

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Fibrovein (*Natrii tetradecylis sulfas*)

Niniejszy dokument stanowi streszczenie planu zarządzania ryzykiem (ang. RMP) dotyczącego produktu leczniczego Fibrovein. Dokument w szczegółowy sposób opisuje istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fibrovein, sposób, w jaki to ryzyko można ograniczyć, oraz jak uzyskać więcej informacji na temat zagrożeń i wątpliwości związanych z produktem leczniczym Fibrovein (brakujące informacje).

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Fibrovein i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i pacjentów na temat tego, jak produkt leczniczy Fibrovein powinien być stosowany.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Fibrovein został zarejestrowany do stosowania w leczeniu niepowikłanych pierwotnych żyłaków kończyn dolnych, pooperacyjnych żyłaków nawrotowych i resztkowych, żyłaków siatkowych, rozszerzonych naczynek i pajęczków naczyniowych kończyn dolnych (szczegółowe informacje na temat wskazań podane są w charakterystyce produktu leczniczego). Produkt zawiera siarczan sodowy tetradecylu jako substancję czynną.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka lub dalsze jego scharakteryzowanie

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fibrovein, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tego ryzyka i propozycjami badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fibrovein, wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia zidentyfikowanego ryzyka mogą być następujące:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta i ChPL przeznaczonych, odpowiednio dla pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne;
- ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- nadanie właściwej kategorii dostępności leku — sposób, w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania stanowią *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu Fibrovein środki te uzupełnione są o *dodatkowe środki minimalizacji ryzyka*, wymienione w części dotyczącej odpowiednich istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań na bieżąco gromadzone i analizowane są informacje o niepożądanych działaniach tego produktu leczniczego, włączając w to bieżącą analizę sygnałów i ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki.

Działania te stanowią *rutynowe czynności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

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

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fibrovein to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka w taki sposób, aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanych lub potencjalnych.

Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób można udowodnić związek ryzyka ze stosowaniem produktu leczniczego Fibrovein. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został dotychczas ustalony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które wymagają zgromadzenia danych (np. informacje dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna, ze względu na obecność STS lub innego składnika w preparacie• zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, oraz zatorowość płucna• nieprawidłowo wykonane wstrzyknięcie, w tym: przypadkowe wstrzyknięcie dotętnicze; martwica i owrzodzenie w miejscu wstrzyknięcia na skutek wynaczynienia• neurologiczne działania niepożądane: udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), migrena, zaburzenia widzenia u pacjentów z przetrwałym otworem owalnym (PFO)
Istotne potencjalne ryzyka	<ul style="list-style-type: none">• Brak
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none">• Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna, ze względu na obecność STS lub innego składnika w preparacie

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W przeglądzie 14 404 pacjentów leczonych STS zidentyfikowano tylko jeden artykuł opisujący 47 przypadków reakcji alergicznych nieprowadzących do
--	--

	<p>zgonu, obejmowało to sześć opisów przypadku (Mitchel 2017).</p> <p>Wstrząs anafilaktyczny i opóźnioną reakcję nadwrażliwości obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących STS (Fegan 1971, Brzoza 2007, Scurr 2007). W osobnym przeglądzie leczenia 187 pacjentów, którym podano 2249 wstrzyknięć, nie stwierdzono dowodów świadczących o reakcjach alergicznych lub układowych (Steinberg 1955). W latach 1963-1988 do brytyjskiego Komitetu ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. <i>Committee on Safety of Medicines</i>, CSM) zgłoszono cztery zgony związane z reakcją anafilaktoidalną na całą Wielką Brytanię; w tym samym okresie zaobserwowano 22 przypadki reakcji alergicznych nieprowadzących do zgonu, takich jak pokrzywka (Tibbs 1992). Zgonów nie uznano za związane ze wstrzyknięciem STD lub Fibrovein, ale z innym produktem na bazie STS (sklerosant ma identyczną formułę do produktu Fibrovein). Poważne reakcje alergiczne są wyraźnie najbardziej istotnym działaniem niepożądanym w leczeniu z zastosowaniem STS, ponieważ mogą zagrażać życiu i wymagać hospitalizacji.</p> <p>Miejscowe skórne reakcje alergiczne lub niealergiczne, np. rumień, pokrzywka, zapalenie skóry, obrzęk/stwardnienie skóry, występują niezbyt często [Fibrovein, ChPL]. W momencie sporządzania niniejszego RMP do STD zgłoszono 65 przypadków zdarzeń kodowanych wg SMQ jako „nadwrażliwość”; obejmują one następujące preferowane terminy (PT): nadwrażliwość (9 przypadków), reakcja anafilaktyczna (11 przypadków), wstrząs anafilaktyczny (3 przypadki), reakcja anafilaktoidalna (2 przypadki), zaczerwienienie twarzy (4 przypadki), świąd (10 przypadków), obrzęk języka (14 przypadków), wysypka (9 przypadków) i pokrzywka (14 przypadków, w tym 1 kodowany jako pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia).</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z nadwrażliwością na składniki, ale także pacjenci z licznymi alergiami.
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ChPL punkt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8</i> • <i>Ulotka dla pacjenta punkt 2, 4</i> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narzędzie edukacyjne „Przewodnik dotyczący właściwego stosowania produktu Fibrovein” dla lekarzy planujących leczenie żyłaków kończyn dolnych

