

## **Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego *octanine F* (*Factor IX coagulationis humanus*)**

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan) dla produktu leczniczego *octanine F*. RMP szczegółowo opisuje istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego *octanine F*, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego *octanine F*.

Charakterystyka produktu leczniczego *octanine F* (ChPL) i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy *octanine F* powinien być stosowany.

### **I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania**

Produkt leczniczy *octanine F* jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (pełne wskazania można znaleźć w ChPL). Produkt leczniczy zawiera ludzki czynnik krzepnięcia IX jako substancję czynną, podawany jest we wstrzyknięciu dożylnym.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego *octanine F*, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego *octanine F* wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- szczegółowe 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. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report, PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

#### **II.A Lista istotnych ryzyk i brakujących informacji**

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego *octanine F* to ryzyka, 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 leczniczego *octanine F*. 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 odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

| Lista istotnych ryzyk i brakujących informacji |                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Istotne zidentyfikowane ryzyka                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozwój inhibitorów (przeciwciał przeciwko czynnikowi IX)</li> <li>- Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne</li> <li>- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</li> </ul> |
| Istotne potencjalne ryzyka                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Podejrzenie przenoszenia zakażenia patogenem</li> <li>- Małopłytkowość indukowana heparyną</li> <li>- Zespół nerczycowy w indukcji tolerancji immunologicznej</li> </ul>     |
| Brakujące informacje                           | - Brak                                                                                                                                                                                                                |

## II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Rozwój inhibitorów (przeciwciał przeciwko czynnikowi IX) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem                | Powstawanie inhibitorów czynnika IX jest najważniejszym powikłaniem w leczeniu hemofilii. Inhibitory są przeciwciałami przeciwko czynnikowi IX, wytwarzanymi przez układ odpornościowy organizmu, które mogą powodować, że lek przestaje działać, co prowadzi do utraty kontroli nad krwawieniem i potencjalnie śmiertelnych epizodów masywnego krwawienia.        |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                           | Wcześniej nieleczeni pacjenci, ale także okresy intensywnego leczenia (np. poważne krwawienia lub operacja) oraz zmiana jednego produktu zawierającego czynnik IX na inny są uważane za niegenetyczne czynniki ryzyka. Głównymi genetycznymi czynnikami ryzyka jest występowanie inhibitorów w wywiadzie rodzinnym oraz pewne rodzaje mutacji w genie czynnika IX. |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                              | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br>ChPL punkt 4.4 i 4.8<br>Ulotka dla pacjenta punkt 2, 3 i 4.                                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem                   | Podobnie jak w przypadku każdego produktu białkowego podawanego dożylnie, mogą występować reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. W niektórych przypadkach reakcje alergiczne mogą być ciężkie. Zazwyczaj pacjenci całkowicie zdrowieją po leczeniu.                                                     |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                              | Grupami ryzyka są pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie wcześniejszymi reakcjami na produkty uzyskane z osocza lub stwierdzoną nadwrażliwością na składniki produktu leczniczego. Pacjenci z inhibitorami czynnika IX są bardziej narażeni na wystąpienie reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości. |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                 | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br>ChPL punkt 4.3, 4.4 i 4.8<br>Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4                                                                                                                                                                                               |

| <b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem | Koncentraty białkowe czynnika IX mogą powodować niedrożność naczyń krwionośnych z zakrzepem. Ryzyko to jest większe w przypadku produktów o niskiej czystości.<br><br>Zakrzepy krwi mogą występować w tętnicach lub żyłach. W żyłach mogą prowadzić do bolesnego obrzęku nóg (zakrzepica żył głębokich) i bardzo rzadko mogą występować zagrażające życiu lub śmiertelne zakrzepy krwi w płucach, powodujące zatorowość płucną. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego – zwłaszcza u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami.                                                                                                                                                         |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                            | Grupami ryzyka są pacjenci z objawami fibrynolizy (zakrzepy, które ulegają rozpadowi), z występowaniem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (rozległe wykrzepianie krwi w naczyniach krwionośnych), z rozpoznaniem choroby wątroby, z udokumentowanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, po niedawno przebytej operacji, z podwyższonym ryzykiem tworzenia się zakrzepów lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.<br><br>Możliwymi czynnikami ryzyka zakrzepów krwi związanych z wkluciem centralnym są na przykład dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi, rak lub aktywne leczenie raka, wcześniejsze zakrzepy krwi w żyłach lub tętnicach, wiek (osoby w podeszłym wieku i bardzo małe dzieci) oraz czas użytkowania |

