

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Berinert 2000(3000) przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema- HAE) jest chorobą (występującą od urodzenia) charakteryzującą się przepuszczalnością naczyń krwionośnych. Nie jest chorobą alergiczną. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy powoduje nagłe objawy wywołane przez brak lub nieprawidłowe działanie ważnego białka zwanego inhibitorem C1-esterazy (C1-INH). Wrodzona obrzęk naczynioruchowy typu 2 występuje, gdy C1-INH działa nieprawidłowo. Choroba charakteryzuje się następującymi objawami:

- obrzęk dłoni i stóp, który pojawia się nagle,
- obrzęk twarzy z wrażeniem napinania, które pojawia się nagle,
- obrzęk powiek, obrzęk warg, ewentualnie obrzęk krtani (narząd głosu) z trudnością w oddychaniu, obrzęk języka, i
- kolkowe bóle brzucha.

Ogólnie, nagłe pojawienie się objawów choroby może dotyczyć każdej części ciała i może wystąpić u młodzieży i dorosłych pacjentów, zwłaszcza przed zabiegami medycznymi, stomatologicznymi lub chirurgicznymi.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

W leczeniu ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego HAE koncentrat C1-INH jest podany dożylnie (iv; dożylne), w leczeniu z wyboru w celu zapobiegania objawom HAE, Berinert 2000(3000) jest podany podskórnie (sc; podskórne). Berinert i Berinert 2000(3000) składa się z ludzkiego osocza C1-INH, które może zastąpić brakujące lub nieprawidłowo funkcjonujące białko u pacjentów z HAE i może złagodzić objawy.

Berinert

Bezpieczeństwo i skuteczność Berinert wykazano w ponad 10 badaniach. W dwóch badaniach wykazano, że Berinert łagodził objawy w obrębie jamy brzusznej lub twarzy reakcji związanych z HAE szybciej niż placebo w ciągu 24 godzin, u większości pacjentów. W innym badaniu porównywano podawanie dożylne i podskórne produktu leczniczego Berinert u 24 pacjentów z HAE, u których nie zaobserwowano niespodziewanego ryzyka związanego z leczeniem podskórnym. Organizm człowieka może produkować rodzaj białka, zwanego przeciwciałem, które może atakować leki, czyniąc je nieskutecznymi. Tworzenie przeciwciał było przedmiotem badania, w którym 46 pacjentów z HAE było leczonych produktem leczniczym Berinert; nie zaobserwowano powstawania przeciwciał przeciwko Berinert. Przenoszenie wirusów stanowi ryzyko w przypadku Berinert; nie stwierdzono potwierdzonych przypadków infekcji wirusowej w 2 odpowiednich badaniach z udziałem 13 pacjentów z niedoborem C1-INH. Rejestr gromadzący informacje dotyczące 15 000 infuzji Berinert spośród 318 leczonych pacjentów z HAE w ciągu 5 lat nie wykazał korelacji między dawką Berinert a liczbą działań niepożądanych w każdym przypadku. Badanie, w którym 20 kobiet w ciąży było leczonych produktem leczniczym Berinert, nie wykazało działań niepożądanych podczas stosowania leku Berinert, u tych kobiet, i nie miało szkodliwego wpływu na dzieci. Wykazano także, że Berinert jest skuteczny u 30 pacjentów poddawanych substytucji C1-INH po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego (proces, w którym krew krąży poza ciałem, proces prowadzi się, kiedy krew powraca), gdzie nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych; stosowanie produktu leczniczego Berinert było również skuteczne

w porównaniu z placebo u osób z niskim poziomem C1-INH przed operacją u osób z problemami z sercem.

Berinert 2000 (3000)

Berinert 2000 (3000) jest stosowany w zapobieganiu ataków HAE u młodzieży i dorosłych pacjentów i jest przeznaczony do samodzielnego podawania podskórnego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w 4 badaniach. W badaniu z udziałem 16 zdrowych ochotników, którym podawano dożylnie Berinert,2000(3000) nie zidentyfikowano żadnych istotnych problemów związanych z bezpieczeństwem. W badaniu obejmującym 3 różne dawki produktu Berinert 2000(3000) u 18 pacjentów z HAE, nie zidentyfikowano żadnych istotnych problemów związanych z bezpieczeństwem, a każda dawka była skuteczna. W innym badaniu oceniano skuteczność produktu Berinert 2000(3000) w zapobieganiu HAE u 86 pacjentów z HAE leczonych przez 16 tygodni; leczenie przy zastosowaniu produktu Berinert 2000(3000) zmniejszyło liczbę ataków HAE. Trwające obecnie badanie dotyczące prowadzonej długo profilaktyki HAE u 120 pacjentów leczonych produktem Berinert 2000(3000) przez dłużej niż 1 rok. Badanie to nadal pokazuje, że Berinert 2000(3000) jest skuteczny w zapobieganiu ataków HAE. W obu badaniach nie zidentyfikowano żadnych istotnych problemów związanych z bezpieczeństwem.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefis*)

