
Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Prothromplex Total NF (zespół protrombiny ludzkiej)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Prothromplex Total NF. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Prothromplex Total NF, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Prothromplex Total NF.

Charakterystyka produktu leczniczego Prothromplex Total NF i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Prothromplex Total NF powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Prothromplex Total NF.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Prothromplex Total NF zarejestrowany do stosowania w leczeniu krwawień lub profilaktyce krwawień okołoperacyjnych w nabytym niedoborze czynników zespołu protrombiny, tj. spowodowanym przez leczenie antagonistami witaminy K lub ich przedawkowaniem, w przypadku gdy konieczne jest szybkie wyrównanie tego niedoboru; oraz w leczeniu krwotoków lub profilaktyce krwawień okołoperacyjnych we wrodzonym niedoborze czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, gdy produkty pojedynczych oczyszczonych czynników nie są dostępne (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera zespół protrombiny ludzkiej jako substancję czynną i podawany jest drogą dożylną.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Prothromplex Total NF, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Prothromplex Total NF 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 oraz 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 Prothromplex Total NF są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Prothromplex Total NF 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 Prothromplex Total NF. 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).

Tabela Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne zidentyfikowane ryzyka	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.
	Zakrzepica i rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC).
	Brak działania terapeutycznego.
Istotne potencjalne ryzyka	Przeniesienie wirusa.
	Wytwarzanie inhibitorów.
	Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami w kontekście szerszego zastosowania, np. krwawienia okołoperacyjnego u pacjentów bez leczenia przeciwzakrzepowego.
Brakujące informacje	Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania w ciąży i u kobiet karmiących piersią.
	Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Tabela Istotne zidentyfikowane ryzyko: Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje

anafilaktyczne.

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego. W literaturze opisywano reakcje alergiczne związane z heparyną zarówno na heparyny niefrakcjonowane, jak i na heparyny drobnocząsteczkowe, ale reakcje te są dość rzadkie. Spektrum reakcji nadwrażliwości na heparynę obejmuje małopłytkowość immunologiczną wywołaną przez heparynę, reakcje skórne typu opóźnionego i alergiczne zapalenie naczyń. Małopłytkowość wywołana przez heparynę występuje u około 1-4% pacjentów leczonych heparyną niefrakcjonowaną.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną, heparynę, substancje pomocnicze lub którekolwiek składniki.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.3 <i>Przeciwwskazania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Punkt 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Istotne zidentyfikowane ryzyko: Zakrzepica i rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC)

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego. Istnieją w literaturze doniesienia o możliwej zakrzepicy po leczeniu koncentratem zespołu czynników protrombiny (ang. Prothrombin complex concentrate, PCC). Należy zauważyć, że we wszystkich tych przypadkach pacjenci otrzymujący PCC mieli zwiększone ryzyko zakrzepicy wynikające z historii choroby lub aktualnej choroby. Ponieważ odzwierciedla to zwykły kontekst podawania PCC, można spodziewać się niewielkiej liczby powikłań. W związku z tym, nie można wykluczyć możliwości, że podawanie PCC ma pewien wpływ na ryzyko. Jednak w przypadkach ostatnio opisanych w piśmiennictwie wydaje się mało prawdopodobne, aby samo podanie PCC było przyczyną zdarzeń zakrzepowych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki terapeutyczne: • Stosowanie dużych dawek • Szybki wlew • Powtarzane dawki Predysponujące czynniki kliniczne: • Choroba wątroby • Niedobór antytrombiny • Nabyte zaburzenia hemostazy (duże krwiaki mięśniowe, unieruchomienie, operacja) • Wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia (izolowany niedobór czynnika VII) • Jakość zastosowanego PCC
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Punkt 4.9 <i>Przedawkowanie</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

	Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Istotne zidentyfikowane ryzyko: Brak działania terapeutycznego.

