

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Octagam 5% (*Immunoglobulinum humanum normale*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego *Octagam 5%*. RMP szczegółowo opisuje istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu *Octagam 5%*, sposób ograniczenia tych ryzyk oraz sposób uzyskania większej ilości danych o ryzykach i brakujących informacji związanych ze stosowaniem produktu leczniczego *Octagam 5%* (brakujące informacje).

Charakterystyka produktu leczniczego *Octagam 5%* (ChPL) i ulotka dołączona do opakowania zawierają najważniejsze informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego *Octagam 5%* dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy *Octagam 5%* jest zarejestrowany do stosowania w substytucyjnym leczeniu zespołów pierwotnych niedoborów odporności (ang. primary immunodeficiency - PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał, wtórnych niedoborów odporności (ang. secondary immunodeficiencies - SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi infekcjami, z nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym lub z potwierdzonym defektem wytwarzania swoistych przeciwciał lub stężeniem IgG w surowicy <4 g/l. Produkt leczniczy jest również zarejestrowany do stosowania do immunomodulacji w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (primary immune thrombocytopenia- ITP), zespole Guillaina-Barrégo, chorobie Kawasaki, w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy- CIDP), wieloogniskowej neuropatii ruchowej (multifocal motor neuropathy -MMN) i profilaktyka przeciwko odrze przed lub po ekspozycji (pełne wskazania podano w ChPL). Zawiera immunoglobulinę ludzką normalną (IgG) jako substancję czynną, produkt leczniczy podawany jest we wlewie dożylnym.

II. Ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego i działania, jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego *Octagam 5%* wraz z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycjami badań umożliwiającymi ich lepsze poznanie wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyk wynikających ze stosowania produktu leczniczego to:

- specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i zalecenia odnoszące się do prawidłowego stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta i w ChPL przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku – ilość leku w opakowaniu zapewnia jego właściwe stosowanie;
- nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób, w jaki pacjent nabywa lek (np. na receptę czy bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego

stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W uzupełnieniu do tych działań stale gromadzi się i regularnie analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Są to *rutynowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*. Jeżeli istotne informacje, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego *Octagam 5%*, nie są jeszcze dostępne, podano je poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych ryzyk i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego *Octagam 5%* to takie, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu *Octagam 5%*. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po uwzględnieniu dostępnych danych, ale ten związek nie został dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje to informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i konieczne jest zgromadzenie niezbędnych danych (np. dotyczących długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych ryzyk i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe - Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne - Niewydolność nerek - Zakłócenie działania niektórych testów stężenia glukozy we krwi - Hemoliza
Istotne potencjalne ryzyka	- Podejrzewane przenoszenie zakażenia patogenem - Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i wpływ na wyniki badań serologicznych - Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. Transfusion-related acute lung injury, TRALI) - Neutropenia/leukopenia
Brakujące informacje	- Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	
Dowody wskazujące na istnienie związku między	Powstawanie zakrzepów (zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) to ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu działanie niepożądane

stosowaniem leku a ryzykiem	związane ze stosowaniem immunoglobulin ludzkich. Zakrzepy krwi mogą występować w tętnicach lub żyłach. W żyłach mogą one prowadzić do bolesnego obrzęku nóg (zakrzepica żył głębokich); bardzo rzadko mogą występować zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakrzepy krwi w płucach. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru – zwłaszcza u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Należy zachować ostrożność, przepisując i podając infuzje immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego (ang. Human normal immunoglobulin for intravenous administration, IVIg) pacjentom otyłym i z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, do których zalicza się: • (podeszły) wiek, • nadciśnienie tętnicze, • cukrzycę, • hiperlipidemię, • chorobę naczyniową w wywiadzie, • epizody zakrzepowe w wywiadzie, • nabyte lub wrodzone zaburzenia związane z trombofilią, • długie okresy unieruchomienia, • hipowolemię, • niewydolność nerek, • chorobę wątroby (marskość wątroby, upośledzenie czynności wątroby itp.), • migotanie przedsionków, • ciężki krwotok do mięśni, uraz związane ze zmiżdżeniem tkanek lub zabieg ortopedyczny u pacjentów z hemofilią, • zwiększoną lepkość krwi, • zapalenie skórno-mięśniowe.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.2, 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne zidentyfikowane ryzyko: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Dowody wskazujące na

