

# **Streszczenie planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego Voluven (Hydroxyethylamylum)**

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

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

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

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

Produkt leczniczy Voluven jest zarejestrowany do stosowania w hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (pełny wykaz wskazań w ChPL). Produkt leczniczy zawiera hydroksyetyloskrobię (ang. hydroxyethyl starch, HES) jako substancję czynną, podawany jest dożylnie w postaci infuzji.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Voluven, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Voluven 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 skierowane do pacjenta oraz w ChPL przeznaczonych do fachowych pracowników ochrony zdrowia;
- 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. na receptę) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu leczniczego Voluven powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

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 Voluven są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

## II. A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Voluven 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 leczniczego Voluven. 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                    |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES) , w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów;</li><li>• Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym, a także u pacjentów z oparzeniami;</li><li>• Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca;</li><li>• Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami.</li></ul> |
| Istotne potencjalne ryzyka                        |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Brakujące informacje                              |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

### Istotne zidentyfikowane ryzyka

| <b>Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES), w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku, a istnieniem danego zagrożenia                                                           | Uszkodzenie nerek wymagające leczenia nerkozastępczego jest poważnym działaniem niepożądanym, które może skutkować trwałą lub znaczącą niepełnosprawnością lub niezdolnością do pracy i może zakończyć się śmiercią. Nasilenie opóźnienia podjęcia funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów waha się od opóźnionego podjęcia funkcji przeszczepu do nieodwracalnego niepowodzenia przeszczepu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                                                                                  | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci po przeszczepieniu narządów. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są przedawkowanie i długotrwałe stosowanie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                                                                                     | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>Dawkowanie i sposób podawania;</li> <li>Przeciwwskazania;</li> <li>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania czynności nerek przynajmniej przez 90 dni);</li> <li>Działania niepożądane.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dwa randomizowane, kontrolowane badania fazy IV, jedno przeprowadzone u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, drugie u pacjentów z urazami;</li> <li>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</li> </ul> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym oraz u pacjentów z oparzeniami</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia                                                    | Stosowanie roztworów HES w tej grupie pacjentów może skutkować śmiercią.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                                                                          | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci z oparzeniami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                                                                             | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>Przeciwwskazania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz..</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                                                                             | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca.**

|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku, a istnieniem danego zagrożenia | Zwiększone krwawienie u wrażliwych pacjentów jest poważnym działaniem niepożądanym, które może zagrażać życiu i może prowadzić do śmierci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                        | Pacjenci z krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym, ciężką koagulopatią, ciężkim uszkodzeniem wątroby lub poddani operacji na otwartym sercu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                           | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania parametrów krzepnięcia).</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                           | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Stosowanie roztworów HES niezgodnie z zarejestrowanymi drukami informacyjnymi (np. przeciwwskazaniami) może prowadzić do poważnych, potencjalnie śmiertelnych skutków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Wszystkie grupy pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### **Istotne potencjalne ryzyka**

Brak.

## Brakujące informacje

| Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Środki minimalizujące ryzyko                   |  | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br><br>Charakterystyka Produktu Leczniczego/ulotka dla pacjenta, części: <ul style="list-style-type: none"><li>Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Usunięcie zapisu dotyczącego stosowania u kobiet poddawanych cesarskiemu cięciu.</li></ul> Kategoria dostępności: produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.<br><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Program kontrolowanego dostępu.</li></ul> |

## 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

Następujące badania stanowią warunek rejestracji produktu leczniczego.

Badania będące w trakcie realizacji (w chwili DLP):

- Prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu z roztworem/roztworami zawierającymi wyłącznie elektrolity u pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym jamy brzusznej (**PHOENICS**).

#### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem krystaloidów u pacjentów poddawanych poważnym planowym zabiegom chirurgii jamy brzusznej.

Status badania: w trakcie. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony. W toku jest gromadzenie danych dotyczących telefonicznych rozmów kontrolnych po 1 roku, a blokada bazy danych dla 1-rocznych danych kontrolnych planowana jest na czerwiec 2023 r.

Sponsor<sup>1</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

<sup>1</sup> Początkowo jako sponsor występowała firma B. Braun, a Fresenius Kabi pełnił funkcję wspierającą. W 2019 r. podmioty odpowiedzialne zdecydowały o przeniesieniu sponsoringu. Firma Fresenius Kabi została formalnym sponsorem badania we wszystkich krajach uczestniczących w badaniach PHOENICS i TETHYS.

