

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego EXTRANEAL przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Extraneal jest roztworem do dializy otrzewnowej (DO). Extraneal umieszcza się w jamie otrzewnowej, skąd usuwa wodę oraz różne niepotrzebne produkty z krwi. Koryguje także nieprawidłowe stężenia różnych składników krwi. Extraneal może być przepisany pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy otrzewnowej i dla których same standardowe płyny do dializy otrzewnowej zawierające glukozę (cukier) nie są wystarczające, aby usunąć odpowiednią ilość wody.

Oszacowano, że ponad 10% populacji w Europie jest dotknięta chorobą nerek. Szacuje się ciągły wzrost ilości pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, od 5% do 8% w każdym roku w krajach rozwiniętych. U pacjentów z przewlekłą (długotrwałą) chorobą nerek występuje wysokie ryzyko wystąpienia schyłkowej choroby nerek. Pacjenci ze schyłkową chorobą nerek wymagają wspomagająco dializy lub przeszczepu nerki. Bez leczenia polegającego na usuwaniu wody oraz różnych niepotrzebnych produktów z krwi, pacjenci z niewydolnością nerek mogą umrzeć. Dializa otrzewnowa jest dobrze znanym sposobem leczenia schyłkowej choroby nerek, szczególnie do długotrwałego leczenia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przeszczep nerki jest najlepszym sposobem leczenia schyłkowej choroby nerek, ale nie zawsze jest on możliwy i może nie zostać przeprowadzony w odpowiednim czasie. Zamiast przeszczepu nerki lub w trakcie oczekiwania na przeszczep, pacjent może zostać wspomagająco poddany dializie otrzewnowej. Bez leczenia polegającego na usuwaniu wody oraz różnych niepotrzebnych produktów z krwi, pacjenci ze schyłkową chorobą nerek mogą umrzeć.

Roztwory do dializy otrzewnowej zawierające glukozę (cukier) są powszechnie stosowane, od co najmniej 30 lat. Roztwory do dializy otrzewnowej zawierające glukozę mogą być stosowane tylko przez 2 do 8 godzin. Extraneal nie zawiera w składzie glukozy; głównym składnikiem produktu leczniczego Extraneal jest ikodekstryna. Ponieważ Extraneal zawiera w składzie ikodekstrynę, może być stosowany przez dłuższy czas (6 do 12 godzin w ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej i 14 do 16 godzin w automatycznej dializie otrzewnowej).

Główne badania kliniczne produktu Extraneal obejmowały 771 pacjentów w wieku pomiędzy 18 a 86 lat. Badania wykazały, że Extraneal działa tak samo dobrze jak roztwór Dianeal oparty na glukozie (cukier). Także, jedno badanie obejmujące 26 pacjentów z cukrzycą wykazało, że Extraneal działa zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i u pacjentów bez cukrzycy.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Badania kliniczne z użyciem produktu Extraneal nie były prowadzone w pewnych grupach etnicznych, ale większość badanych pacjentów była rasy kaukaskiej. Uczestniczyła też duża liczba czarnoskórych pacjentów, ale liczna pacjentów pochodzenia latynoskiego, pochodzenia azjatyckiego oraz pacjentów z innych populacji była zbyt mała do badania. Wynik badania nie wskazuje żeby bezpieczeństwo i skuteczność produktu Extraneal zależała od rasy lub grupy etnicznej.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Tabela 43. Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zapalenie otrzewnej (Zdrenowany płyn mętny/	Zapalenie otrzewnej jest znanym powikłaniem dializy otrzewnowej i	Charakterystyka produktu leczniczego oraz Ulotka dla pacjenta produktu

