

I.1 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Rhesonativ przeznaczone do wiadomości publicznej

I.1.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Krew ludzka jest klasyfikowana na podstawie dwóch głównych układów: układu ABO oraz układu Rhesus (Rh). Czynnikiem Rh to białko, które u większości ludzi występuje na powierzchni krwinek czerwonych (wynik Rh-dodatni). Niektórzy ludzie nie mają czynnika Rh — są oni Rh-ujemni.

Czynnik Rh jest dziedziczny. Około 15% dzieci rodzi się z kobiet Rh-ujemnych i około 60% z tych dzieci będzie Rh dodatnie.

Jeżeli matka jest Rh-ujemna, a płód Rh-dodatni i zaledwie niewielka ilość krwi płodu przekroczy łożysko, matka wytworzy przeciwciała przeciwko czynnikowi Rh dziecka. Proces ten zwany jest konfliktem serologicznym. Może on również występować po poronieniu, ciąży pozamacicznej lub aborcji. Te przeciwciała Rh matki zazwyczaj nie stanowią problemu w pierwszej ciąży. Jednak w późniejszej ciąży Rh-dodatniej, przeciwciała Rh matki mogą niszczyć niektóre krwinki czerwone płodu, co może powodować żółtaczkę, niedokrwistość, problemy rozwojowe lub zgon wewnątrzmaciczny.

Druga, ale o wiele rzadsza przyczyna konfliktu serologicznego występuje, gdy osoba Rh-ujemna otrzymuje przetoczoną krew Rh-dodatnią. Może to mieć miejsce w sytuacjach ratunkowych, gdy nie jest dostępna krew zgodna grupowo.

I.1.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Skuteczność produktu leczniczego Rhesonativ w zapobieganiu tworzeniu się przeciwciał przeciwko czynnikowi Rh u kobiet Rh-ujemnych noszących dziecko Rh-dodatnie oceniano w 7 badaniach klinicznych.

W sześciu badaniach obejmujących łącznie 7390 Rh-ujemnych kobiet w ciąży badano skuteczność produktu leczniczego Rhesonativ w profilaktyce poporodowej, co oznacza, że produkt leczniczy Rhesonativ był podawany w ciągu 72 godzin po urodzeniu dziecka. U 21 spośród 7390 kobiet (0,28%) mimo podawania produktu leczniczego Rhesonativ pojawiły się przeciwciała anti-Rh.

W jednym badaniu obejmującym 897 Rh-ujemnych kobiet w ciąży badano skuteczność produktu leczniczego Rhesonativ w profilaktyce prenatalnej, co oznacza, że produkt leczniczy Rhesonativ był podawany przed porodem (w tym badaniu produkt leczniczy Rhesonativ był podawany około 6 do 8 tygodni przed spodziewanym terminem porodu). Spośród 897 kobiet, 529 urodziło dzieci Rh-dodatnie i tuż po porodzie otrzymało kolejny zastrzyk produktu leczniczego Rhesonativ. U dwóch spośród 529 kobiet (0,38%) mimo podawania produktu leczniczego Rhesonativ pojawiły się przeciwciała anti-Rh.

W przypadku drugiego wskazania, „Leczenie osób Rh-ujemnych po przetoczeniu niezgodnej krwi Rh-dodatniej lub innych produktów zawierających krwinki czerwone” dostępne są wyniki z jednego badania klinicznego. W badaniu tym, 21 osób Rh-ujemnych (15 mężczyzn i 6 kobiet) otrzymało Rh-dodatnie płodowe krwinki czerwone. Wykazano, że do zubożenia 1 ml krwi płodu potrzeba około 10 µg produktu leczniczego Rhesonativ.

I.1.3 *Niewiadome związane z korzyściami wynikającymi z leczenia*

Immunoglobuliny anty-D są w użyciu klinicznym od lat 70. XX wieku. Nie ma nieznanych aspektów związanych z korzyściami wynikającymi z leczenia.

