserwację. Pacjentów należy monitorować w regularnych odstępach czasu pod kątem występowania nowych objawów neurologicznych lub nasilenia wcześniejszych, lub objawów, które mogą nasuwać podejrzenie PML. W razie podejrzenia PML należy zaprzestać stosowania bortezomibu.
Zaburzenia rytmu serca (Arytmie komorowe)	W badaniach klinicznych stwierdzano izolowane przypadki zaburzeń rytmu serca (wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, EKG). Nie wiadomo jednak, czy zmiana zapisu EKG jest związana ze stosowaniem bortezomibu. Zaburzenia rytmu serca mogą rozwinąć się u do 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Istotne brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
Inne nowotwory pierwotne podczas terapii indukcyjnej z wykorzystaniem deksametazonu i talidomidu	Brak jest dostatecznych danych dotyczących innych nowotworów pierwotnych związanych ze stosowaniem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Należy ponadto zauważyć, iż inne nowotwory pierwotne stanowią zidentyfikowane ryzyko stosowania talidomidu.
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Brak jest dostatecznych danych dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów z chorobą serca. Istnieją jednak doniesienia dotyczące niewydolności serca podczas leczenia bortezomibem. Należy ściśle monitorować pacjentów z czynnikami ryzyka lub już rozpoznaną chorobą serca.
Zastosowanie u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)>2	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group stanowi próbę ilościowej oceny ogólnego samopoczucia i codziennej aktywności pacjentów z chorobą nowotworową. Nie badano stosowania bortezomibu u pacjentów, u których sprawność oceniana według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)>2.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań ograniczających ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Materiały edukacyjne dla osób zawodowo związanych z ochroną zdrowia, a dotyczące przepisywania, wydawania, obchodzenia się i podawania bortezomibu zostaną dostarczone podczas krajowych etapów procedur.

Materiały edukacyjne będą zawierać następujące elementy²:

1. Książeczkę omawiającą sposoby rozpuszczania, dawkowania i podawania leku
2. Plakat omawiający metodę rekonstytucji leku
3. Linijkę z suwakiem do wyznaczania dawki
4. Grafikę dotyczącą schematów indukcji leczenia przed przeszczepieniem

Książeczka omawiająca sposoby rozprowadzania, dawkowania i podawania leku będzie zawierać następujące kluczowe elementy:

- * bortezomib o mocy 3,5 mg może być podawany zarówno dożylnie, jak i podskórnym, natomiast bortezomib o mocy 1 mg może być podawany wyłącznie dożylnie
- * różne wymagania dotyczące rozpuszczania preparatu zawierającego bortezomib w dawce 3,5 mg do podania dożylnego i podskórnego
- * instrukcje i przykłady dawkowania: jak policzyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość rozpuszczonego roztworu bortezomibu (zarówno do podania IV, jak i SC) przeznaczoną do podania u pacjentów z różną powierzchnią ciała (do sprawdzenia przy pomocy linijki z suwakiem do wyznaczania dawki)
- * wskazówki dotyczące metod podawania leku, zarówno IV, jak i SC, w tym potrzebę zmiany miejsca wkłuc przy podawaniu podskórnym
- * środki ostrożności dotyczące przechowywania przygotowanego roztworu
- * potencjalne zagrożenia związane z błędnym podaniem/błędnym wydaniem leku, w tym przedawkowanie, podanie niedostatecznej dawki oraz przypomnienie, że nieumyślne podanie dooponowe doprowadziło do zgonu
- * konieczność zgłaszania każdego działania niepożądanego lub przypadków błędnego podania leku, do którego doszło podczas stosowania substancji bortezomib 3,5 mg.

Plakat omawiający metodę rozpuszczania leku będzie zawierać następujące kluczowe elementy:

- * różne wymagania dotyczące rozpuszczania preparatu zawierającego bortezomib o mocy 3,5 mg do podania dożylnego i podskórnego
- * potrzebę obchodzenia się produktu medycznego w warunkach jałowych
- * środki ostrożności dotyczące przechowywania przygotowanego roztworu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

* przypomnienie, że bortezomib można podawać jedynie w postaci wstrzyknięć IV lub SC; niedozwolone jest podawanie leku inną drogą.

* przypomnienie, że bortezomib 1 mg przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego

* przypomnienie o potrzebie zgłaszania każdego działania niepożądanego lub błędu podania leku, do którego doszło podczas stosowania substancji bortezomib 3,5 mg.

Linijka z suwakiem do wyznaczania dawki będzie zawierała następujące kluczowe elementy:

* narzędzie do obliczenia dawki umożliwiające osobie przepisującej lek wprowadzenie danych potrzebnych do obliczenia powierzchni ciała pacjenta BSA (wzrost i masa ciała), a przez to określenie właściwej dawki bortezomibu

* różne wymagania dotyczące rozpuszczania preparatu zawierającego bortezomib o mocy 3,5 mg do podania dożylnego i podskórnego

* instrukcje dawkowania i przykłady: jak obliczyć powierzchnię ciała pacjenta i objętości rozpuszczonego roztworu zawierającego bortezomib (zarówno do podania IV, jak i SC), konieczne do podania pacjentom o różnej powierzchni ciała.

Grafika przedstawiająca schematy indukcji leczenia przed przeszczepieniem:

* instrukcje dotyczące przepisywania i podawania, w tym długości cykli leczenia i liczbę cykli, co ma ograniczyć ryzyko błędnego podania/błędnego wydania leku, wynikające potencjalnie przez obecność dwóch różnych schematów leczenia skojarzonego obejmującego bortezomib w trakcie indukcji leczenia przed przeszczepieniem (bortezomib *plus* deksametazon oraz bortezomib *plus* deksametazon i talidomid)

* przypomnienie, że pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem powinni przestrzegać programu antykoncepcyjnego dla talidomidu, z odsyłaczem po więcej informacji do ChPL dla talidomidu.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie zaplanowano rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Nie dotyczy.

CZĘŚĆ VII: Załączniki PZR

Załączniki do PZR	
Załącznik 2	M1.8.2_01_02.RMP.NUS.35186 ChPL
Załącznik 3	M1.8.2_01_03.RMP.NUS.35186 Status dopuszczenia do obrotu na rynku międzynarodowym według kraju
Załącznik 7	M1.8.2_01_07.RMP.NUS.35186 Formularze obserwacji swoistych zdarzeń niepożądanych

Piśmiennictwo

1. eHealth me.Review: couldVelcadecauseGuillain-barresyndrome? (ostatnia modyfikacja listopad 2014).

<http://www.ehealthme.com/ds/velcade/guillain-barre+syndrome>. Data odwiedzenia witryny: 30-7-2014.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Bortezomib proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. EuropeanMedicinesAgency.Velcade®: Assessment report (wydany 21 listopada 2013).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000539/WC500161881.pdf. Data odwiedzenia witryny: 2013.
3. EuropeanMedicinesAgency.Velcade®: EPAR summary for the public (ostatnia aktualizacja luty 2014).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000539/WC500048136.pdf. Data odwiedzenia witryny: 24-7-2014.
4. Merckmanuals.MultipleMyeloma (ostatnia modyfikacja styczeń2014).
http://www.merckmanuals.com/home/blood_disorders/plasma_cell_disorders/multiple_myeloma.html?qt=Multiplemyeloma&alt=sh. Data odwiedzenia witryny: 30-7-2014.