|                             |                                                                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | wklucia centralnego.                                                                                    |
| Środki minimalizacji ryzyka | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br>ChPL punkt 4.4 i 4.8<br>Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4 |

**Istotne potencjalne ryzyko: Podejrzenie przenoszenia 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 nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia, gdy podawane są leki przygotowane z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wszelkich nieznanych lub nowych wirusów bądź innych rodzajów zakażeń. |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                            | Pacjenci z osłabionym układem odpornościowym są uważani za szczególnie narażonych na choroby zakaźne wywoływane przez wirusy. Dodatkowymi grupami ryzyka w przypadku zakażeń parwowirusem B19 są kobiety w ciąży (płód do 20 tygodnia ciąży) oraz pacjenci z hemoglobinopatiami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Środki minimalizacji ryzyka                                               | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br>ChPL punkt 4.4<br>Ulotka dla pacjenta punkt 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Istotne potencjalne ryzyko: Małopłytkowość indukowana heparyną**

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem | Heparyna zawarta w produkcie leczniczym <i>octanine F</i> może spowodować nagły spadek liczby płytek krwi do mniej niż 50% liczby początkowej. Jest to reakcja alergiczna zwana „małopłytkowością indukowaną heparyną typu II”. W rzadkich przypadkach u pacjentów, u których wcześniej nie występowała nadwrażliwość na heparynę, spadek liczby płytek krwi może wystąpić po 6-14 dniach od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z wcześniejszą nadwrażliwością na heparynę zmiana ta może wystąpić w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia. Tej ciężkiej postaci zmniejszenia liczby płytek krwi mogą towarzyszyć następujące stany lub może ona prowadzić do następujących stanów: |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• zakrzepy krwi w tętnicach i żyłach</li><li>• niedrożność naczynia krwionośnego spowodowana zakrzepem pochodzącym z innego obszaru</li><li>• ciężkie zaburzenie krzepnięcia krwi zwane koagulopatią ze zużycia</li><li>• zgorzel skórna w obszarze wstrzyknięcia</li><li>• krwawienie przypominające ukąszenie pcheł</li><li>• fioletowe zasiniaczenie</li><li>• smoliste stolce.</li></ul> |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Pacjenci z małopłytkowością indukowaną heparyną typu II (ang. heparin-induced thrombocytopenia, HIT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Środki minimalizacji ryzyka    | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br>ChPL punkt 4.3 i 4.8<br>Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| <b>Istotne potencjalne ryzyko: Zespół nerczycowy w indukcji tolerancji immunologicznej</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku między stosowaniem leku a ryzykiem                  | <p>Zespół nerczycowy to stan, w którym „filtry” w nerkach stają się „nieszczelne” i duże ilości białek przedostają się z krwi do moczu.</p> <p>Zespół nerczycowy obserwowano u pacjentów z hemofilią B z przeciwciałami przeciwko czynnikowi IX (inhibitorami) i reakcjami alergicznymi na produkty zawierające czynnik krzepnięcia IX w wywiadzie, poddawanych indukcji tolerancji immunologicznej (ang. immune tolerance induction, ITI) (gdy lek jest podawany regularnie przez pewien czas w celu przyuczenia organizmu do rozpoznawania leczenia bez reagowania na nie).</p> |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                             | Pacjenci z hemofilią B, zwłaszcza z reakcjami alergicznymi na koncentrat czynnika IX w wywiadzie podczas ITI, są narażeni na ryzyko rozwoju zespołu nerczycowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>ChPL punkt 4.8</p> <p>Ulotka dla pacjenta punkt 4</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## ***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**

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego *octanine F*.

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

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego *octanine F*.