I.1.4 *Podsumowanie dotyczące obaw związanych z bezpieczeństwem*

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym ciężkie, nagłe reakcje alergiczne (anafilaktyczne)	Prawdziwe reakcje nadwrażliwości są rzadkie, jednak — podobnie jak w przypadku każdego produktu białkowego — mogą występować odpowiedzi typu alergicznego na immunoglobulinę anty-D. Rezultat takich reakcji zależy od ich ciężkości. Chociaż ciężkie reakcje anafilaktyczne mogą zagrażać życiu, pacjenci z reakcjami alergicznymi zazwyczaj wracają do zdrowia po leczeniu.	Pacjenci powinni być poinformowani, aby obserwowali wczesne oznaki reakcji nadwrażliwości, takie jak wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i ciężkie, nagłe reakcje alergiczne (anafilaksja). U wrażliwych pacjentów, ryzyko reakcji nadwrażliwości i anafilaktycznych można zmniejszyć dzięki premedykacji kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo wirusologiczne	Gdy podawane są produkty lecznicze przygotowane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwość wystąpienia chorób zakaźnych z powodu przeniesienia czynników zakaźnych. W przypadku braku leczenia, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B oraz C (HBV i HCV) mogą spowodować zgon. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) może, w rzadkich przypadkach, prowadzić do ostrej niewydolności wątroby, jednak zwykle ustępuje samoistnie. Zakażenie parwowirusem B19 może być niebezpieczne u kobiet w ciąży (zakażenie płodowe) i u osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. niedokrwistość hemolityczna). Środki podejmowane w celu zapobiegania przeniesieniu czynników zakaźnych przez produkty lecznicze wyprodukowane z osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i materiału wyjściowego pod kątem markerów zakażenia znanymi patogenami i walidację procesów

	produkcyjnych pod kątem możliwości inaktywacji lub usuwania czynników zakaźnych. Proces produkcyjny produktu leczniczego Rhesonativ zawiera dwa specjalne etapy inaktywacji wirusów tj. traktowanie rozpuszczalnikiem/detergentem (S/D) i strącanie etanolem.
Zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowe i zatorowe)	Zakrzepy krwi mogą występować w tętnicach lub żyłach. W żyłach może to prowadzić do bolesnego obrzęku nóg (zakrzepica żył głębokich) i bardzo rzadko zagrażające życiu lub śmiertelne zakrzepy krwi mogą występować w płucach. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru – zwłaszcza u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami. Znane czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (skrzepów krwi) obejmują: zaawansowany wiek, unieruchomienie, (poważny) zabieg chirurgiczny, otyłość, liczne urazy, pęknięcie stawu biodrowego, paraliż kończyn dolnych spowodowany urazem rdzenia kręgowego, niewydolność serca lub układu oddechowego, obecność wklucia centralnego, estrogeny i bardzo szerokie zróżnicowanie dziedzicznych oraz nabytych schorzeń hematologicznych. Środek podejmowany w celu zapobiegania zakrzepom krwi to walidacja procesu wytwarzania w celu ograniczenia znanych zanieczyszczeń, które ułatwiają krzepnięcie krwi (np. aktywowany czynnik krzepnięcia XI (FXIa) itd.). Dodatkowo jako kryterium akceptacji, po zatwierdzeniu władz, zostanie wdrożony test aktywności krzepnięcia. Pacjenci z grupy ryzyka, którzy otrzymują produkt leczniczy Rhesonativ, powinni być monitorowani pod kątem wczesnych oznak zakrzepicy. W stosownych przypadkach można podać zapobiegawcze leki przeciwzakrzepowe.
Utrata/zniszczenie krwinek czerwonych (hemoliza)	Produkty immunoglobulin anty-D mogą zawierać maksymalnie określoną ilość przeciwciał przeciwko grupie krwi A oraz grupie krwi B. Przeciwciała te mogą aktywować układ odpornościowy u biorców i prowadzić do zniszczenia krwinek czerwonych. Zazwyczaj reakcje te mają łagodny charakter i nie dają żadnych objawów klinicznych. W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić znaczna hemoliza powodując niedokrwistość hemolityczną. W ciężkich przypadkach u pacjentów może wystąpić niewydolność nerek i mogą oni wymagać dializy. Może być także konieczne przetoczenie krwi. Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien monitorować parametry krwi, takie jak hemoglobina i hematokryt oraz monitorować objawy niedokrwistości (dusznosc, bledosc).
Interferencje z badaniami (serologicznymi) krwi	Produkty immunoglobulin anty-D oprócz przeciwciał przeciwko czynnikowi Rh (D), zawierają dodatkowo inne przeciwciała. Przeciwciała te pozostają czasowo w krążeniu i mogą prowadzić do fałszywie dodatnich wyników badania krwi.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak skuteczności u pacjentów z nadwagą/otyłością	U pacjentów z nadwagą/otyłością, podawanie produktu leczniczego Rhesonativ do mięśni (domięśniowo) może nie być skuteczne. Dlatego u takiej grupy pacjentów zaleca się podawanie dożylnie produktów immunoglobuliny anty-D.

