

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Bleomycyna Accord, 15 000 j.m., proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bleomycyna Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak płaskonabłonkowy (rodzaj nowotworu) występujący w okolicy głowy i gardła, krtani, przełyku, szyjki macicy (dolna część macicy), sromu (żeńskie zewnętrzne narządy płciowe), prącia (męski zewnętrzny narząd płciowy) i skóry.

Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy, SCC) to niekontrolowany wzrost nieprawidłowych komórek powstających z komórek nabłonka płaskiego, które tworzą większość górnych warstw skóry (naskórka). SCC jest drugim najczęstszym nowotworem skóry. Częstość występowania SCC wynosi około 10 000 przypadków rocznie w Anglii i Walii. Częstość występowania jest wyższa u osób rasy kaukaskiej. Zachorowalność rośnie z wiekiem. Mężczyźni są częściej dotknięci tą chorobą, prawdopodobnie z powodu większej ekspozycji głowy i szyi na promieniowanie ultrafioletowe (UVR). Do innych czynników ryzyka należą: narażenie na niektóre substancje chemiczne, niska odporność, niektóre rodzaje zakażeń wirusowych oraz predyspozycje genetyczne. W przypadku SCC z odległymi przerzutami (rozprzestrzenianie się raka do innych części ciała), wskaźnik przeżycia pięcioletniego jest niski i waha się na poziomie około 25-40%.

Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa) i inne złośliwych chłoniaki, w tym ziarniniak grzybiasty.

Dwa główne rodzaje chłoniaka złośliwego to chłoniak Hodgkina (znany również, jako choroba Hodgkina) i chłoniaki nieziarnicze (NHL).

Chłoniak Hodgkina

W 2011 roku w Wielkiej Brytanii rozpoznano chłoniaka Hodgkina u około 1800 osób, czyli u około 5 osób każdego dnia. Chłoniak Hodgkina może rozwinąć się w każdym wieku, ale istnieją dwa szczyty zachorowań - u młodych dorosłych oraz u starszych mężczyzn i kobiet. Jeden na 10 chłoniaków Hodgkina jest rozpoznawany u osób w wieku 75 lat i powyżej. Około 1 na 5 przypadków chłoniaka Hodgkina występuje u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (w wieku do lat 24). Szacuje się, że w 2012 roku około 4600 osób zmarło z powodu chłoniaka Hodgkina w Europie. W Wielkiej Brytanii wskaźniki umieralności znajdują się na 19 miejscu w Europie dla mężczyzn i na 13 miejscu dla kobiet. Szacuje się, że w 2012 roku około 25 500 osób zmarło z powodu chłoniaka Hodgkina na całym świecie, przy różnych wskaźnikach w poszczególnych krajach.

Chłoniak nieziarniczy (inne złośliwych chłoniaki, w tym ziarniniak grzybiasty)

W 2010 roku zarejestrowano w Wielkiej Brytanii około 12 200 nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (NHL) (wszystkie podtypy), co stanowi około 33 osoby dziennie. Około 6 na 10 wszystkich przypadków NHL (wszystkie podtypy) rozpoznaje się u osób w wieku 65 i starszych. Najczęstszym podtyp NHL to rozlany chłoniak z dużych komórek B (48% przypadków). Chłoniaki strefy brzożnej i chłoniak grudkowy stanowią odpowiednio 20% i 19% przypadków. Szacuje się, że w 2012 roku około 37 900 osób zmarło z powodu NHL w Europie. W Wielkiej Brytanii wskaźniki umieralności znajdują się na 6 miejscu w Europie dla mężczyzn i na 8 miejscu dla kobiet. Szacuje się, że w 2012 roku ponad 199 tys. osób zmarło z powodu NHL (łącznie wszystkie podtypy) na całym świecie, przy różnych wskaźnikach w poszczególnych krajach.

Rak jądra (nasieniaki i nienasieniaki)

W 2011 roku u około 2200 mężczyzn w Wielkiej Brytanii rozpoznano raka jądra, co stanowi około 6 mężczyzn każdego dnia. Rak jądra jest 16 najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Wielkiej Brytanii. Rak jądra występuje rzadko przed okresem dojrzewania, ale jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w wieku 25-49 lat w Wielkiej Brytanii. Szacuje się, że w 2012 roku około 1600 mężczyzn zmarło z powodu raka jądra w Europie. W Wielkiej Brytanii wskaźnik umieralności stanowi ósmy najniższy wskaźnik w Europie. Szacuje się, że w 2012 roku około 10 400 mężczyzn zmarło z powodu raka jądra na całym świecie, przy różnych wskaźnikach w poszczególnych krajach.