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, oraz zatorowość płucna	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	<p>Wyniki opublikowanych analiz klinicznych wskazują, że częstość występowania DVT wynosi mniej niż 1%; zatorowość płucna występuje rzadko. Częstość występowania zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych wynosi mniej niż 10% w przypadku postaci płynu, ale jest wyższa w przypadku pianki. [Virchow, 1856].</p> <p>W badaniu przeprowadzonym przez Coleridge'a Smitha (Coleridge Smith 2011) zakrzepicę żył głębokich stwierdzono u 35 pacjentów.</p> <p>Zatorowość płucna, zapalenie naczyń i DVT stanowią znane zagrożenia, których częstość określa się jako bardzo rzadko, a częstość występowania zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych określa się jako często [Fibrovein, ChPL].</p> <p>W momencie sporządzania niniejszego RMP do STD zgłoszono 25 przypadków zdarzeń kodowanych wg SMQ jako „zdarzenia zakrzepowo-zatorowe”; obejmują one następujące preferowane terminy (PT): DVT (8 przypadków), zatorowość płucna (8 przypadków), zakrzepowe zapalenie żył (1 przypadek kodowany jako zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych).</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Wrodzone predyspozycje do zakrzepów, DVT w wywiadzie lub liczne czynniki ryzyka takie jak stosowanie antykoncepcji hormonalnej lub HTZ, znaczna otyłość, palenie papierosów, operacja chirurgiczna, dłuższe okresy unieruchomienia (w tym długie podróże), ostry stan chorobowy, nowotwór, nadkrzepliwość i ciąża.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ChPL punkt 4.4, 4.8</i> • <i>Ulotka dla pacjenta punkt 2, 4</i> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narzędzie edukacyjne „Przewodnik dotyczący właściwego stosowania produktu Fibrovein” dla lekarzy planujących leczenie żyłaków kończyn dolnych
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nieprawidłowo wykonane wstrzyknięcie, w tym: przypadkowe wstrzyknięcie dotętnicze; martwica i owrzodzenie w miejscu wstrzyknięcia na skutek wycisnienia	