I.1.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania

Wszystkie leki mają charakterystyki produktu leczniczego (ChPL; zatwierdzone lokalnie informacje na temat przepisywania), które zapewniają lekarzom, farmaceutom i innemu fachowemu personelowi opieki zdrowotnej szczegóły, w jaki sposób stosować lek, oraz opisują zagrożenia i zalecenia dotyczące ich minimalizacji. Skrócona wersja tych informacji dotyczących przepisywania napisana prostym językiem jest dostarczana w postaci ulotki dla pacjenta. Środki opisane w tych dokumentach są znane jako „rutynowe środki minimalizacji ryzyka”.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta Rhesonativ można znaleźć na stronie internetowej krajowych władz nadzoru opieki zdrowotnej, które zatwierdziły produkt leczniczy Rhesonativ.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

I.1.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Badanie/działanie	Cele	Informacje dotyczące bezpieczeństwa / problem dotyczący skuteczności	Status	Dane do przedłożenia raportów okresowych lub końcowych
Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

I.1.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Obawy związane z bezpieczeństwem	Komentarz
03	20 stycznia 2017 r.	Zidentyfikowane ryzyka - Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne Potencjalne ryzyka - Bezpieczeństwo wirusologiczne	Aktualizacja zgodnie z komentarzami dodanymi podczas procedury PSUSA/00001614/201503: Aktualizacja obaw dotyczących bezpieczeństwa we wszystkich odpowiednich rozdziałach zgodnie z „Wytyczną dotyczącą wzorcowej

		- Trombogeniczność (zdarzenia zakrzepowe i zatorowe) - Reakcje hemolityczne - Interferencje z badaniami serologicznymi Brakujące informacje - Brak skuteczności u pacjentów z nadwagą/otyłością	charakterystyki produktu leczniczego dla immunoglobulin anty-D do stosowania domięśniowego” (EMA/CHMP/BPWP/29205/2005 wer. 2) - Zmieniono klasyfikację obawy dotyczącej bezpieczeństwa „reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne” jako zidentyfikowane ryzyko. - „Reakcje hemolityczne” i „interferencje z badaniami serologicznymi” dołączono jako potencjalne ryzyka. - „Brak skuteczności u pacjentów z nadwagą/otyłością” dołączono jako brakującą informację. Dane kliniczne i po wprowadzeniu do obrotu oraz inne zaktualizowano na podstawie nowej DLP. Między innymi: - Aktualizacja informacji na temat drogi podania oraz dostępnych postaci farmaceutycznych i mocy w Części I. - Aktualizacja informacji po zatwierdzeniu, dostarczonych w Module SV (czynności, narażenie). - Zmiany w opisie możliwości przenoszenia czynników zakaźnych w Module SVI.2.
02	7 stycznia 2014 r.	Potencjalne ryzyka - Bezpieczeństwo wirusologiczne - Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne - Trombogeniczność (zdarzenia zakrzepowe i zatorowe)	Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Rhesonativ do skompilowania zgodnie z wytycznymi EMA w sprawie dobrych praktyk monitorowania bezpieczeństwa stosowania (GVP), Moduł V, EMA/838713
01	5 marca 2007 r.	Potencjalne ryzyka - Bezpieczeństwo wirusologiczne	Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem

