

Tabela 32. Środki minimalizacji ryzyka – podsumowanie

Kwestie związane z bezpieczeństwem	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób starszych w wieku od 65 lat	Omówiono w ChPL, punkt 4.4	Brak
Przedawkowanie	Omówiono w ChPL, punkt 4.9	Brak

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechniania choroby

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to grupa chorób układu odpornościowego uwarunkowanych genetycznie, przekazywanych w genach przez jednego lub oboje rodziców. Osoby z PNO często cierpią na zakażenia, choroby autoimmunologiczne (choroby występujące, kiedy układ odpornościowy atakuje własne komórki i tkanki) oraz niektóre nowotwory. Istnieje ponad 150 rodzajów PNO wywoływanych przez różne defekty w obrębie 120 różnych genów. Na PNO choruje średnio jedna na 10 000 osób. Na terenie Europy przeprowadzono liczne badania w celu oszacowania wskaźnika obciążenia PNO, lecz ich wyniki były niejednoznaczne, wahając się od 1,9 do 5,6 przypadku na populację 100 000 osób w 2012 r. Badanie przeprowadzone w 2005 r. w Stanach Zjednoczonych wykazało, że PNO zdiagnozowano w 86 przypadkach na 100 000 mieszkańców, podczas gdy wcześniejsze szacunki mówiły o jednym przypadku na 10 000. Rzadkie niedobory odporności, takie jak ciężkie złożone niedobory odporności (ang. severe combined immunodeficiency, SCID), występują w przypadku jednego na każde 100 000 do 500 000 urodzeń. Natomiast izolowany niedobór IgA może występować u jednej na każde 300 do 18 500 osób, w zależności od grupy etnicznej.

U pacjentów z nowotworami krwi (takimi jak przewlekła białaczka limfocytowa; ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) występuje brak wytwarzania przeciwciał i nawracające zakażenia, kiedy stosowane profilaktycznie antybiotyki nie są skuteczne. CLL to w krajach Zachodu najpowszechniej występujący rodzaj białaczki. Na świecie rozwój CLL przedstawia się różnie, z uwagi na wykazane różnice związane z przynależnością do rozmaitych grup etnicznych w populacji. Szacunkowa częstość występowania CLL w Europie wynosi rocznie ok. 6,96 przypadku na populację liczącą 100 000 osób, natomiast w Stanach Zjednoczonych jest ona niższa i wynosi 4,5 przypadku na populację 100 000 osób. CLL występuje od 30% do 50% razy częściej u mężczyzn niż u kobiet i uznawana jest za chorobę starzejącego się społeczeństwa – występowanie choroby zwiększa się u osób mniej



więcej w wieku 50 lat, a mediana wieku to około 70 lat w momencie diagnozy. W Unii Europejskiej z CLL żyje około 46 000 osób.

Pacjenci chorzy na raka szpiku kostnego (szpiczak mnogi) dotknięci są drugim najpowszechniej występującym nowotworem hematologicznym w krajach Zachodu, stanowiącym od 10% do 15% wszystkich hematologicznych nowotworów złośliwych. Ten nowotwór hematologiczny dotyka osoby w każdym wieku, jednak szanse zachorowania rosną z każdą dekadą życia. Około 72% przypadków występuje u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, a mediana wieku wynosi 70 lat w momencie diagnozy. Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi 0,8% wszystkich przypadków diagnozy raka – częstotliwość występowania wynosi od 0,4 do 6 przypadków na 100 000 osobo-lat. Rozwój tej choroby jest najwyższy w Ameryce Północnej, Australii, Nowej Zelandii oraz Europie, tam też zaobserwować można tendencję wzrostową, w przeciwieństwie do krajów azjatyckich, gdzie sytuacja jest stosunkowo stabilna. Wśród ogółu społeczeństwa ryzyko zachorowania na szpiczaka mnogiego jest 1,5 raza większe u mężczyzn niż u kobiet, a predyspozycja genetyczna może dodatkowo zwiększać ryzyko.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Immunoglobulina ludzka normalna 20% należy do klasy leków zwanych „immunoglobulinami ludzkimi normalnymi”. Immunoglobuliny znane są również, jako przeciwciała i znajdują się we krwi zdrowej osoby. Przeciwciała są częścią układu odpornościowego i pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

CUVITRU stosuje się u pacjentów, którym brakuje przeciwciał we krwi i u których występują częste infekcje. Regularne przyjmowanie odpowiednich dawek leku CUVITRU może podnieść nieprawidłowo niskie poziomy immunoglobulin we krwi do prawidłowego poziomu. Jest to tzw. „leczenie zastępcze”.

