

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT):

Komórki macierzyste układu krwiotwórczego są nadal niedojrzałe i są w stanie produkować komórki krwi. HPCT stosuje się w chorobach, w których szpik kostny (tkanka miękka wewnątrz kości, która produkuje komórki krwi) lub układ odpornościowy (immunologiczny) nie działa lub działa nieprawidłowo lub jest zajęty zwalczaniem komórek rakowych. HPCT polega na zastąpieniu nieprawidłowych komórek układu odpornościowego i szpiku kostnego i wprowadzeniu nowych komórek macierzystych pobranych od innej osoby. Zanim można przeprowadzić przeszczep, konieczne jest usunięcie nieprawidłowych komórek i komórek układu odpornościowego, które mogłyby reagować przeciwko nowym komórkom dawcy. Nazywa się to „kondycjonowaniem”.¹

W badaniu przeprowadzonym w 2014 r. w 656 ośrodkach w 47 krajach zgłoszono łączną liczbę 40 829 przeszczepów komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT) u 36 469 pacjentów. Spośród nich 16 946 stanowiło przeszczep allogeniczny (przeszczep komórek macierzystych od dawcy), a 23 883 stanowiło przeszczep autologiczny (ponowną infuzję własnych komórek macierzystych pacjenta).²

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Podczas jednego badania klinicznego 61 dorosłych pacjentów z nowotworami krwi było leczonych schematem opartym na busulfanie i cyklofosfamidzie obejmującym dożylnie podanie busulfanu (0,8 mg/kg mc. co 6 godzin w przypadku 16 dawek), a następnie cyklofosfamidu (60 mg/kg mc. dożylnie podczas infuzji trwającej 1 godzinę w przypadku 2 dawek podawanych w dwóch kolejnych dniach) i przeszczep komórek macierzystych (komórek, które we wczesnej fazie życia i rozwoju mogą rozwinąć się w wiele różnych typów komórek w organizmie) od dawcy. Wszczepienie określono jako pierwszy dzień, kiedy bezwzględna liczba neutrofili przekroczy $0,5 \times 10^9$ komórek/l. Brak wszczepienia określono jako brak osiągnięcia bezwzględnej liczby neutrofili wynoszącej $0,5 \times 10^9$ komórek/l do 100 dnia po przeszczepie HSCT. U wszystkich pacjentów osiągnięto wszczepienie w ciągu średniej liczby dni wynoszącej 13 dni po przeszczepie i nie wystąpił żaden przypadek braku wszczepienia. Podsumowując, podanie dożylnie busulfanu w tym schemacie leczenia było bardzo dobrze tolerowane i wykazano jego doskonałą skuteczność przeciwnowotworową.³

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

W związku z dostępnymi ograniczonymi informacjami nie zaleca się podawania busulfanu u otyłych dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem masy ciała obliczanego w kg / m² większym niż 30 kg/m². Ponadto dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące stosowania busulfanu u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Zmniejszenie liczby komórek krwi (mielosupresja)	Lek Busulfan Tillomed wywiera działanie toksyczne na komórki powodując znaczne zmniejszenie	W trakcie leczenia i do czasu osiągnięcia poprawy należy często monitorować morfologię

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	liczby krwinek. Podczas stosowania w zalecanej dawce jest to działanie pożądane. Najcięższe działania niepożądane leku Busulfan Tillomed lub , procedury przeszczepu mogą obejmować zmniejszenie liczby krążących krwinek (zamierzone działanie leku w celu przygotowania pacjenta do przeszczepu). Zmniejszenie liczby krążących krwinek (krwinki czerwone i białe) i płytek krwi jest bardzo częstym (może występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania busulfanu.	krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi. Podczas utrzymywania się u pacjenta małej liczby krwinek białych można stosować profilaktycznie leki przeciwwzakalne. Pacjenci powinni zwrócić się do swojego lekarza lub farmaceuty, jeśli zauważą u siebie zmniejszenie liczby krwinek.
Choroba żyłono-okluzyjna wątroby (zarostowa choroba żył wątrobowych)	Najcięższe działania niepożądane leku Busulfan Tillomed lub , procedury przeszczepu mogą obejmować zaburzenia czynności wątroby, w tym choroba żyłno-okluzyjna wątroby. Większe ryzyko może zagrażać pacjentom poddawanych wcześniejszej radioterapii, którzy otrzymali trzy lub więcej cykli chemioterapii (rodzaj leczenia przeciwnowotworowego z użyciem jednego lub kilku leków przeciwnowotworowych) lub przeszczep komórek macierzystych. Choroba żyłno—okluzyjna wątroby jest bardzo częstym (może występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania busulfanu.	Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli występuje u nich choroba wątroby. Lekarz powinien regularnie monitorować enzymy wątrobowe, aby móc wykryć i podjąć odpowiednie postępowanie w razie wystąpienia takiej sytuacji.
Interakcje busulfanu z paracetamolem – lekiem stosowanym w łagodzeniu bólu i zmniejszaniu gorączki	Paracetamol stosowany równocześnie z busulfanem może zmniejszać rozpad busulfanu w organizmie.	Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania paracetamolu 72 godziny przed podaniem busulfanu lub w