W badaniach głównych i wspomagających prawie wszyscy pacjenci byli białymi osobami rasy kaukaskiej w wieku od 18 do 65 lat. Nie ma dowodów sugerujących, że wyniki byłyby inne, u osób innych niż białe, lub u pacjentów młodszych lub starszych. Badania z udziałem dzieci, osób w podeszłym wieku oraz kobiet w ciąży lub w okresie laktacji są ograniczone, chociaż niewielka ich liczba w badaniach klinicznych i publikacjach sugeruje, że Berinert jak i Berinert 2000(3000), jest bezpieczny i wykazuje podobną korzyść dla badanych populacji w większej liczbie.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Summary of safety concerns)

Berinert

Istotne zidentyfikowane ryzyko (Important identified risks)

Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)	Możliwość zapobiegania (Preventability)
Reakcje alergiczne (nadwrażliwość/ reakcja anafilaktyczna)	Może występować podczas stosowania leku Berinert i może wahać się od łagodnego (wysypki) do ciężkiego (wstrząs zakończony zgonem).	Nie zaleca się stosowania Berinert w przypadku uczulenia na C1-INH lub inne składniki Berinert. Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza prowadzącego o swoich alergiach i przyjmowanych lekach przeciwhistaminowych lub kortykosteroidach, jeśli są zalecone przez ich lekarza. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (z trudnościami w oddychaniu lub zawrotami głowy) należy natychmiast przerwać stosowanie leku Berinert. W przypadku obrzęku krtani należy wdrożyć stałe monitorowanie.
Zakrzepica lub zakrzepy krwi (powikłania zakrzepowozatorowe)	Mogą wpłynąć na tętnice lub żyły. W żyłach, mogą prowadzić do bolesnego obrzęku nóg i zakrzepów w płucach zagrażających życiu lub śmiertelnych. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru - szczególnie u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami.	Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza prowadzącego, jeśli w przeszłości występowały zakrzepy krwi lub przyjmowane były leki rozrzedzające krew z jakiegokolwiek powodu. Należy poinformować lekarza o wszelkich innych lekach przyjmowanych w tym samym czasie z Berinert.
Brak skuteczności	Z biegiem czasu, mogą pojawić się przeciwciała, które mogą zmniejszyć skuteczność Berinert, lub może być wymagane zwiększenie dawek.	Pacjenci muszą poinformować swojego lekarza prowadzącego o powtarzających się lub nasilających się objawach.

C1-INH=C1 inhibitor esterazy

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>))
Przenoszenie zakażeń, takich jak wirusy	Kiedy produkty lecznicze są wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, podejmowane są środki, mające na celu zapobieganie przenoszeniu infekcji na pacjentów. Obejmują one: • Staranny dobór dawców krwi i osocza, w celu wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, oraz • Badanie każdej donacji i puli osocza pod kątem obecności wirusów / zakażeń. Wytwórcy tych produktów wprowadzają także w procesie przetwarzania krwi lub osocza etapy inaktywacji lub usuwania wirusów. Pomimo tych środków, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego, dlatego przenoszenie zakażeń jest nazywane "potencjalnym ryzykiem". Dotyczy również wszelkich nieznanymi lub nowych wirusów lub innych czynników zakaźnych.
Zastosowanie leku z innych powodów niż HAE (doraźne leczenie lub zapobieganie przed procedurą lub zabiegiem chirurgicznym)	Nie wiadomo, czy lek działa (jest skuteczny), czy jest bezpieczny, gdy jest stosowany z przyczyn innych niż te, dla których lek został zatwierdzony (we wskazaniu).