Doopłucnowe leczenie paliatywne nowotworowych wysięków w jamie opłucnej (MPE)

Złośliwy wysięk w jamie opłucnej (nadmiar płynu wokół płuc) najczęściej obserwowano w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Rak płuc, piersi, jajnika i chłoniaki stanowią ponad 75% przypadków MPE. Przerzuty raka gruczołów wydzielających śluz są najczęstszą przyczyną MPE. U pacjentów płci męskiej, rak płuc jest najczęstszą przyczyną, a u kobiet - rak piersi. Przeżycie u pacjentów z MPE zależy od narządu pochodzenia oraz rodzaju i stopnia zaawansowania guza pierwotnego i zwykle mieści się w zakresie od 3 do 12 miesięcy. Rak płuc ma

najkrótszy okres przeżycia, rak jajnika ma najdłuższy, a rak o nieznanym pochodzeniu odznacza się pośrednim okresem przeżycia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Płaskonabłonkowy rak sromu

W badaniu uczestniczyło dziewięć pacjentek z grupy wiekowej 80-90 lat, z histologicznym rozpoznaniem nawrotu raka płaskonabłonkowego sromu. Pacjentki otrzymywały dożylnie bleomycynę i poddawane były elektrochemioterapii (ECT). Oceniano odpowiedź na leczenie i obserwowano występowanie powikłań okołoperacyjnych. Ocena objawów pokazała znaczne zmniejszenie bólu, krwawienia, zapachu ($p < 0,04$) i dyskomfortu ze strony dróg moczowych ($p < 0,04$).

Choroba Hodgkina i inne chłoniaki złośliwe, w tym ziarniniak grzybiasty

Przeprowadzono badanie fazy I i II oceniające bleomycynę podawaną dożylnie (BLM) u 176 pacjentów z chłoniakami i (lub) nowotworami litymi. Obserwowane działania niepożądane obejmowały: zmiany sklerotyczne skóry rąk (88%), hiperpigmentację skóry (78%), gorączkę (70%), utratę włosów (68%), zapalenie jamy ustnej i warg (47%), toksyczność płucną (42%) i objawy ze strony przewodu pokarmowego (20%). Toksyczność płucna wystąpiła po 4 tygodniach i utrzymywała się bez zmian lub uległa regresji po zaprzestaniu terapii. BLM spowodowała znaczącą regresję we wszystkich rodzajach chłoniaków złośliwych (40%), w płaskonabłonkowych rakach głowy i szyi (57%) oraz przelyku (60%).

Rak jądra

U 43 pacjentów z przerzutowymi nowotworami zarodkowymi (nowotwory, które powstają z komórek rozrodczych (36 nienasieniaków i 7 nasieniaków) zastosowano 2-6 cykli leczenia bleomycyną, etopozydem i cisplatyną (BEP). Czterdziestu uczestników (93%) żyje, 37 (86%) bez objawów choroby. Stwierdzono, że BEP to dobrze tolerowany i skuteczny lek pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowymi nowotworami zarodkowymi.

Złośliwy wysięk w opłucnej

Bezpieczeństwo i skuteczność bleomycyny w dawce 60 jednostek i tetracykliny (1 g) w leczeniu złośliwego wysięku w jamie opłucnej oceniano w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją. Całkowity czas przeżycia nie różnił się między grupą otrzymującą bleomycynę ($n = 44$) i grupą leczoną tetracykliną ($n = 41$). Pacjentów oceniano w ciągu 30 dni od podania, a odsetek nawrotów wyniósł 36% (10/28) dla osób leczonych bleomycyną i 67% (18/27) dla osób leczonych tetracykliną ($p = 0,023$). Toksyczność była podobna w obu grupach.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bleomycyny u dzieci i młodzieży.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Szkodliwy wpływ na płuca (Toksyczność płucna)	Szkodliwy wpływ na płuca jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leczenia bleomycyną, mogącym wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów. Toksyczność płucna jest zależna od dawki i wieku i występuje częściej u osób w wieku powyżej 70 lat oraz u pacjentów, którzy otrzymali całkowitą dawkę przekraczającą 400 jednostek. Toksyczność płucna była również obserwowana sporadycznie u młodych pacjentów otrzymujących małe dawki.	Nie należy stosować bleomycyny, jeśli u pacjenta występuje ostra infekcja płuc lub ciężkie zaburzenia płuc lub uszkodzenie płuc w wywiadzie (prawdopodobnie) spowodowane przez bleomycynę. Pacjenci leczenia bleomycyną są częściej badani przez lekarza i (lub) powinni mieć wykonywane badanie RTG płuc oraz regularne badania czynnościowe płuc w celu monitorowania możliwych