#### Zakończone badania:

- Pragmatyczne, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu z roztworem elektrolitów u pacjentów z urazami **(TETHYS)**.

##### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem zawierającym wyłącznie elektrolity u pacjentów z urazami.

Status badania: zakończone. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony.

Sponsor<sup>1</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

- Badanie nad stosowaniem leku I

##### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z października 2013 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

- Badanie nad stosowaniem leku II

##### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z czerwca 2018 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B. Braun Melsungen

#### Planowane badania:

Obecnie brak planowanych badań w UE.

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

Brak innych planowanych lub będących w trakcie realizacji badań dla produktu leczniczego Voluven w Europejskim Obszarze Gospodarczym.

## **Streszczenie planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego Voluven 10% (Hydroxyethylamylum)**

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego Voluven 10%. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Voluven 10%, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Voluven 10%.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Voluven 10% i Ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Voluven 10% powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP produktu leczniczego Voluven 10%.

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

Produkt leczniczy Voluven 10% jest zarejestrowany do stosowania w hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (pełny wykaz wskazań w ChPL). Produkt leczniczy zawiera hydroksyetyloskrobię (ang. hydroxyethyl starch, HES) jako substancję czynną, podawany jest dożylnie w postaci infuzji.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Voluven 10%, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Voluven 10% 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 skierowane do pacjentów oraz w ChPL przeznaczonej do fachowych pracowników ochrony zdrowia;
- 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 (na receptę) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu leczniczego Voluven 10% powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

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 Voluven 10% są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

## II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Voluven 10% 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 leczniczego Voluven 10%. 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                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES), w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów;</li><li>• Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym, a także u pacjentów z oparzeniami;</li><li>• Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca;</li><li>• Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami.</li></ul> |
| Istotne potencjalne ryzyka                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Brakujące informacje                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

### Istotne zidentyfikowane ryzyka

| <b>Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES), w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia                                                            | Uszkodzenie nerek wymagające leczenia nerkozastępczego jest poważnym działaniem niepożądanym, które może skutkować trwałą lub znaczącą niepełnosprawnością lub niezdolnością do pracy i może zakończyć się śmiercią. Nasilenie opóźnienia podjęcia funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów waha się od opóźnionego podjęcia funkcji przeszczepu do nieodwracalnego niepowodzenia przeszczepu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                                                                                  | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci po przeszczepieniu narządów. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są przedawkowanie i długotrwałe stosowanie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                                                                                     | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>Dawkowanie i sposób podawania;</li> <li>Przeciwwskazania;</li> <li>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania czynności nerek przynajmniej przez 90 dni);</li> <li>Działania niepożądane.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dwa randomizowane, kontrolowane badania fazy IV, jedno przeprowadzone u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, drugie u pacjentów z urazami;</li> <li>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</li> </ul> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym oraz u pacjentów z oparzeniami**

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Stosowanie roztworów HES w tej grupie pacjentów może skutkować śmiercią.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci z oparzeniami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>Przeciwwskazania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca.**

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Zwiększone krwawienie u wrażliwych pacjentów jest poważnym działaniem niepożądanym, które może zagrażać życiu i może prowadzić do śmierci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Pacjenci z krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym, ciężką koagulopatią, ciężkim uszkodzeniem wątroby lub poddani operacji na otwartym sercu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania parametrów krzepnięcia).</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Stosowanie roztworów HES niezgodnie z zarejestrowanymi drukami informacyjnymi (np. przeciwwskazaniami) może prowadzić do poważnych, potencjalnie śmiertelnych skutków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Wszystkie grupy pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

### **Istotne potencjalne ryzyka**

Brak.

## Brakujące informacje

| Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią |  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Środki minimalizujące ryzyko                   |  | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br><br>Charakterystyka Produktu Leczniczego/ulotka dla pacjenta, części: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Usunięcie zapisu dotyczącego stosowania w cięciu cesarskim.</li></ul> |
|                                                |  | Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.<br><br><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Program kontrolowanego dostępu.</li></ul>                                                        |

## 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

Następujące badania stanowią warunek rejestracji produktu leczniczego:

Badania będące w trakcie realizacji (w chwili DLP):

- Prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu z roztworem/roztworami zawierającymi wyłącznie elektrolity u pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym jamy brzusznej **(PHOENICS)**.

#### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem krystaloidów u pacjentów poddawanych poważnym planowym zabiegom chirurgii jamy brzusznej.

Status badania: w trakcie. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony. W toku jest gromadzenie danych dotyczących telefonicznych rozmów kontrolnych po 1 roku, a blokada bazy danych dla 1-rocznych danych kontrolnych planowana jest na czerwiec 2023 r.

Sponsor<sup>2</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

<sup>2</sup> Początkowo jako sponsor występowała firma B. Braun, a Fresenius Kabi pełnił funkcję wspierającą. W 2019 r. podmioty odpowiedzialne zdecydowały o przeniesieniu sponsoringu. Firma Fresenius Kabi została formalnym sponsorem badania we wszystkich krajach uczestniczących w badaniach PHOENICS i TETHYS.

#### Zakończone badania:

- Pragmatyczne, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem zawierającym wyłącznie elektrolity u pacjentów z urazami (**TETHYS**).

##### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem krystaloidów u pacjentów z urazami.

Status badania: zakończone. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony.

Sponsor<sup>2</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

- Badanie nad stosowaniem leku I

##### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z października 2023 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

- Badanie nad stosowaniem leku II

##### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z czerwca 2023 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

Planowane badania:

Obecnie brak planowanych badań w UE.

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

Brak innych planowanych lub będących w trakcie realizacji badań dla produktu leczniczego Voluven 10% w Europejskim Obszarze Gospodarczym.

# **Streszczenie planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego Volulyte 6% (Hydroxyethylamylum)**

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego Volulyte 6%. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Volulyte 6%, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Volulyte 6%.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Volulyte 6% i Ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Voluven 10% powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Volulyte 6%.

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

Produkt leczniczy Volulyte 6% jest zarejestrowany do stosowania w hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (pełny wykaz wskazań w ChPL). Produkt leczniczy zawiera hydroksyetyloskrobię (ang. hydroxyethyl starch, HES) jako substancję czynną, podawany jest dożylnie w postaci infuzji.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Volulyte 6%, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Volulyte 6% 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 skierowane do pacjentów oraz w ChPL przeznaczonej do fachowych pracowników ochrony zdrowia;
- 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. na receptę) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe *środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu leczniczego Volulyte 6% powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

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 Volulyte 6% są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

## II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Volulyte 6% 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 leczniczego Volulyte 6%. 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                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES) , w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów;</li> <li>• Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym, a także u pacjentów z oparzeniami;</li> <li>• Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca;</li> <li>• Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami.</li> </ul> |
| Istotne potencjalne ryzyka                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Brakujące informacje                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

### Istotne zidentyfikowane ryzyka

| <b>Uszkodzenie nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego do 90 dni po podaniu HES), w tym opóźnione podjęcie funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia                                                            | Uszkodzenie nerek wymagające leczenia nerkozastępczego jest poważnym działaniem niepożądanym, które może skutkować trwałą lub znaczącą niepełnosprawnością lub niezdolnością do pracy i może zakończyć się śmiercią. Nasilenie opóźnienia podjęcia funkcji przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu narządów waha się od opóźnionego podjęcia funkcji przeszczepu do nieodwracalnego niepowodzenia przeszczepu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                                                                                  | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci po przeszczepieniu narządów. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są przedawkowanie i długotrwałe stosowanie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                                                                                     | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>Dawkowanie i sposób podawania;</li> <li>Przeciwwskazania;</li> <li>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania czynności nerek przynajmniej przez 90 dni);</li> <li>Działania niepożądane.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dwa randomizowane, kontrolowane badania fazy IV, jedno przeprowadzone u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, drugie u pacjentów z urazami;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bezpieczeństwem farmakoterapii | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</li> </ul> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Zwiększona śmiertelność pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa) i w stanie krytycznym oraz u pacjentów z oparzeniami**