Niektóre leki, w tym immunoglobuliny ludzkie normalne takie

istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	jak <i>Octagam 5%</i>, biorą udział w wywoływaniu niezakaźnego (aseptycznego) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych mogą odczuwać m.in. chroniczne (przewlekłe) zmęczenie, zawroty głowy i astenię, które mogą upośledzać ich codzienne aktywności. Większość przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ma przebieg łagodny i pacjenci całkowicie zdrowieją.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Osoby leczone produktami leczniczymi, które mogą spowodować polekowe aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, takimi jak leki przeciwdrobnoustrojowe, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), szczepionki i dożylnie immunoglobuliny. Pacjenci z uprzednio występującą migreną otrzymujący IVIg w wysokiej dawce.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne zidentyfikowane ryzyko: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Podobnie jak w przypadku każdego podawanego dożylnie białkowego produktu uzyskanego z osocza mogą występować reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą zagrażać życiu. Zazwyczaj pacjenci całkowicie zdrowieją po leczeniu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie wcześniejszymi reakcjami na produkty uzyskane z osocza lub stwierdzoną nadwrażliwością na składniki produktu leczniczego. Pacjenci, u których występują przeciwciała anty-immunoglobuliny A (IgA) lub niedobór immunoglobuliny A (IgA).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.3, 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne zidentyfikowane ryzyko: niewydolność nerek	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku	W przypadku (ostrej) niewydolności nerek nie są one w stanie odfiltrować produktów przemiany materii z krwi. W związku z tym produkty przemiany materii mogą się

a ryzykiem	gromadzić i osiągać stężenia toksyczne. Przypadki (ostrej) niewydolności zazwyczaj są ciężkie. W większości przypadków ostrej niewydolności nerek wymagany jest co najmniej jeden dzień dializy.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka obejmują uprzednio występującą niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie lub zmniejszenie objętości krwi krążącej, paraproteinemię, sepsę, cukrzycę, hipowolemię, stosowanie jednocześnie leków nefrotoksycznych oraz wiek powyżej 65 lat (pacjenci w podeszłym wieku).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne zidentyfikowane ryzyko: zakłócenie działania niektórych testów stężenia glukozy we krwi

Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Fałszywie zawyżone odczyty stężenia glukozy mogą prowadzić do podania niewłaściwej dawki insuliny, powodując zagrażającą życiu lub nawet śmiertelną hipoglikemię. W podobny sposób może dojść do zamaskowania przypadków rzeczywistej hipoglikemii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Stosowanie systemów monitorowania stężenia glukozy we krwi nieswoistych dla glukozy.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4, 4.5 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne zidentyfikowane ryzyko: hemoliza	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Podawanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej dożylnie (IVIg) może powodować łagodne reakcje hemolityczne, które zwykle mają przebieg subkliniczny lub samoograniczający się. W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić znaczna hemoliza. Przypadki hemolizy z klinicznie zauważalnymi objawami zazwyczaj są ciężkie. Poważna hemoliza może prowadzić do niewydolności nerek, dlatego wymaga hemodializy. U niektórych pacjentów konieczne może być także przetoczenie krwi.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Do czynników ryzyka zalicza się grupę krwi inną niż 0, duże, skumulowane dawki IVIg, wysokie miano izoaglutynin w produkcie leczniczym zawierającym IVIg i współistniejący stan zapalny.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne potencjalne ryzyko: podejrzewanе przenoszenie zakażenia patogenem	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Podczas wytwarzania leków z ludzkiej krwi lub osocza stosuje się pewne środki ostrożności mające zapobiegać przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Obejmują one uważny dobór dawców krwi i osocza w celu wykluczenia ryzyka przenoszenia zakażeń oraz badanie każdej donacji i puli osocza pod kątem oznak wirusów/zakażeń. Producenci tych produktów wprowadzają także etapy inaktywacji lub usuwania wirusów w procesie przetwarzania krwi lub osocza. Mimo tych środków, gdy podawane są leki przygotowane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Dotyczy to także wszelkich nieznanych lub nowych wirusów bądź innych rodzajów zakażeń.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dowolny wirus: pacjenci z obniżoną odpornością Dodatkowe grupy ryzyka w przypadku zakażenia parwowirusem B19: kobiety w ciąży (płód do 20 tygodnia ciąży) oraz pacjenci z hemoglobinopatiami.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkt 4.4) i w ulotce dla pacjenta (punkt 2)