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego. U osób z niedoborem zespołu czynników protrombiny wytwarzanie inhibitorów można być uznane za brak działania terapeutycznego, a ich rozwój może być jednym z najtrudniejszych problemów związanych z leczeniem. Właściwy współczynnik występowania braku działania terapeutycznego jest nieznan w tej populacji. Oczekuje się jednak, że będzie niski.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Brak działania terapeutycznego może być związany z wytwarzaniem inhibitorów.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.8 <i>Działania niepożądane</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Istotne potencjalne ryzyko: Przeniesienie wirusa

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego. Ponieważ PCC są wytwarzane z ludzkiego osocza, muszą przejść co najmniej jeden etap redukcji lub eliminacji wirusów (mianowicie obróbkę rozpuszczalnikami / detergentem, nanofiltrację i/lub pasteryzację), aby zminimalizować ryzyko przeniesienia wirusa. Te działania są skuteczne w inaktywacji i redukcji wirusów, w tym HIV, WZW typu B i WZW typu C. W związku z tym ryzyko przeniesienia wirusa z jakimkolwiek PCC uważa się za minimalne. W niedawnym systematycznym przeglądzie przeprowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa PCC, ryzyko przeniesienia wirusa wydaje się być niskie.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci ze zwiększonym narażeniem na produkty krwiopochodne lub osoczopochodne mają zwiększone ryzyko przeniesienia wirusa.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Istotne potencjalne ryzyko: Wytwarzanie inhibitorów

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ponieważ nie było żadnych doniesień o tworzeniu inhibitorów związanych z produktem Prothromplex Total NF, przedstawione tutaj informacje oparto na lekach z tej samej klasy (Oktokog alfa - czynnik VIII krzepnięcia krwi ludzki, rekombinowany). Dokładna szybkość tworzenia inhibitora czynnika IX u osób z niedoborem zespołu czynników protrombiny jest nieznana. Jednak u osób z hemofilią B około 30-45% ma ciężką postać choroby, a rozwój przeciwciał hamujących (które skutkują zniesieniem aktywności czynnika krzepnięcia po wlewie czynnika IX) obserwuje się u około 1-3% osób z ciężką postacią hemofili B. W niedawnym badaniu retrospektywnym wytwarzanie inhibitorów obserwowano u 3,89% pacjentów z hemofilią B otrzymujących produkt zawierający czynnik IX.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ciężkość niedoboru zespołu czynników protrombiny, rasa, pochodzenie etniczne, występowanie inhibitorów w wywiadzie rodzinnym i wiek (wiek, w którym zastosowano pierwszą terapię zastępczą) są czynnikami ryzyka rozwoju inhibitorów.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.8 <i>Działania niepożądane</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Istotne potencjalne ryzyko: Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami w kontekście szerszego zastosowania, np. krwawienia okołoperacyjnego u pacjentów bez leczenia przeciwzakrzepowego

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego. PCC były stosowane poza wskazaniami do leczenia rozległego krwawienia u pacjentów poddawanych wcześniejszym operacjom kardiologicznym, naczyniowym lub innym, ale dokładna częstość występowania takich zdarzeń nie jest znana. Chociaż zastosowanie w takich przypadkach występuje coraz częściej, nie ma kontrolowanych badań klinicznych popierających zastosowanie PCC we wskazaniach niewymienionych w informacji o produkcie leczniczym Prothromplex Total NF.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci stosujący produkt leczniczy Prothromplex Total NF poza wskazaniami, bez leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci z rozległymi krwawieniami.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.1 <i>Wskazania do stosowania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Brakujące informacje: Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania w ciąży i u kobiet karmiących piersią

Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.6 <i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak.

Tabela Brakujące informacje: Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży

Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Punkt 4.2 <i>Dawkowanie i sposób podawania</i> , w Charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: 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, które stanowią warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub będących szczególnymi zobowiązaniami dla produktu leczniczego Prothromplex Total NF.

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

Brak badań wymaganych dla produktu leczniczego Prothromplex Total NF.