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Stosowanie roztworów HES w tej grupie pacjentów może skutkować śmiercią.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Pacjenci z uszkodzeniem nerek lub z leczeniem nerkozastępczym/pacjenci z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej zakażeniem (sepsa)/pacjenci w stanie krytycznym/pacjenci z oparzeniami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostrzeżenie w czarnej ramce w nagłówku Charakterystyki Produktu Leczniczego/Ulotki dla pacjenta, a także ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim („Nie stosować w przypadku sepsy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Wszystkie przeciwwskazania, patrz ChPL.”);</li> <li>• Przeciwwskazania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Zwiększone krwawienie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, ciężkim uszkodzeniem wątroby, krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym i u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płucoserca.**

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Zwiększone krwawienie u wrażliwych pacjentów jest poważnym działaniem niepożądanym, które może zagrażać życiu i może prowadzić do śmierci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Pacjenci z krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub mózgowym, ciężką koagulopatią, ciężkim uszkodzeniem wątroby lub poddani operacji na otwartym sercu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (w tym zalecenie dotyczące monitorowania parametrów krzepnięcia).</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Stosowanie roztworów HES niezgodnie z zarejestrowanymi drukami informacyjnymi (np. przeciwwskazaniami) może prowadzić do poważnych, potencjalnie śmiertelnych skutków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka                                                                                       | Wszystkie grupy pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Środki minimalizacji ryzyka                                                                                          | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego/Ulotka dla pacjenta, części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania;</li> <li>• Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.</li> </ul> <p>Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego do fachowych pracowników ochrony zdrowia;</li> <li>• Program kontrolowanego dostępu;</li> <li>• Materiały szkoleniowe.</li> </ul> |
| Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii                                          | <p>Badania nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności nowych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.</p> <p>Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### **Istotne potencjalne ryzyka**

Brak.

## Brakujące informacje

| Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Środki minimalizujące ryzyko                   |  | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u><br><br>Charakterystyka Produktu Leczniczego/ulotka dla pacjenta, części: <ul style="list-style-type: none"><li>Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Usunięcie zapisu dotyczącego stosowania w cięciu cesarskim.</li></ul> Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.<br><br><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Program kontrolowanego dostępu</li></ul> |

## 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

Następujące badania stanowią warunek rejestracji produktu leczniczego:

Badania będące w trakcie realizacji (w chwili DLP):

- Prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu z roztworem/roztworami zawierającymi wyłącznie elektrolity u pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym jamy brzusznej **(PHOENICS)**.

#### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem krystaloidów u pacjentów poddawanych poważnym planowym zabiegom chirurgii jamy brzusznej.

Status badania: w trakcie. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony. W toku jest gromadzenie danych dotyczących telefonicznych rozmów kontrolnych po 1 roku, a blokada bazy danych dla 1-rocznych danych kontrolnych planowana jest na czerwiec 2023 r.

Sponsor<sup>3</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

<sup>3</sup> Początkowo jako sponsor występowała firma B. Braun, a Fresenius Kabi pełnił funkcję wspierającą. W 2019 r. podmioty odpowiedzialne zdecydowały o przeniesieniu sponsoringu. Firma Fresenius Kabi została formalnym sponsorem badania we wszystkich krajach uczestniczących w badaniach PHOENICS i TETHYS.

#### Zakończone badania:

- Pragmatyczne, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES) w porównaniu z roztworem elektrolitów u pacjentów z urazami **(TETHYS)**.

#### Cel badania:

Badanie bezpieczeństwa i skuteczności 6% roztworu hydroksyetyloskrobi (HES 130) w porównaniu ze zrównoważonym roztworem zawierającym wyłącznie elektrolity u pacjentów z urazami.

Status badania: zakończone. Formalne zakończenie badania (ostatnia wizyta kontrolna w dniu 90-tym, zgodnie z protokołem) nastąpiło w lipcu 2022 roku. Raport z badania klinicznego został ukończony.

Sponsor<sup>3</sup>: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

- Badanie nad stosowaniem leku I

#### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z października 2013 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

- Badanie nad stosowaniem leku II

#### Cel badania:

Ocena skuteczności środków proponowanych zgodnie ze stanowiskiem CMDh z czerwca 2018 r.

Status badania: zakończone

Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Partner: B.Braun Melsungen

#### Planowane badania:

Obecnie brak planowanych badań w UE.

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

Brak innych planowanych lub będących w trakcie realizacji badań do produktu leczniczego Volulyte 6% w Europejskim Obszarze Gospodarczym.