

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Panzyga przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 OMÓWIENIE ROZPOWSZECHNIENIA CHOROBY

Wskazania związane z terapią zastępczą

Zespoły pierwotnego niedoboru odporności

Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (ang. Primary immunodeficiencies, PID) to grupa ponad 180 chorób dotykających różnych części układu odpornościowego człowieka. W ponad połowie tych chorób przeciwciała nie są wytwarzane w wystarczających ilościach. W konsekwencji pacjenci z tego rodzaju chorobami nie są w stanie bronić się przed bakteriami powodującymi na przykład zapalenie płuc (zakażenie płuc), ostre zakażenia układu oddechowego lub zapalenie opon mózgowych (błon w mózgu).

Zespoły pierwotnego niedoboru odporności mogą wystąpić u osób obydwu płci, we wszystkich grupach wiekowych i we wszystkich grupach etnicznych.

Zespoły wtórnego niedoboru odporności

Zespoły wtórnego niedoboru odporności (ang. Secondary immunodeficiency syndromes, SID) występują w wyniku innych chorób lub u osób z osłabionym układem odpornościowym (np. chorych na AIDS, poddawanych chemioterapii lub będących po przeszczepie komórek macierzystych krwi). Podobnie jak w zespołach pierwotnego niedoboru odporności tacy pacjenci mogą cierpieć z powodu nawracających zakażeń bakteryjnych.

Zespoły wtórnego niedoboru odporności mogą wystąpić u osób obydwu płci, we wszystkich grupach wiekowych i we wszystkich grupach etnicznych.

Wskazania związane z immunomodulacją

Trombocytopenia (malopłytkowość) immunologiczna

Trombocytopenia immunologiczna (ang. Immune thrombocytopenia, ITP) to choroba autoimmunologiczna, która atakuje płytki krwi. Są to składniki krwi, które pomagają powstrzymać krwawienia. Wiele osób chorych na trombocytopenię immunologiczną nie ma objawów. Jeżeli jednak wystąpią objawy, mogą one wahać się od tendencji do tworzenia się siniaków po ciężkie krwawienie.

Szacuje się, że każdego roku trombocytopenia immunologiczna jest rozpoznawana u 5 na 100 000 dzieci oraz u 2 na 100 000 dorosłych. U dzieci trombocytopenia immunologiczna występuje częściej u chłopców niż u dziewczynek. U dorosłych choroba jest powszechniejsza u kobiet.

Zespół Guillaina-Barrégo

Zespół Guillaina-Barrégo (ang. Guillain-Barré syndrome, GBS) to choroba, w której układ odpornościowy organizmu atakuje części obwodowego układu nerwowego. Prowadzi to do szybko postępującego osłabienia kończyn i może spowodować niemal całkowity paraliż ciała. Większość osób zdrowieje z nawet ciężkich przypadków GBS, jednak w rzadkich przypadkach może pozostać pewne osłabienie.

Szacuje się, że co roku GBS jest rozpoznawane u 0,4–2,5 na 100 000 osób. GBS może wystąpić u osób obydwu płci, we wszystkich grupach wiekowych i we wszystkich grupach etnicznych. Mężczyźni chorują na GBS częściej niż kobiety.

Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki to ostre zapalenie naczyń krwionośnych w całym organizmie, które zazwyczaj występuje u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Zażęte są głównie skóra, usta i węzły chłonne, a w rzadkich przypadkach także serce.

W Europie szacuje się, że w ciągu 5 lat choroba Kawasaki jest rozpoznawana u 4,9–15,2 na 100 000 dzieci w wieku poniżej 5 lat. W krajach azjatyckich choroba Kawasaki jest rozpoznawana u większej liczby dzieci niż w innych krajach. Chłopcy częściej niż dziewczynki zapadają na chorobę Kawasaki.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Panzyga to roztwór immunoglobuliny ludzkiej normalnej (tj. roztwór przeciwciał ludzkich) do podawania dożylnego (tj. wlewu do żyły). Immunoglobuliny są normalnymi składnikami organizmu ludzkiego i wspomagają obronę immunologiczną organizmu. Podczas dwóch głównych badań wykazano, że lek jest skuteczny w zastępowaniu brakujących przeciwciał oraz w immunomodulacji (dostosowaniu odpowiedzi odpornościowej do żądanego poziomu).