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		działań niepożądanych bleomycyny w obrębie płuc. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza, szpitalnego farmaceutę lub pielęgniarkę.
Zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych	Zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych są najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u maksymalnie 50% leczonych pacjentów. Należą do nich: zaczerwienienie, wysypka, świąd, powstawanie wrzodów, rozstępów i pęcherzy, silne przebarwienia, tkliwość i obrzęk koniuszków palców, mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów.	W przypadku zauważenia takich zmian, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Różne rodzaje reakcji alergicznych (Reakcje idiosynkratyczne z gorączką i dreszczami)	Różne rodzaje reakcji alergicznych są częstymi działaniami niepożądanymi leczenia bleomycyną, mogący wystąpić u 1 na 10 pacjentów.	W przypadku możliwego wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Atak serca (Zawał mięśnia sercowego)	Zawał mięśnia sercowego jest rzadkim działaniem niepożądanym związanym z leczeniem bleomycyną, mogący wystąpić u 1 na 1000 pacjentów.	W przypadku możliwego wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Udar mózgu (Incident mózgowo-naczyniowy)	Udar mózgu jest rzadkim działaniem niepożądanym związanym z leczeniem bleomycyną, mogący wystąpić u 1 na 1000 pacjentów.	W przypadku możliwego wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Choroba naczyń włosowatych i tętniczek; ciężka choroba krwi i nerek oraz zapalenie małych i średnich tętnic w mózgu (Zakrzepowe mikroangiopatie, np. zespół hemolityczno-mocznicowy i zapalenie tętnic mózgowych)	W rzadkich przypadkach leczenie bleomycyną może powodować chorobę naczyń włosowatych i tętniczek; ciężką chorobę krwi i nerek oraz zapalenie małych i średnich tętnic w mózgu, mogące wystąpić u 1 na 1000 pacjentów.	W przypadku możliwego wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Zaburzenie występujące po szybkim rozpadzie nowotworów (Zespół rozpadu guza)	Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, bleomycyna może wywołać zespół rozpadu guza u pacjentów z szybko rozwijającymi się nowotworami.	Odpowiednie leczenie wspomagające i środki farmakologiczne mogą zapobiegać takim powikłaniom lub je łagodzić.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	W bardzo rzadkich przypadkach, leczenie bleomycyną może spowodować gwałtowny rozpad nowotworów, mogący wystąpić u 1 na 10 000 pacjentów.	W przypadku możliwego wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką.
Szkodliwy wpływ na zarodek (Toksyczność reprodukcyjna)	Badania na zwierzętach wykazały, że bleomycyna może uszkadzać zarodek.	Zarówno mężczyźni jak i kobiety muszą stosować środki zapobiegania ciąży podczas stosowania bleomycyny oraz przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia bleomycyną, zalecane jest poradnictwo genetyczne. Mężczyźni, którzy pragną mieć w przyszłości dzieci, powinni zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia przed rozpoczęciem leczenia bleomycyną.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Możliwość powodowania nowotworu (Rakotwórczość)	Badania na zwierzętach wykazały, że bleomycyna może uszkadzać płód oraz może powodować nowotwory tkanki łącznej włóknistej i nerek.
Ryzyko poronienia podczas stosowania w pierwszym trymestrze ciąży (Ryzyko poronienia po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży)	Należy unikać stosowania bleomycyny podczas ciąży, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Jeśli leczenie bleomycyną jest konieczne w okresie pierwszych trzech miesięcy ciąży, niezbędna jest konsultacja lekarska dotycząca przerywania ciąży. Po upływie pierwszych trzech miesięcy ciąży, kiedy leczenie nie może być już dłużej odkładane, a matka nadal chce kontynuować ciążę, można zastosować chemioterapię, ale tylko po przekazaniu ostrzeżenia o małym ryzyku (nie można go wykluczyć) wystąpienia wad u dziecka.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie u dzieci (Stosowanie w populacji pediatrycznej)	Nie ma wystarczających danych dotyczących podawania bleomycyny u dzieci i młodzieży. Dopóki nie będzie dostępnych więcej informacji, bleomycyna powinna być stosowana w tej grupie pacjentów tylko w wyjątkowych okolicznościach i w specjalnych placówkach. Jeśli lek jest wskazany, jako część terapii skojarzonej, dawka jest zwykle obliczana w oparciu o powierzchnię ciała i dostosowana do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Należy

	zapoznać się z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi w celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia.
--	--

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

Wszystkie leki posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym członkom personelu medycznego szczegółowych informacji na temat stosowania leku, a także ryzyka i zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja Charakterystyki przedstawiona jest uproszczonym językiem w formie ulotki dołączonej do opakowania (PL) . Środki zawarte w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla tego leku.

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

Nie dotyczy.

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

Wersja dokumentu	Data	Kwestie dotyczące bezpieczeństwa	Komentarze
2.0	10.11.2015	Kwestie dotyczące bezpieczeństwa zostały dodane/zmodyfikowane, jak poniżej: - Dodano: "Ryzyko poronienia po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży", jako istotne potencjalne ryzyko. - Istotne potencjalne ryzyko: "Teratogenność" i "Mutagenność", sklasyfikowano, jako istotne zidentyfikowane ryzyko w ramach wspólnej kategorii "Toksyczność reprodukcyjna".	Dokument RMP został zaktualizowany zgodnie ze wstępnym raportem oceniającym RMS z dnia 70 procedury (21.08.2015).