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
(interakcje leku z paracetamolem)		przypadku jego równoczesnego podania w busulfanem. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi, jeśli przyjmują, przyjęli niedawno lub planują przyjąć paracetamol.
Bliznowacenie płuc powodujące duszność (śródmiąższowe włóknienie płuc)	Najcięższe działania niepożądane leku Busulfan Tillomed lub , procedury przeszczepu mogą obejmować powikłania płucne. Bliznowacenie płuc powodujące duszność (śródmiąższowe włóknienie płuc) jest zgłaszane podczas dożylnego podawania busulfanu od czasu jego dopuszczenia do obrotu. Podczas badań busulfanu zgłoszono u jednego pacjenta zagrażającą życiu chorobę płuc, uniemożliwiającą wdychanie dostatecznej ilości tlenu i dostarczania go do krwi (zespół ostrej niewydolności oddechowej), z następującą po niej niewydolnością oddychania z towarzyszącym śródmiąższowym włóknieniem płuc i ze skutkiem śmiertelnym.	Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli występuje u nich choroba płuc. Należy zwrócić szczególną uwagę na chorobę płuc u pacjentów z radioterapią płuc w wywiadzie.
Drgawki (padaczka)	Zgłaszano występowanie drgawek w przypadku podania dużych dawek busulfanu. Drgawki są niezbyt częstym (może występować najwyżej u 1 na 100 pacjentów) działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania busulfanu.	Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli wcześniej występowały u nich drgawki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania zalecanej dawki busulfanu u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Przed otrzymaniem leku Busulfan Tillomed, pacjent powinien być leczony lekami przeciwdrgawkowymi (np. fenytoina lub benzodiazepiny). Pacjenci powinni zwrócić się do swojego lekarza lub farmaceuty, jeśli wystąpią u nich drgawki.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Szkodliwe działanie na zdolności rozrodcze (szkodliwy wpływ na reprodukcję)	Zgłaszano kilka przypadków wad wrodzonych po podaniu busulfanu w małej dawce doustnej. Nie zaleca się stosowania busulfanu w okresie ciąży, ponieważ lek może powodować szkodliwe działania u nienarodzonego dziecka lub prowadzić do jego zgonu (śmiertelność i wady wrodzone u zarodków i płodów).	Lek Busulfan Tillomed nie powinien być stosowany, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Busulfan Tillomed. Podczas leczenia lekiem Busulfan Tillomed i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pacjentki nie mogą być w ciąży. Należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji, jeśli pacjent lub pacjentka przyjmuje lek Busulfan Tillomed.
Pogorszenie zdolności do poczęcia (zaburzenia płodności)	Busulfan może pogorszyć płodność u mężczyzn i u kobiet. Po leczeniu lekiem Busulfan Tillomed pacjentka może nie być zdolna do zajścia w ciążę (bezpłodność). Lek Busulfan Tillomed może również powodować objawy menopauzy (okres czasu, w którym kobieta przestaje mieć miesiączki) i u dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości, może uniemożliwiać rozpoczęcie dojrzałości (wiek lub okres czasu, w którym organizm chłopca lub dziewczynki staje się zdolny do reprodukcji). Objawy menopauzy i niepłodność u kobiet są działaniami niepożądanymi o nieznanej częstotliwości, zgłaszanymi podczas stosowania busulfanu.	Jeśli pacjenci obawiają się bezpłodności, powinni omówić ten problem ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Busulfan Tillomed. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni lekiem <nazwa własna> wstrzymali się z prokreacją podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
Zaburzenia oka, w tym zmętnienie soczewki oka (zaburzenia soczewki/zaćma)	Zaburzenia oka, w tym zmętnienie soczewki oka są działaniami niepożądanymi, o nieznanej częstotliwości,	Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi lub farmaceucie, jeśli wystąpi u nich zaburzenie oka lub zmętnienie soczewki oka.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	zgłaszanymi podczas stosowania busulfanu.	
Wtórne nowotwory	Wtórny nowotwór to nowy rak, który pojawia się u pacjenta w wyniku wcześniejszego leczenia obejmującego radioterapię lub chemioterapię. Stosowanie leku Busulfan Tillomed może zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości u pacjenta innego raka.	Należy wyjaśnić pacjentowi zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnego raka.