Terapia zastępcza

W pierwszym badaniu 51 dzieci i dorosłych cierpiących na pierwotny niedobór odporności (PID) otrzymywało produkt leczniczy Panzyga co 3 lub 4 tygodnie. Uczestnicy brali udział w badaniu przez średnio 360 dni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba epizodów ciężkich zakażeń bakteryjnych na pacjento-rok, która wynosiła 0,08 (4 zakażenia przez 50 pacjentolat). Ponieważ jest $t \leq 1$, wynik wskazuje, że produkt leczniczy Panzyga jest skuteczny jako terapia zastępcza w pierwotnych niedoborach odporności.

Immunomodulacja

W drugim badaniu 36 pacjentów z przewlekłą trombocytopenią immunologiczną przez 2 kolejne dni otrzymywało produkt leczniczy Panzyga.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik odpowiedzi definiowany jako odsetek uczestników ze wstępnie zwiększonym wzrostem liczby płytek w ciągu 7 dni po pierwszym wlewie. Łącznie 29 pacjentów (81%) odpowiedziało na produkt leczniczy Panzyga wzrostem liczby płytek krwi. U 18 spośród 23 uczestników (78%), którzy mieli początkowo krwawienie, krwawienia całkowicie ustąpiły do dnia 7.

Na podstawie wyników tych badań wraz z wynikami badań przeprowadzonych z innymi immunoglobulinami ludzkimi normalnymi, które są dostępne w piśmiennictwie naukowym, można wywnioskować, że produkt leczniczy Panzyga jest skuteczny w zatwierdzonych wskazaniach.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami wynikającymi z leczenia

Nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Panzyga u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Panzyga u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)</p>	<p>zakrzepy krwi mogą występować w tętnicach lub żyłach. W żyłach może to prowadzić do bolesnego obrzęku nóg (zakrzepica żył głębokich) i bardzo rzadko zagrażające życiu lub śmiertelne zakrzepy krwi mogą występować w płucach. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru – zwłaszcza u pacjentów, którzy już mają problemy z tętnicami.</p> <p>Znane czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zakrzepów krwi) obejmują: zaawansowany wiek, unieruchomienie, (poważny) zabieg chirurgiczny, otyłość, liczne urazy, pęknięcie stawu biodrowego, porażenie kończyn dolnych spowodowany urazem rdzenia kręgowego, niewydolność serca lub układu oddechowego, obecność wklucia centralnego, estrogeny i bardzo szerokie różnicowanie dziedzicznych oraz nabytych schorzeń hematologicznych.</p>	<p>Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien monitorować narażonych na ryzyko pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Panzyga pod kątem wczesnych oznak zakrzepicy. Jeżeli jest to właściwe, można podać zapobiegawcze leki przeciwzakrzepowe.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Zapalenie błon pokrywających mózg i rdzeń kręgowy, które nie jest spowodowane przez bakterie ani wirusy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)</p>	<p>Pewne leki, w tym podawane dożylnie immunoglobuliny ludzkie normalne, takie jak Panzyga, biorą udział w wywoływaniu niezakaźnego (aseptycznego) zapalenia opon mózgowych.</p> <p>Zazwyczaj indukowane przez leki zapalenie opon mózgowych występuje w ciągu 48 godzin od wlewu, ale może wystąpić później.</p> <p>Większość przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowych ma przebieg łagodny i pacjenci całkowicie zdrowieją.</p> <p>Pacjenci z wcześniej występującą migreną mogą wykazywać podwyższone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowych.</p>	<p>Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosować niewielką początkową szybkość wlewu, • zapewnić wystarczające podawanie płynów przed i podczas zabiegu oraz • rozważyć premedykację, jeżeli jest to wskazane. <p>Rozpoznawanie aseptycznego zapalenia opon mózgowych jest ważne, aby umożliwić interwencję i kontynuację terapii.</p>
<p>Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym ciężkie, nagłe reakcje alergiczne (anafilaktyczne)</p>	<p>Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego dożylnie, mogą występować reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.</p> <p>W bardzo rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą być ciężkie. Zazwyczaj pacjenci całkowicie zdrowieją po leczeniu.</p> <p>Czynniki ryzyka obejmują wcześniejsze reakcje na produkty uzyskane z osocza ludzkiego w wywiadzie lub znaną nadwrażliwość na składniki produktu leczniczego Panzyga.</p>	<p>Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien poprosić pacjentów o zwracanie uwagi na wczesne oznaki reakcji nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka (swędząca wysypka), uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech i spadek ciśnienia krwi (niskie ciśnienie krwi).</p> <p>Pacjenci, u których istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji alergicznych mogą być wcześniej leczeni kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi.</p>
<p>Ostra niewydolność nerek</p>	<p>Przypadki ostrej niewydolności nerek były</p>	<p>Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>zgłaszane u pacjentów otrzymujących dożylną terapię immunoglobulinową.</p> <p>Ostra niewydolność nerek może być odwracalna i pacjenci mogą wyzdrowieć, mając prawidłową czynność nerek. Niektórzy pacjenci mogą wymagać dializowania, co zazwyczaj jest krótkotrwałe.</p> <p>W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek po dożylnym leczeniu immunoglobulinami i są to wcześniej występująca niewydolność nerek, odwodnienie, cukrzyca, jednoczesne przyjmowanie leków, które są toksyczne dla nerek oraz wiek powyżej 65 lat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów mających problemy z nerkami w wywiadzie, • unikać podawania produktów leczniczych będących dożylnymi immunoglobulinami z dodatkiem sacharozy (produkt leczniczy Panzyga nie zawiera sacharozy), • zapewnić wystarczające podawanie płynów przed i podczas zabiegu, • monitorować czynność nerek, • stosować niewielką szybkość wlewu, • przerwać wlew dożylny immunoglobulin w przypadku pogorszenia czynności nerek.
<p>Utrata/uszkodzenie krwinek czerwonych (hemoliza)</p>	<p>Dożylne produkty immunoglobulin mogą zawierać maksymalnie określoną ilość przeciwciał przeciwko grupie krwi A oraz grupie krwi B. Przeciwciała te mogą aktywować układ odpornościowy u biorców i prowadzić do uszkodzenia krwinek czerwonych.</p> <p>Zazwyczaj reakcje te mają łagodny charakter i nie dają żadnych objawów klinicznych. W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić znaczna hemoliza powodując niedokrwistość hemolityczną. W ciężkich przypadkach u pacjentów może wystąpić niewydolność nerek i mogą oni wymagać dializy. Może być także</p>	<p>Fachowy personel opieki zdrowotnej powinien</p> <ul style="list-style-type: none"> • monitorować parametry krwi takie jak hemoglobina i hematokryt, • monitorować objawy niedokrwistości (duszność, błądź).

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	konieczne przetoczenie krwi.	

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje
Przenoszenie czynników zakaźnych	<p>Gdy leki są wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, są stosowane pewne środki ostrożności mające zapobiegać przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Obejmują one:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uważny dobór dawców krwi i osocza w celu upewnienia się, że ryzyko przenoszenia zakażeń jest wykluczone, • badanie każdej donacji i pul osocza pod kątem oznak wirusów/zakażeń, • kroki podejmowane przez producentów podczas przetwarzania krwi lub osocza, które mogą inaktywować lub usuwać wirusy. <p>Mimo tych środków, gdy podawane są produkty lecznicze przygotowane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwość przeniesienia zakażenia. Dotyczy to także wszelkich nieznanymi lub nowych wirusów bądź innych rodzajów zakażeń.</p> <p>Podejmowane środki są uznawane za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i wirus zapalenia wątroby typu C.</p> <p>Podejmowane środki są uznawane za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i wirus zapalenia wątroby typu C oraz bezotoczkowych jak HAV i parwowirus B19.</p> <p>Immunoglobuliny nie były wiązane z zakażeniami zapaleniem wątroby typu A oraz parwowirusem B19 przypuszczalnie dlatego, że zawarte w produkcie przeciwciała przeciw tym zakażeniom, działają ochronnie.</p>
Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i badania serologiczne	<p>Podawanie immunoglobulin może upośledzać przez przynajmniej 6 tygodni i maksymalnie do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe wirusy atenuowane, takie jak odra, różyczka, świnka i ospa wietrzna. Po podaniu produktu leczniczego Panzyga przed podaniem szczepionki zawierającej żywe wirusy atenuowane powinno upłynąć przynajmniej 3 miesiące. W przypadku odry to upośledzenie może utrzymywać się przez maksymalnie 1 rok. Dlatego pacjenci otrzymujący szczepionkę przeciw odrze powinni mieć sprawdzony stan przeciwciał.</p>