CUVITRU zaleca się:

- pacjentom z wrodzonym brakiem wytwarzania przeciwciał (zespoły pierwotnego niedoboru odporności);
- pacjentom z nowotworem krwi (przewlekła białaczka limfocytowa), który prowadzi do braku wytwarzania przeciwciał i nawracających zakażeń, kiedy nie może być stosowane profilaktyczne leczenie antybiotykami lub jest ono nieskuteczne;
- pacjentom z nowotworem szpiku kostnego (szpiczak mnogi) i brakiem wytwarzania przeciwciał z nawracającymi zakażeniami;
- pacjentom z rakiem szpiku kostnego (szpiczak mnogi) i brakiem produkcji przeciwciał z nawracającymi infekcjami.
- pacjentom przed i po przeszczepie komórek macierzystych (przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

CUVITRU przynosi korzyści pacjentom pediatrycznym, u których występują trudności



z uzyskaniem dostępu do żył oraz pacjentom zainteresowanym leczeniem domowym, ponieważ lek można przyjmować samodzielnie. Wyższe stężenie pozwala na zastosowanie mniejszej objętości infuzji, dzięki czemu można zmniejszyć liczbę wkłuć i/lub czas trwania infuzji.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie wiadomo, czy CUVITRU można bezpiecznie stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Badania kliniczne z zastosowaniem immunoglobuliny podawanej podskórnie (IGSC), 20% nie obejmowały kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią. Brak jest informacji na temat wpływu CUVITRU na ciążę, karmienie piersią i płodność.

VI.2.4 Podsumowanie informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania

Tabela 33. Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenie wyników laboratoryjnych badań krwi	CUVITRU zawiera wiele różnych przeciwciał i niektóre spośród nich mogą wpływać na wyniki badań krwi (badania serologiczne).	Pacjenci i ich lekarze powinni być świadomi, że wyniki niektórych badań krwi mogą być nieprecyzyjne, jeśli dana osoba przyjmowała lek CUVITRU, z uwagi na przeniesienie przeciwciał z leku.
Zmiany w odpowiedzi immunologicznej organizmu, w tym: • Obniżona skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takich jak szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej (zmieniona odpowiedź immunologiczna i wpływ na badania laboratoryjne; obniżona skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy przeciwko odrze, śwince, różyczce oraz wirusowi ospy wietrznej i półpaśca)	Skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy może być obniżona przez okres przynajmniej od sześciu tygodni do trzech miesięcy. Dotyczy to szczepionek przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. W przypadku szczepionki przeciwko odrze efekt ten może utrzymywać się do roku.	Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi statusu pacjenta dotyczącego szczepień.



Reakcje alergiczne (w tym ciężkie reakcje alergiczne, z powodu których człowiek przestaje oddychać lub jego serce przestaje bić), w szczególności u pacjentów z niedoborem immunoglobuliny A (IgA)	Rzeczywiste reakcje alergiczne na immunoglobuliny są rzadkie, lecz mogą się zdarzyć, w szczególności u osób z niedoborem IgA. Mimo iż zdarza się to rzadko, leki zawierające immunoglobuliny ludzkie mogą czasem powodować spadek ciśnienia tętniczego krwi z anafilaksją (ciężka reakcja alergiczna, z powodu której człowiek przestaje oddychać lub jego serce przestaje bić, mogąca prowadzić do śmierci). Może się to zdarzyć nawet u pacjentów, którzy byli już wcześniej leczeni immunoglobulinami bez występowania działań niepożądanych.	Reakcje alergiczne (w tym ciężkie reakcje alergiczne, z powodu których człowiek przestaje oddychać lub jego serce przestaje bić), w szczególności u pacjentów z niedoborem immunoglobuliny A (IgA). Pacjenci z przeciwciałami anti-IgA, u których leczenie preparatami IgG podawanymi podskórnie pozostaje jedyną możliwością, mogą być leczeni CUVITRU wyłącznie pod ścisłym nadzorem medycznym.
Zakrzepy (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)	Zakrzepy występowały u pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie (wprowadzanymi do żyły) lub podskórnie (wprowadzanymi pod skórę). Niektóre czynniki ryzyka zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepu. Należą do nich zaawansowany wiek, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, choroby serca, wystąpienie zakrzepu w przeszłości, zaburzenia krzepnięcia, brak aktywności fizycznej, odwodnienie lub wysoka gęstość krwi.	Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach zakrzepu, do których należą duszności, ból i obrzęk ręki lub nogi, ból w klatce piersiowej bądź zaburzenia w obrębie układu nerwowego. Powinni również zostać poinstruowani, że w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Przed rozpoczęciem leczenia immunoglobulinami pacjent powinien być dobrze nawodniony.