<p>Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia</p>	<p>W badaniu (Hobbs 1968) u 211 pacjentów wykonano zabieg skleroterapii. U 6 spośród tych pacjentów wystąpiła martwica skóry.</p> <p>Skuteczność 1% roztworu STS w przypadku mikroskleroterapii pajęczków wykazano u 105 pacjentów (Shields 1982). Zgłoszono tylko 1 epizod martwicy na ponad 600 zabiegów wykonywanych na naczyniach o średnicy poniżej 5 mm. Mimo że skleroterapia z zastosowaniem pianki jest skuteczna w przypadku żylaków o różnej średnicy, niektórzy badacze stwierdzili nieznacznie wyższą częstość występowania mniejszych działań niepożądanych takich jak pigmentacja, zapalenie i minimalna martwica w przypadku stosowania pianki w leczeniu małych żylaków siatkowych i pajęczków (Belcaro 2003).</p> <p>Zgłaszano bardzo rzadko w skali światowej dla wszystkich produktów. Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko i bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy i owrzodzenia w miejscu wstrzyknięcia [Fibrovein, ChPL]. W momencie sporządzania niniejszego RMP do STD zgłoszono 20 przypadków, w tym PT – przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy (3 przypadki), podanie nieprawidłowej dawki (1 przypadek), narażenie zawodowe na produkt leczniczy (1 przypadek), problem z użyciem produktu (6 przypadków), podanie niewłaściwego leku (1 przypadek), użycie nieprawidłowej techniki podczas zastosowania produktu (5 przypadków), użycie nieprawidłowej techniki podczas zastosowania leku (1 przypadek) oraz nieprawidłowa droga podania leku (3 przypadki).</p>
<p>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</p>	<p>Brak grup ryzyka. Czynniki ryzyka – brak doświadczenia ze strony osoby wykonującej wstrzyknięcie.</p>
<p>Środki minimalizacji ryzyka</p>	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.2, 4.4, 4.8 • Ulotka dla pacjenta punkt 2, 4 <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narzędzie edukacyjne „Przewodnik dotyczący właściwego stosowania produktu Fibrovein” dla lekarzy planujących leczenie żylaków kończyn dolnych.

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Neurologiczne działania niepożądane: udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), migrena, zaburzenia widzenia u pacjentów z przetrwiałym otworem owalnym (PFO)

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia

Częstość występowania pierwszego epizodu udaru wynosi prawie 17 milionów rocznie w skali światowej; w Wielkiej Brytanii dochodzi do około 152 tys. przypadków udaru rocznie. U 3 na 10 osób po pierwszym udarze dochodzi do powtórnego udaru lub TIA. U 1 na 5 kobiet i 1 na 6 mężczyzn dochodzi do udaru przed 75. rokiem życia. Do zgonu w ciągu 30 dni po udarze dochodzi u 1 na 8 osób, a do zgonu w ciągu roku – u 1 na 4.

R.W.L (2011) opisuje serię trzech udarów związanych z interwencjami dotyczącymi żył obwodowych, z których każda obejmowała skleroterapię piankową STS pod kontrolą USG. Istnieją dodatkowe obawy, że, szczególnie w przypadku osób z przetrwiałym otworem owalnym (PFO), sklerosant może dostawać się do krążenia tętniczego i wywoływać udar niedokrwienny lub zator tętnicy siatkówki. Użycie pianki może zwiększać to ryzyko (Parsi 2008).

Po skleroterapii piankowej zgłaszano okazjonalne odwracalne niedokrwiennie zdarzenia neurologiczne (np. Forlee 2006, Ceulen 2008, Bush 2008); przeglądu tych raportów dokonał Coleridge-Smith (Coleridge Smith 2011). Przykładowo, u 62-letniego mężczyzny wystąpiło osłabienie prawej ręki połączone z bólem głowy i poceniem się po skleroterapii z zastosowaniem 20 ml pianki polidokanolowej o stężeniu 0,5% (Forlee 2006). Ceulen opisuje przypadek wystąpienia przejściowych mroczków u jednego pacjenta oraz przypadek migreny u innego po podaniu 5 ml pianki polidokanolowej o stężeniu 1% (Ceulen 2008). Bush (Bush 2008) opisuje dwa zdarzenia neurologiczne po zastosowaniu skleroterapii piankowej. Ogólnie jednak liczba zdarzeń neurologicznych zgłaszanych po zastosowaniu skleroterapii piankowej pozostaje niska pomimo dużej liczby pacjentów otrzymujących tę formę terapii.

Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zdarzenia takie jak udar, niedowład (hemiplegia, hemipareza), przemijający atak niedokrwienny (TIA) i kołatanie serca wymienione są w ChPL jako zdarzenia występujące bardzo rzadko (<1/10 000) [Fibro vein, ChPL].