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Zaburzenia czynności serca (tamponada serca)	Tamponada serca to ucisk wywierany na serce, który występuje w sytuacji, gdy krew lub inny płyn gromadzi się w przestrzeni między mięśniami serca a zewnętrzną błoną otaczającą serce (osierdzie). Podczas prowadzonych badań u żadnego leczonego pacjenta nie wystąpiła tamponada serca ani inne określone zaburzenia czynności serca związane ze stosowaniem busulfanu. Niemniej u pacjentów otrzymujących lek Busulfan Tillomed należy regularnie monitorować czynność serca. Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli występuje u nich choroba serca.
Interakcje busulfanu z itrakonazolem – stosowanym w leczeniu zakażeń grzybiczych (interakcje leku z itrakonazolem)	Podanie itrakonazolu pacjentom otrzymującym busulfan w dużych dawkach może zmniejszać usuwanie busulfanu z organizmu i nasilać działania niepożądane. Pacjenci, którzy otrzymują itrakonazol równocześnie z busulfanem, powinni być objęci obserwacją w zakresie objawów szkodliwego działania busulfanu. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi, jeśli przyjmują, przyjęli niedawno lub planują przyjąć itrakonazol.
Nieprawidłowe lub mylne podanie leku (pomyłka leku)	Na etykiecie produktu zamieszczono czytelne instrukcje stosowania, obejmujące dawkowanie i sposób podania, w celu ograniczenia ryzyka pomyłki leku. Przed przyjęciem tego leku pacjenci powinni przeczytać informacje dla pacjenta podane w ulotce. Podawanie busulfanu powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w kondycjonowaniu przed przeszczepem HPCT.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u osób w podeszłym wieku	Dostępne są ograniczone informacje dotyczące bezpiecznego stosowania busulfanu u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Należy stosować tę samą dawkę u pacjentów w podeszłym wieku, jak u dorosłych pacjentów (<50 lat). Stosowanie schematu leczenia opartego na fludarabinie nie było przedmiotem specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku.
Stosowanie u dzieci i młodzieży z nadwagą (stosowanie u otyłych dzieci i młodzieży)	Wskaźnik masy ciała jest powszechnie stosowany do określenia nadwagi i otyłości i obliczany poprzez podział masy ciała w kilogramach przez wzrost do kwadratu w metrach. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u otyłych dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem masy ciała > 30 kg/m² dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania busulfanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się modyfikacji dawki u tych pacjentów, ponieważ busulfan jest usuwany w moczu w umiarkowanym zakresie. Niemniej zaleca się zachowanie ostrożności. Należy rozważyć okresowe monitorowanie czynności nerek podczas leczenia lekiem Busulfan Tillomed. Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli występuje u nich choroba nerek.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Nie badano stosowania busulfanu u pacjentów z chorobami wątroby. Ponieważ busulfan jest rozkładany w organizmie głównie przez wątrobę, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Busulfan Tillomed u pacjentów, u których występują już choroby wątroby, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Parametry czynności wątroby należy regularnie monitorować przez 28 dni po przeszczepie w celu wczesnego wykrycia szkodliwego działania na wątrobę. Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli występuje u nich choroba wątroby.
Stosowanie leku u kobiet karmiących piersią (stosowanie podczas karmienia piersią)	Nie wiadomo, czy busulfan przenika do mleka kobiet. Ze względu na możliwość wystąpienia raka wykazaną w przypadku stosowania busulfanu, kobiety muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia busulfanem. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna zwrócić się do swojego lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem Busulfan Tillomed.

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

Dla każdego leku dostępna jest charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), która zawiera informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych członków fachowego personelu medycznego i dotyczące sposobu stosowania tego leku oraz zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tych informacji w języku zrozumiałym dla osób spoza fachowego personelu medycznego jest zawarta w ulotce dołączonej do opakowania. Aktywności opisane w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta dla busulfanu są dostępne na stronie UKPAR (UK Publiczne Sprawozdanie Oceniające) busulfanu.

<http://www.mhra.gov.uk/public-assessment-reports/>

W przypadku tego leku nie ma dodatkowych środków w celu ograniczenia ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan- rozwoju po wydaniu pozwolenia

Firma Tillomed Laboratories Limited nie przewiduje planu rozwoju busulfanu po wydaniu pozwolenia.

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

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w ujęciu chronologicznym

Wersja	Data	Zagrożenie bezpieczeństwa	Uwagi
Wersja 1.0	19 grudnia 2016 r.	Ważne zidentyfikowane rodzaje ryzyka: - Mielosupresja - Choroba żylna-okluzyjna wątroby - Interakcje leku z paracetamolem - Śródmiąższowe włóknienie płuc - Drgawki - Wpływ toksyczności na reprodukcję - Zaburzenia płodności - Zaburzenia soczewki/zaćma - Wtórne nowotwory	Wersja początkowa

Wersja	Data	Zagrożenie bezpieczeństwa	Uwagi
		Ważne potencjalne rodzaje ryzyka: - Tamponada serca - Interakcje leku z itrakonazolem - Błędne podanie leku Brakujące informacje: - Stosowanie u osób w podeszłym wieku - Stosowanie u dzieci i młodzieży - Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby - Stosowanie podczas karmienia piersią	
Wersja 1.1	05 lipca 2017 r.	Brak zmian w zagrożeniach bezpieczeństwa	RMP uaktualniony na podstawie ChPL i ulotki dla pacjenta busulfanu zgodnie z uwagami D70 i D100.

On behalf of Tillomed Laboratories Limited

 09/03/2018

Nitin Dashputre

Head of Regulatory Affairs

nitin.dashputre@tillomed.co.uk