HAE=wrodzony obrzęk naczynioruchowy

Brakujące informacje (*Missing information*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Ograniczone informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią	• Pacjentki w ciąży i karmiący piersią powinni poprosić o poradę swojego lekarza przed przyjęciem jakiegokolwiek leku. • W czasie ciąży i karmienia piersią produkt leczniczy Berinert należy podawać tylko wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne.
Ograniczone informacje dotyczące dzieci	Dostępne informacje sugerują brak różnic u dzieci w porównaniu z dorosłymi w przeprowadzonych badaniach klinicznych.
Ograniczone informacje dotyczące osób starszych	Dostępne informacje sugerują brak różnic u osób starszych w porównaniu z dorosłymi w przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Berinert 2000(3000)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Reakcje alergiczne (nadwrażliwość/ reakcja anafilaktyczna)	Może występować podczas stosowania leku Berinert 2000(3000) i może wahać się od łagodnego (wysypki) do ciężkiego (wstrząs zakończony zgonem).	Nie zaleca się stosowania produktu Berinert 2000(3000) w przypadku uczulenia na C1-INH lub inny składniki Berinert.2000(3000). Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza prowadzącego o swoich alergiach i przyjmowanych lekach przeciwhistaminowych lub kortykosteroidach, jeśli są zalecone przez ich lekarza. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (z trudnościami w oddychaniu lub zawrotami głowy) należy natychmiast przerwać stosowanie leku Berinert 2000(3000). W przypadku obrzęku krtani należy wdrożyć stałe monitorowanie.

C1-INH=C1 inhibitor esterazy

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)
Zakrzepica lub zakrzepy krwi (powikłania zakrzepowo-zatorowe)	Berinert 20000(3000) (w przeciwieństwie do istotnego zidentyfikowanego zagrożenia dla Berinert), ponieważ nie ma żadnych opisanych przypadków z potwierdzonym związkiem przyczynowym pomiędzy podawaniem Berinert 2000(3000), a wystąpieniem powikłania zakrzepowo-zatorowego. Powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą wpływać na tętnice lub żyły. W żyłach, mogą prowadzić do bolesnego obrzęku nóg i zakrzepów w płucach zagrażających życiu lub śmiertelnych. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru - szczególnie u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami Powikłania zakrzepowo-zatorowe są istotnym potencjalnym zagrożeniem w przypadku podawania produktu.
Przenoszenie zakażeń, takich jak wirusy	Kiedy produkty lecznicze są wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, podejmowane są środki, mające na celu zapobieganie przenoszenia infekcji na pacjentów. Obejmują one: • Staranny dobór dawców krwi i osocza, w celu wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, oraz • Badanie każdej donacji i puli osocza pod kątem obecności wirusów / zakażeń. Wytwórcy tych produktów wprowadzają także w procesie przetwarzania krwi lub osocza etapy inaktywacji lub usuwania wirusów. Pomimo tych środków, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego, dlatego przenoszenie zakażeń jest nazywane "potencjalnym ryzykiem". Dotyczy również wszelkich nieznanych lub nowych wirusów lub innych czynników zakaźnych.

Brakujące informacje (Missing information)

Ryzyko(Risk)	Dostępne informacje (What is known)
Ograniczone informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią	• Pacjentki w ciąży i karmiący piersią powinni poprosić o poradę swojego lekarza przed przyjęciem jakiegokolwiek leku. • W czasie ciąży i karmienia piersią produkt leczniczy Berinert 2000(3000) należy podawać tylko wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne.
Ograniczone informacje dotyczące dzieci	Dostępne informacje sugerują brak różnic u dzieci w porównaniu z dorosłymi w przeprowadzonych badaniach klinicznych.
Ograniczone informacje dotyczące osób starszych	Dostępne informacje sugerują brak różnic u osób starszych w porównaniu z dorosłymi w przeprowadzonych badaniach klinicznych.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (Summary of risk minimization measures by safety concern)

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania (PIL). Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dla Berinert i Berinert 2000(3000) można znaleźć w wykazie produktów leczniczych oraz na stronie Heads of Medicines

<http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/52384>

<http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/52385>

Lek ten nie ma żadnych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (Planned post authorization development plan)

Berinert

W planie rozwoju po dopuszczeniu do obrotu jest jedno trwające badanie kliniczne, jak przedstawiono w Tabeli 40.

