

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ig VENA (Immunoglobulina ludzka normalna)

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

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

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii zostaną zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Ig VENA.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Ig VENA zarejestrowany jest do stosowania we wskazaniach:

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w zespołach pierwotnych niedoborów odporności (PNO) z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał.
- we wtórnych niedoborach odporności (WNO) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, po nieskutecznym leczeniu przeciwbakteryjnym i albo potwierdzonym uszkodzeniem specyficznych przeciwciał (ang. PSAF – prove specific antibody failure)* lub poziomem IgG w surowicy <4 g/l.

*PSAF = niepowodzenie w osiągnięciu co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko pneumokokowym szczepionkom polisacharydowym i polipeptydowym szczepionkom antygenowym.

Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – primary immune thrombocytopenia) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek.
- w zespole Guillaina–Barré.
- w chorobie Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym).
- w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy).
- w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (ang. MMN - multifocal motor neuropathy)

(patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań).

Produkt leczniczy zawiera immunoglobulinę ludzką normalną jako substancję czynną, podawany jest w roztworze do 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 Ig VENA, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ig VENA wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta i w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

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

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ig VENA 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 Ig VENA. 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	Nadwrażliwość lub reakcje anafilaktyczne
	Przypadki zakrzepowo-zatorowe po podaniu IVIg
	Zaburzenia czynności/niewydolność nerek
Istotne potencjalne ryzyka	Stosowanie poza zatwierdzonymi wskazaniem
	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. transfusion related acute lung injury - TRALI)

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
	Zanieczyszczenia i przenoszenie czynników zakaźnych
	Zespół toczniopodobny po podaniu ludzkiej immunoglobuliny normalnej
Brakujące informacje	Stosowanie u dzieci i młodzieży z CIDP

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Po podaniu produktu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u pacjentów uczulonych na ludzkie immunoglobuliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Reakcje te mogą prowadzić do zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej (poważna reakcja alergiczna). Ryzyko to występuje po podaniu dożylnym immunoglobuliny ludzkiej normalnej, szczególnie u pacjentów z niedoborem IgA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z niedoborem IgA. Zwiększone ryzyko występuje u pacjentów z nadwrażliwością po wcześniejszych podaniach immunoglobuliny ludzkiej, szczególnie u tych, którzy mają przeciwciała przeciw IgA.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkty 4.3, 4.4. i 4.8. • Ulotka dla pacjenta punkty 2 i 4. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Istotne zidentyfikowane ryzyko of powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu IVIg	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić w trakcie lub po infuzji dożylniej immunoglobuliny normalnej, szczególnie po zastosowaniu dużej dawki (≥ 1 g/kg) podawanej za szybko. Jednakże, powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić również po produktach stosowanych podskórnym lub domięśniowo.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Poza dawką i szybkim podaniem infuzji, zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie terapii immunoglobuliną są choroba wieńcowa, palenie papierosów, nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, cukrzyca i hiperlipidemia. Pacjent z czterema czynnikami spośród powyższych ma ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych zwiększone dziesięciokrotnie. Inne dane sugerują, że dziedziczna zwiększona krzepliwość, stały cewnik, autoimmunizacja, starszy wiek, przyjmowanie estrogenu, wcześniejsze zdarzenia zakrzepowe oraz unieruchomienie mogą także zwiększać ryzyko. Powikłania zakrzepowe mogą jednak wystąpić u pacjentów bez

	<p>zidentyfikowanych czynników ryzyka. Czynniki przyczyniające się do zwiększonej lepkości po infuzji, są również uważane za czynnik ryzyka. Obejmują one zespoły odwodnienia i nadmiernej lepkości (krioglobulinemia, gammopatie monoklonalne lub hiperglobulinemia poliklonalna, w tym u niektórych dzieci z HIV) oraz wysokie poziomy paraprotein.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.4 w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności u pacjentów otyłych i pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych. • ChPL punkt 4.8. • Ulotka dla pacjenta punkty 2 i 4 oraz Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko zaburzenia czynności/niewydolności nerek	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	<p>Maltoza stosowana jako stabilizująca substancja pomocnicza w produktach immunoglobuliny normalnej ludzkiej podmiotu Kedrion może prowadzić do zaburzenia czynności lub niewydolności nerek, które nieleczone natychmiast, mogą skutkować ciężkimi stanami wymagającymi dializy lub nawet zgonem. W większości przypadków zaburzenia czynności nerek lub niewydolności nerek, z powodu stosowania produktów dożylnych, dotyczą produktów zawierających sacharozę. Jednak ryzyko istnieje także przy stosowaniu produktów zawierających maltozę, jak w przypadku produktów immunoglobuliny normalnej ludzkiej podmiotu Kedrion.</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Czynniki ryzyka powikłań ze strony nerek obejmują istniejącą uprzednio niewydolność nerek, cukrzycę, odwodnienie, wiek powyżej 65 lat, posocznicę, paraproteinemię (nadmierną lepkość) i równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.4 w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności monitorowania funkcji nerek u pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek. • ChPL punkt 4.8. • Ulotka punkt 4 oraz Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p>

Istotne potencjalne ryzyko stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Wiadomo, że immunoglobulina ludzka normalna stosowana jest w wielu niezatwierdzonych wskazaniach leczniczych. Z uwagi na fakt, że produkt ten jest stosowany w szpitalach/tylko na receptę, zakłada się, że jego zastosowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych poprzedza wnikliwa ocena medyczna pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta i przeprowadzone jest pod medycznym nadzorem. Dlatego większość typowych zdarzeń niepożądanych powinna być łagodna.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z chorobami określonymi jako wskazania potencjalnie pozarejestacyjne do stosowania IVIg oraz dla których leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne lub nie istnieje.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.1. • Ulotka punkt 1. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Istotne potencjalne ryzyko ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. transfusion related acute lung injury) związane jest z przetoczeniem krwi i dożylnym podaniem komponentów krwi, w tym w rzadkich przypadkach, z dożylnym podaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej. Zdarzenie zwykle pojawia się w czasie 1-6 godzin po transfuzji i objawia się klinicznym zespołem w postaci poważnej niewydolności oddechowej, obrzękiem płuc, niedotlenieniem (PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg), prawidłową czynnością lewej komory oraz gorączką.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wszyscy pacjenci poddani terapii transfuzji osocza są narażeni na ryzyko lub doświadczają TRALI. Zgłaszano występowanie TRALI zasadniczo we wszystkich grupach wiekowych i jednakowo u obu płci. Stan wyjściowy pacjenta, jak przebyta niedawno operacja, leczenie cytokiną, rozległe przetoczenie krwi i aktywne zakażenie, wpływał na niektóre, ale nie wszystkie badania. Krytycznie chorzy pacjenci wydają się być w największej grupie ryzyka na TRALI.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.4 w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności monitorowania działań niepożądanych dotyczących płuc. • Ulotka: Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Istotne potencjalne ryzyko zanieczyszczeń i przenoszenia czynników zakaźnych	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	To ryzyko dotyczy wszystkich produktów leczniczych wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza. Po podaniu tych produktów nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Brak szczególnych czynników ryzyka i grup ryzyka, ponieważ pacjenci nienarażeni na IVIg, mogą być narażeni na inne czynniki ryzyka w zależności od chorób towarzyszących i ryzyka (np. transfuzja krwi itp.).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.4. • Ulotka punkt 2. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Istotne potencjalne ryzyko zespołu toczniopodobnego po podaniu ludzkiej immunoglobuliny normalnej	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Podczas rutynowych czynności wykrywania doniesień przez EMA, zidentyfikowano sygnał "zespołu toczniopodobnego", a następnie potwierdzono doniesienia na temat immunoglobuliny ludzkiej normalnej w oparciu o 61 pojedynczych przypadków z bazy danych EudraVigilance, spośród których 10 przypadków zostało dobrze udokumentowanych (PRR = 0,33) i potwierdzających sygnały (EPITT ref. No. 19098).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dotychczas nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka i grup ryzyka.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkt 4.8. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Brakujące informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży z CIDP	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ChPL punkty 4.2, 5.1 i 5.2. • Ulotka: Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

II.C Plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu**II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego**

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Ig VENA.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju

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