

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Neupogen® (Filgrastimum)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem (z ang. risk management plan, RMP) dla produktu leczniczego Neupogen. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Neupogen, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Neupogen.

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

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Neupogen.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Neupogen zarejestrowano w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów złośliwych; w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, po którym wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego; w celu mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej; w celu zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i skrócenia czasu trwania powikłań infekcyjnych u pacjentów — zarówno dzieci, jak i dorosłych — z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią przebiegającą z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (z ang. absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia, oraz w celu leczenia utrzymującej się neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych (patrz ChPL w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera filgrastym jako substancję czynną, podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym lub wlewie dożylnym.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Neupogen, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie

zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Neupogen wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne,
- ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku,
- zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające 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 PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Neupogen, są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Neupogen to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby 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 Neupogen. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest 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 zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Zespół przeziakania włóśniczek Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej)
Istotne potencjalne ryzyka	Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa u pacjentów z nowotworami piersi i/lub płuc przyjmujących chemioterapię lub radioterapię Zespół uwalniania cytokin
Brakujące informacje	Ryzyko w okresie ciąży i laktacji

II.B. Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Zespół przeziakania włóśniczek	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane do oceny tego zagrożenia pochodzą z dostępnych źródeł danych, w tym z badań klinicznych i zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazano wyższy odsetek wystąpień zespołu przeziakania włóśniczek u uczestników otrzymujących placebo w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi filgrastym.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Występowanie zespołu przeziakania włóśniczek zgłaszano po podaniu wielu leków, w tym interleukin (Kai-Feng i wsp., <i>BMC Cancer</i> , 2011;11:204), gemcytabiny (Baron i wsp., <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> , 2006;18:90-91), doksorubicyny (Krzesiński i wsp., <i>Cardiol J</i> , 2010;17:88-91), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (Al-Homaidhi i wsp., <i>Bone Marrow Transpl</i> , 1998;21(2):209-214) oraz interferonu (Yamamoto i wsp., <i>Arch Intern Med</i> , 2002;25:481-482). Występowanie zespołu przeziakania włóśniczek zgłaszano także w związku z różnorakimi stanami, w tym z zatruciami monotlenkiem węgla, stanem poporodowym oraz łuszczycą krostkową (Kai-Feng i wsp., <i>BMC Cancer</i> , 2011;11:204).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - ChPL punkty 4.4 oraz 4.8 - Ulotka dla pacjenta punkt 4 Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: - Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane do oceny tego zagrożenia pochodzą z dostępnych źródeł danych, w tym z badań klinicznych i zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazano wyższy odsetek wystąpień zespołu ostrej niewydolności oddechowej u uczestników otrzymujących placebo w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi filgrastym.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka obejmują prowadzone równolegle leczenie chemioterapeutyczne oraz współwystępujące zakażenia. Wiele badań wykazało, że podwyższone ryzyko wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc jest związane ze stosowaniem rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (Huang i wsp., <i>Ann Hematol</i> , 2011;90:1145-1151; Katsuya i wsp., <i>Leuk Lymphoma</i> , 2009;50:1818-1823). W przypadku nowotworów płuc leczonych innymi chemioterapeutykami obserwowano występowanie śródmiąższowego zapalenia płuc i innych śródmiąższowych chorób płuc (Zimmerman i wsp., <i>J Clin Onc</i> , 1984;2:396-405).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkty 4.4 oraz 4.8 • Ulotka dla pacjenta punkt 4 Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