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią	Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Panzyga u kobiet w ciąży nie było określane w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego można go podawać kobietom ciężarnym i karmiącym piersią jedynie z zachowaniem ostrożności. Wykazano, że preparaty immunoglobuliny przenikają przez łożysko, w większym stężeniu w trzecim trymestrze. Doświadczenie kliniczne z immunoglobulinami sugeruje, że nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub na płód bądź noworodka. Oczekuje się, że immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą przyczyniać się do przenoszenia ochronnych przeciwciał do noworodka.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku	Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Panzyga u pacjentów w podeszłym wieku nie było określane w kontrolowanych badaniach klinicznych.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby	Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Panzyga u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek mogą być narażeni na ryzyko ostrej niewydolności nerek. Tacy pacjenci podczas leczenia produktem leczniczym Panzyga powinni być monitorowani pod kątem objawów niewydolności nerek.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki mają charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które zapewniają lekarzom, farmaceutom i innemu fachowemu personelowi opieki zdrowotnej szczegóły, w jaki sposób stosować lek, a także opisują zagrożenia i zalecenia dotyczące ich minimalizacji. Informacje dotyczące pacjentów są podane w prostym języku w ulotce dołączonej do opakowania. Środki wymienione w tych dokumentach są znane jako „rutynowe środki minimalizacji ryzyka”.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania Panzyga można znaleźć na stronie internetowej krajowych władz nadzoru opieki zdrowotnej, które zatwierdziły produkt leczniczy Panzyga.

Produkt leczniczy Panzyga nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

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

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Obawy związane z bezpieczeństwem	Komentarz
01	23 marca 2015 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia zakrzepowozatorowe • Aseptyczne zapalenie opon mózgowych • Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne • Ostra niewydolność nerek • Hemoliza <p>Potencjalne ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo wirusologiczne <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku • Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby 	<p>Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem</p>
02	12 października 2015 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia zakrzepowozatorowe • Aseptyczne zapalenie opon mózgowych • Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne • Ostra niewydolność nerek • Hemoliza <p>Potencjalne ryzyka</p>	<p>Usunięto wskazania dotyczące MMN oraz CIDP.</p> <p>Dodano potencjalne ryzyko „Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i badania serologiczne”.</p> <p>Określenie „bezpieczeństwo wirusologiczne” zaktualizowano do „przenoszenie czynników zakaźnych”.</p> <p>Zaktualizowano punkt VI.2.4.</p> <p>Zaktualizowano punkt SIII.2 w celu uwzględnienia dodatkowych informacji</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Przenoszenie czynników zakaźnych • Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i badania serologiczne <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku • Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby 	<p>na temat każdego badania klinicznego.</p> <p>Zaktualizowano punkt SVII.3 o całkowitą liczbę wlewów i dodatkowe informacje na temat potencjalnego ryzyka „Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i badania serologiczne”.</p> <p>Zaktualizowano Załącznik 12 w celu uwzględnienia decyzji EMA (P/0138/2012) oraz opinii PDCO (EMEA-001110-PIP01-10-M01).</p>
03	26 listopada 2015 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia zakrzepowozatorowe • Aseptyczne zapalenie opon mózgowych • Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne • Ostra niewydolność nerek • Hemoliza <p>Potencjalne ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przenoszenie czynników zakaźnych • Interakcja ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy atenuowane i badania serologiczne <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku • Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią 	<p>Zaktualizowano punkt SVII.3 o charakterystykę badań serologicznych.</p> <p>Zaktualizowano Załącznik 12 w celu uwzględnienia raportu podsumowującego modyfikację EMA/PDCO.</p>

		<ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby	
--	--	---	--