W momencie sporządzania niniejszego RMP do STD zgłoszono 110 przypadków neurologicznych zdarzeń niepożądanych kodowanych wg następujących terminów PT: udar niedokrwienny (3 przypadki), migrena (29 przypadków), zaburzenia widzenia (nagła utrata widzenia – 2 przypadki, ubytek pola widzenia 14 przypadków i upośledzenie widzenia 16 przypadków), ból głowy (19

	przypadków), parestezja (8 przypadków), omdlenia (2 przypadki), stan splątania (3 przypadki), zawroty głowy (5 przypadków), utrata przytomności (1 przypadek), hemipareza (3 przypadki), hemiplegia (1 przypadek) i kołatanie serca (3 przypadki).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest wyższe u pacjentów z przetrwałym otworem owalnym (PFO). Migrena po leczeniu STS występuje częściej u pacjentów, którzy już cierpią na migreny.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.3, 4.4, 4.8 • Ulotka dla pacjenta punkt 2, 4 • Zalecenie dotyczące wykonania badania pod kątem występowania PFO przed skleroterapią zawarte jest w punkcie 4.4 ChPL Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • Narzędzie edukacyjne „Przewodnik dotyczący właściwego stosowania produktu Fibrovein” dla lekarzy planujących leczenie żyłaków kończyn dolnych
Dodatkowe czynności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Badanie PASS mające na celu dalsze zbadanie czynników ryzyka neurologicznych zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z procedurą u pacjentów poddawanych piankowej skleroterapii pod kontrolą USG (UGFS). Cele badania zrealizowano i ustalono częstość występowania w świecie rzeczywistym neurologicznych zdarzeń niepożądanych po UGFS z zastosowaniem produktu Fibrovein 3% i 1% (<i>wnioski znajdują się w części V.2</i>).

II.C Plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, które są warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Brak badań lub specjalnych zobowiązań będących warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Fibrovein.

II.C.2 Inne badania zawarte w planie rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Firma STD przeprowadziła nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. PASS) mające na celu określenie częstości występowania oraz potencjalnych czynników ryzyka neurologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą u pacjentów poddawanych piankowej skleroterapii pod kontrolą USG (ang. *ultrasound guided foam sclerotherapy*,

UGFS) w leczeniu żyłaków kończyn dolnych (ŻKD) z zastosowaniem produktu Fibrovein 3% i 1% (siarczany sodowy tetradecylu, STS, we wstrzyknięciu), obejmujące badanie wykorzystania leku.

Końcowy raport sporządzono w dniu 18 grudnia 2020 r.

Wnioski z badania PASS

Cele badania zrealizowano i dokładnie ustalono częstość występowania w świecie rzeczywistym neurologicznych zdarzeń niepożądanych po UGFS z zastosowaniem produktu Fibrovein 3% i 1%.

Główny wniosek z badania jest taki, że w aktualnej ChPL neurologiczne zdarzenia niepożądane i ich częstość występowania są wyszczególnione w sposób prawidłowy, z wyjątkiem migreny.

Zaleca się zatem zmianę częstości występowania migreny w ChPL z „rzadko” na „niezbyt często”.

Migrena w wywiadzie stanowi silny czynnik predykcyjny wystąpienia neurologicznego zdarzenia niepożądanego, szczególnie w przypadku podania dużych ilości pianki. W przypadku migreny w wywiadzie zastosowanie ma ostrzeżenie w aktualnej ChPL, zgodnie z którym należy stosować małe dawki produktu w postaci pianki. Zaleca się niezmienną brzmienia ostrzeżenia.

TIA w wywiadzie stanowi silny czynnik predykcyjny wystąpienia TIA jako neurologicznego zdarzenia niepożądanego. Zaleca się uzupełnienie punktu 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności” o informacje na temat TIA w wywiadzie.

Duże dawki produktu w postaci pianki stanowią także silny czynnik predykcyjny wystąpienia neurologicznego zdarzenia niepożądanego szczególnie w przypadku migreny w wywiadzie. Duże dawki produktu w postaci pianki jako takie nie stanowią szczególnie silnego czynnika predykcyjnego. W większości ośrodków przestrzegano zawartych w ChPL zaleceń dotyczących dawek pianki; dawki przekroczone jedynie podczas 610 zabiegów. Uważa się, że obecna maksymalna dawka podana w ChPL (16 ml) jest bezpieczna i zaleca się pozostawienie jej bez zmian i niezwiększanie ani niezmnieszanie jej.