Tabela 34. Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje
Rozpad czerwonych krwinek i/lub niedobór czerwonych krwinek w wyniku takiego rozpadu (hemoliza/niedokrwistość hemolityczna)	Leki na bazie immunoglobulin mogą zawierać przeciwciała przeciwko niektórym grupom krwi, co może powodować, że czerwone krwinki zostaną zaatakowane przez te przeciwciała i nastąpi ich rozpad. Jeżeli nastąpi rozpad zbyt wielu czerwonych krwinek, może się rozwinąć szczególny rodzaj niedokrwistości zwany niedokrwistością hemolityczną.
Błąd medyczny: nieprawidłowa droga podania leku	Błąd medyczny może nastąpić podczas podawania leku. Na przykład może zostać podana nieprawidłowa dawka bądź lek może zostać podany dożylnie (wprowadzony do żyły) zamiast podskórnie (wprowadzony pod skórę).



Przeniesienie czynników zakaźnych	Ponieważ lek CUVITRU powstaje z puli osocza ludzkiego, istnieje prawdopodobieństwo, że może on zawierać czynniki zakaźne, które mogą zostać przeniesione wraz z lekiem. Podczas wytwarzania leku CUVITRU stosuje się kilka metod zapobiegania, mających na celu pozbycie się czynników zakaźnych, lecz nie można zupełnie wykluczyć ich obecności.
Ciężkie działania niepożądane w obrębie nerek, w tym niewydolność nerek	U niektórych osób, które otrzymywały immunoglobuliny dożylnie wystąpiła niewydolność nerek. W większości tych przypadków osoby te miały inne problemy zdrowotne mogące prowadzić do niewydolności nerek.
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)	U niektórych osób, które otrzymywały immunoglobuliny dożylnie wystąpiło aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne w przypadku stosowania wysokich dawek immunoglobulin.

Tabela 35. Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią	Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z lekiem CUVITRU z udziałem kobiet w ciąży bądź karmiących piersią. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka. Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą wspomagać ochronę noworodka przed szkodliwymi mikroorganizmami dostającymi się do organizmu przez błony śluzowe.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u noworodków i niemowląt w wieku do 2 lat	Nad lekiem CUVITRU nie zostały przeprowadzone żadne badania kliniczne z udziałem dzieci w wieku poniżej 2 lat. Doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin wskazuje, że w przypadku leku CUVITRU nie należy spodziewać się wystąpienia jakichkolwiek działań o szkodliwym wpływie na przebieg leczenia dzieci w wieku do 2 lat.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności narządów (np. nerek, wątroby lub serca)	Dostępne są ograniczone informacje pochodzące z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności narządów (np. nerek, wątroby lub serca).
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób starszych w wieku od 65 lat.	W badaniach klinicznych z zastosowaniem leku CUVITRU brała udział niewielka liczba osób starszych w wieku co najmniej 65 lat.
Przedawkowanie	Efekty podania zbyt dużej dawki leku CUVITRU nie są znane.



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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) zapewniającą lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka oraz rekomendacje w zakresie jego minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana prostszym językiem jest przedstawiona w formie ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania CUVITRU będzie można znaleźć na stronie EPAR po dopuszczeniu leku do obrotu.

W przypadku leku CUVITRU nie istnieją żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy.



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

Istotne zmiany wprowadzone do Planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 36. Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Kwestie związane z bezpieczeństwem	Komentarz
1,0	4 maja 2015	<i>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</i> Zaburzenie wyników badań serologicznych po infuzji immunoglobuliny Zmieniona odpowiedź immunologiczna i wpływ na badania laboratoryjne: Obniżona skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy przeciwko odrze, śwince, różyczce oraz wirusowi ospy wietrznej i półpaśca <i>Ważne potencjalne ryzyka:</i> Reakcje alergiczne/nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, w szczególności u pacjentów z niedoborem IgA i przeciwciałami IgA Hemoliza/niedokrwistość hemolityczna Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe Przeniesienie czynników zakaźnych Ciężkie działania niepożądane w obrębie nerek, w tym niewydolność nerek Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <i>Brakujące informacje:</i> Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią. Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u noworodków i niemowląt w wieku do 2 lat Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności narządów (np. nerek, wątroby lub serca) Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób starszych w wieku od 65 lat	



Wersja	Data	Kwestie związane z bezpieczeństwem	Komentarz
Wersja 1,0 - aktualizacja	20 listopada 2015	Reakcje alergiczne/nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, w szczególności u pacjentów z niedoborem IgA i przeciwciałami IgA oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zostały włączone do listy ważnych zidentyfikowanych ryzyk Błąd medyczny został dodany jako ważne potencjalne ryzyko Przedawkowanie zostało dodane do brakujących informacji.	
Wersja 1,1	7 marca 2016	Dodano dane uzyskane z zakończonego badania klinicznego nr 170904.	

[Podpis]
22.06.2016