Istotne potencjalne ryzyko: Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa u pacjentów z nowotworami piersi i płuc przyjmujących chemioterapię lub radioterapię	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane do oceny tego zagrożenia pochodzą z dostępnych źródeł danych, w tym z badań klinicznych. W porejestacyjnym badaniu bezpieczeństwa stosowania 20160176 wykazano wzrost skorygowanego ryzyka wystąpienia zespołów mielodysplastycznych / ostrej białaczki szpikowej w populacji pacjentów z nowotworami piersi i płuc leczonych pegfilgrastymem w skojarzeniu z chemioterapią i/lub radioterapią. Jednak właściwy urząd uznał analogiczny związek przyczynowo-skutkowy między filgrastymem a występowaniem zespołów mielodysplastycznych / ostrej białaczki szpikowej za nieistotny.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Sama chemioterapia oraz chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią zwiększają ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego / ostrej białaczki szpikowej wśród kobiet w podeszłym wieku z rozpoznaniem nowotworu piersi (Calip i wsp., <i>Breast Cancer Res Treat</i>, 2015;154(1):133-143). <i>Zespół mielodysplastyczny</i> Czynniki ryzyka wystąpienia zespołów mielodysplastycznych obejmują: wywiad obciążony zespołem mielodysplastycznym u krewnych 1. stopnia, niedokrwistość aplastyczną, nocną napadową hemoglobinurię, promieniowanie jonizujące, związki alkilujące, fluorowcowane związki organiczne, miedź, opary powstające podczas spawania łukowego, spaliny, pestycydy, palenie tytoniu, farby do włosów, benzen oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne w zanieczyszczonym powietrzu (Strom i wsp., <i>Semin Hematol</i>, 2008;45:8-13). <i>Ostra białaczka szpikowa</i> Podwyższone ryzyko występowania ostrej białaczki szpikowej zgłaszano wśród krewnych pacjentów chorujących na białaczkę (Hemminki i Jiang, <i>Leuk Res</i>, 2002;26:611-613; Rauscher i wsp., <i>Am J Epidemiol</i>, 2002;156:517-526), u pacjentów przyjmujących środki alkilujące i inhibitory topoizomerazy II (Leone et al, <i>Haematologica</i>, 2007;92:1389-1398) i w związku z narażeniem na środowiskowe czynniki ryzyka, w tym promieniowanie, benzen, pestycydy, palenie tytoniu, diagnostyczne badania radiologiczne, chloramfenikol oraz wirusy (Bowen, <i>Semin Hematol</i>, 2006;43:82-88).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.4 Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

Istotne potencjalne ryzyka: Zespół uwalniania cytokin	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane do oceny tego zagrożenia pochodzą ze zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo nie zgłaszano związanych z filgrastymem przypadków zespołu uwalniania cytokin.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Podawanie przeciwciał monoklonalnych i innych leków wywołuje reakcje związane z wlewem, a czynniki ryzyka występowania reakcji związanych z wlewem zależnych od zespołu uwalniania cytokin są wciąż niejasne. Nasilenie reakcji związanych z wlewem może być związane z liczbą krążących limfocytów (Chung, <i>Oncologist</i> , 2008;13:725-732). W trakcie pierwszego podania rytuksymabu we wlewie pacjenci z nawrotową, przewlekłą białaczką limfatyczną z komórek B lub chłoniakiem z komórek B o niskim stopniu złośliwości, u których liczba limfocytów wynosiła $>50 \times 10^9/l$, byli znacznie bardziej narażeni na wystąpienie poważnych objawów w porównaniu z pacjentami z wyjściowo wyższą liczbą limfocytów ($p = 0,0017$) (Winkler i wsp., <i>Blood</i> , 1999;94(7):2217-2224). Indywidualne ryzyko wystąpienia reakcji na wlew przeciwciała monoklonalnego zależy od drogi i szybkości podawania, postaci leku, podawania leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu oraz od jednocześnie stosowanych leków (Vogel, <i>Clin J Oncol Nurs</i> , 2010;14(2):E10-E21). Ryzyko wystąpienia reakcji na wlew cetuksymabu może być podwyższone w zależności od położenia geograficznego (O'Neil i wsp., <i>J Clin Oncol</i> , 2007;25:3644-3648).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

Brakujące informacje: Ryzyko w okresie ciąży i laktacji	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.6 • Ulotka dla pacjenta punkt 2 Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

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 Neupogen.

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

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Neupogen.