Istotne potencjalne ryzyko: interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i wpływ na wyniki badań serologicznych	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Interferencja IVIg ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane skutkuje brakiem ochrony przed danym wirusem u pacjenta. Może to prowadzić do ciężkiej, a nawet śmiertelnej choroby wywołanej przez wirus pomimo wcześniejszego szczepienia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci otrzymujący szczepionki zawierające żywe, atenuowane wirusy, takie jak szczepionka przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej itp. Przeniesione biernie w preparatach immunoglobulin przeciwciała mogą zaburzać interpretację wyników badań serologicznych.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.5) i w ulotce dla pacjenta (punkt 2)

Istotne potencjalne ryzyko: ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. <i>Transfusion-related acute lung injury</i>, TRALI)	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	TRALI to ciężkie powikłanie. Charakteryzuje się ono poważną niewydolnością oddechową, nagromadzeniem się płynu w płucach (obrzęk płuc) i niskim stężeniem tlenu we krwi. TRALI występuje głównie w wyniku przetoczenia krwi pełnej, koncentratu czerwonych krwinek (erytrocytów), płytek krwi, granulocytów, FFP i krioprecypitatu. W związku z podaniem IVIg zgłoszono zaledwie kilka przypadków TRALI.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Do opublikowanych (opisanych) czynników ryzyka TRALI u biorcy zalicza się: • przewlekłe nadużywanie alkoholu, poważny alkoholizm w wywiadzie, • dodatni bilans płynów przed przetoczeniem, • wentylację mechaniczną, • wstrząs przed przetoczeniem, • czynne palenie, • zabieg chirurgiczny wątroby (przeszczep), • [IL-8] przed przetoczeniem, • (schyłkową) chorobę wątroby • pomostowanie tętnic aortalno-wieńcowych (ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>, CABG)) w nagłych wypadkach, • nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego,

	• masywne przetoczenie, • sepsę, • wiek pacjenta, • czas podłączenia do płucoserca.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

Istotne potencjalne ryzyko: neutropenia/leukopenia	
Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem	Od czasu wprowadzenia leczenia różnych chorób immunologicznych przy pomocy IVIg neutropenia/leukopenia są rzadko zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Neutropenię/leukopenię po podaniu IVIg po raz pierwszy rozpoznano u pacjentów z ITP (ang. Immune Thrombocytopenia, małopłytkowość immunologiczna). Według raportu z 1992 roku u pacjenta z toczniem rumieniowatym układowym w fazie aktywnej zastosowano dwa cykle wlewów IVIg, a po każdym z nich występowała u niego wyraźna neutropenia/leukopenia, potwierdzając związek między IVIg a zdarzeniem w postaci neutropenii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Do czynników ryzyka wystąpienia neutropenii/leukopenii zalicza się: • choroby krwinek lub szpiku kostnego; • raka i leczenie przeciwnowotworowe; • schorzenia wrodzone; • choroby zakaźne; • choroby autoimmunologiczne; • niedożywienie; • stosowane leki.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Wymienione w ChPL (punkty 4.4 i 4.8) i w ulotce dla pacjenta (punkty 2 i 4)

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1. Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nie ma żadnych badań stanowiących warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ani specjalnego wymogu dotyczącego produktu leczniczego *Octagam 5%*.

II.C.2. Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego *Octagam 5%*.