Tabela1: Lista badań (zaplanowanych lub trwających) w planie rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Badanie/działanie (włączając numer badania) <i>Study/activity (including study number)</i>	Cel/przedmiot badania <i>(Objectives)</i>	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa/ skuteczności <i>(Safety concerns/efficacy issue addressed)</i>	Status <i>(Status)</i>	Planowana data złożenia raportu częściowego i końcowego <i>(Planned date for submission of (interim and) final results)</i>
Badanie obserwacyjne dla Berinert CE1145_5001 (nieinterwencyjne)	Monitorowanie wprowadzenia dawkowania w oparciu o masę ciała w warunkach rutynowego stosowania (rzeczywistej sytuacji życiowej). Zbieranie i ocena danych dotyczących stosowania leku o zmniejszonej objętości Berinert 1500 j.m. (zatwierdzonego przez właściwy organ w grudniu 2014 r.). Ponadto zostaną zebrane dane dotyczące skuteczności i tolerancji.	Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji będą analizowane zgodnie z opisem klinicznym, podjętym działaniem, częstością, ciężkością, prawdopodobieństwem związku przyczynowego, wynikiem i korelacją z dawką. Działania niepożądane będą kodowane przy użyciu słownika Medical Dictionary for Regulatory Activities i będą pogrupowane według częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.	Rozpoczęte	31 grudnia 2017.

Badanie kliniczne nie jest warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Berinert 2000(3000)

Nie dotyczy; nie ma zaplanowanych badań / aktywności w planie rozwoju po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym(Summary of changes to the Risk Management Plan overtime)

Podsumowanie zmian w RMP w porządku chronologicznym przedstawiono w Tabeli 41.

Tabela2: Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu (Version)	Data (Date)	Zagadnienie (Safety Concerns)	Komentarze (Comment)
Version 1.0	Maj 2012	Istotne zidentyfikowane ryzyko (nadwrażliwość/ reakcje anafilaktyczne powikłania zakrzepowozatorowe Istotne potencjalne zagrożenia Przenoszenie zakażeń Brakujące informacje Ograniczone informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią Ograniczone informacje dotyczące dzieci Ograniczone informacje dotyczące osób starszych	Nie były potrzebne dodatkowe czynności zmniejszające ryzyko.
Version 2.0	Czerwiec 2013	Wprowadzono brak skuteczności jako zidentyfikowane ryzyko , na żądanie Instytutu Paul-Erlich, jako skutek kategoryzacji. Wprowadzono użycie poza wskazaniem jako potencjalne zagrożenie, na rządanie Health Canada.	Nie były potrzebne dodatkowe czynności zmniejszające ryzyko.

Version 3.0	Październik 2013	Nie dodano żadnych dodatkowych zidentyfikowanych ani potencjalnych zagrożeń.	Nie były potrzebne dodatkowe czynności zmniejszające ryzyko.
Version 3.1	Marzec 2015	Nie dodano żadnych dodatkowych zidentyfikowanych ani potencjalnych zagrożeń.	Poprawienie drobnych błędów pisarskich w Sekcji VI.2.4(Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania).
Version 4.0	Grudzień 2016	Nie dodano żadnych dodatkowych zidentyfikowanych ani potencjalnych zagrożeń dla Berinert. RMP zostało zaktualizowaneo proponowane informacje dotyczące podawanego podskórnie Berinert 2000 i 3000 z uwzględnieniem następujących zagadnień dotyczących bezpieczeństwa. Istotne zidentyfikowane ryzyko (Nadwrażliwość/ reakcje anafilaktyczne Istotne potencjalne zagrożenia Powikłania zakrzepowozatorowe Przenoszenie zakażeń Brakujące informacje Ograniczone informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią Ograniczone informacje dotyczące dzieci Ograniczone informacje dotyczące osób starszych	
Version 4.1	Sierpień 2017	Nie dodano żadnych dodatkowych zidentyfikowanych ani potencjalnych zagrożeń.	Kategoryzacja badań w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dodana do tabeli 33 i 34 oraz ChPL UE znajdującej się w Annex 2.

Version 4.2	Grudzień2017	Nie dodano żadnych dodatkowych zidentyfikowanych ani potencjalnych zagrożeń.	Proponowane wskazanie dla CSL830 zaktualizowano przez RMS na dzień180 w odpowiedziach do Raportu Oceniającego Assessment Report DE/H/0481/003-004/DC
-------------	--------------	--	--

Sc=podskórne; RMP=Plan zarządzania Ryzykiem.