<p>jałowe zapalenie otrzewnej)</p>	<p>może być ciężkie. Na początku zapalenia otrzewnej, płyn z jamy otrzewnej może być mętny. Zapalenie otrzewnej występuje zwykle wskutek zakażenia i jest ono potwierdzone przez badania płynu z jamy otrzewnej. Jeżeli badanie płynu z jamy otrzewnej nie wskazuje na zakażenie, wówczas zapalenie otrzewnej nazywane jest jałowym zapaleniem otrzewnej. W badaniach klinicznych z udziałem 525 pacjentów leczonych produktem Extraneal, u około 2,7% wystąpił mętny zdrenowany płyn. Zapalenie otrzewnej może być ciężkie.</p>	<p>Extraneal zawierają informacje o możliwości wystąpienia zapalenia otrzewnej. Baxter wprowadził różne procesy, które obniżają możliwość wystąpienia zapalenia otrzewnej w wyniku zanieczyszczenia produktu Extraneal częściami komórek bakterii (np. częściami komórek bakterii zwanymi peptydoglikany lub endotoksyny). Pacjenci powinni postępować zgodnie z instrukcjami podanymi przez ich lekarzy, pielęgniarki, ośrodki dializ i powinni stosować technikę aseptyczną podczas wymian w dializie otrzewnowej. Co ważne, ryzyko zapalenia otrzewnej nie zostało całkowicie usunięte przez te działania. Pacjenci powinni natychmiast poinformować swoich lekarzy, jeżeli podejrzewają zapalenie otrzewnej.</p>
<p>Badania zawartości cukru we krwi wykazują wyższe stężenie cukru we krwi niż rzeczywiste (fałszywie podwyższone odczyty glukozy z powodu stosowania glukometrów i pasków testowych wykorzystujących metody GDH-PQQ-, GDO- lub niektórych GDH-FAD)</p>	<p>Stosowanie glukometrów i pasków testowych, które pokazują wyższe stężenie cukru niż rzeczywiste stężenie we krwi, może prowadzić do ciężkich konsekwencji. Jest to możliwe w przypadku zastosowania przez pacjentów stosujących Extraneal niewłaściwych glukometrów i/lub pasków testowych. W 2012 odnotowano 5 takich przypadków.</p>	<p>Tylko niektóre glukometry i paski testowe powinny być stosowane przez pacjentów stosujących Extraneal. Pacjenci stosujący Extraneal mają specjalne pomoce edukacyjne pomagające im i ich opiekunom w wyborze bezpiecznych glukometrów i pasków testowych.</p>
<p>Reakcje alergiczne (Reakcje nadwrażliwości - Toksyczna nekroliza naskórka (TEN) - Obrzęk naczynioruchowy - Rumień wielopostaciowy - Zapalenie naczyń)</p>	<p>Reakcja alergiczna może być łagodna, umiarkowana lub ciężka. W badaniach klinicznych z udziałem 525 pacjentów leczonych produktem Extraneal, u około 0,2% wystąpiła reakcja alergiczna. W badaniach klinicznych nie zgłoszono TEN, obrzęku naczynioruchowego, rumienia wielopostaciowego lub zapalenia naczyń.</p>	<p>Baxter umieścił informację o możliwości wystąpienia reakcji alergicznej na Extraneal w oznakowaniu produktu Extraneal. Pacjenci nie powinni stosować produktu Extraneal, jeżeli występuje u nich alergia na jakikolwiek składnik tego produktu leczniczego. Pacjenci muszą natychmiast poinformować lekarzy, jeżeli wystąpiła u nich reakcja alergiczna. Lekarz/ pacjent może przerwać leczenie produktem Extraneal.</p>
<p>Zbyt duża ilość płynu w organizmie/ zbyt mała ilość płynu w organizmie (Hiperwolemia/ hipowolemia - odwodnienie - niskie ciśnienie krwi)</p>	<p>W badaniach klinicznych z udziałem 525 pacjentów leczonych produktem Extraneal, u około 6,1% wystąpiła zbyt duża ilość płynu w organizmie (hiperwolemia). U około 1,3% pacjentów wystąpiła zbyt mała ilość płynu w organizmie (hipowolemia). Około 4,8% pacjentów uległo odwodnieniu. Około 6,9% pacjentów miało niskie ciśnienie krwi (hipotensja).</p>	<p>Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku przewodnienia i odwodnienia. Dokładne dane dotyczące ilości przyjmowanych i wydalanych płynów przez pacjenta powinny być przechowywane, a masa ciała pacjenta kontrolowana.</p>
<p>Niskie stężenie sodu we</p>	<p>W badaniach klinicznych z udziałem</p>	<p>Stężenia elektrolitów w surowicy i</p>

krwi (Hiponatremia)	525 pacjentów leczonych produktem Extraneal, około 1,7% miało niskie stężenie sodu we krwi i u około 0,4% odnotowano spadek stężenia sodu we krwi.	skład chemiczny krwi powinny być oceniane okresowo.
---------------------	--	---

Tabela 44. Ważne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Wysokie stężenie kwasu mlekowego we krwi (Kwasica mleczanowa, szczególnie u pacjentów ze stanami powodującymi wzrost ryzyka kwasicy mleczanowej)	Extraneal może powodować podwyższenie stężenie kwasu mlekowego we krwi.
Otorbiające stwardnienie otrzewnej (EPS)	Nie jest znany mechanizm powstawania EPS. Możliwy jest wzrost ryzyka wystąpienia EPS w wyniku wielokrotnego zapalenia otrzewnej i/lub stosowania roztworu do dializy otrzewnowej przez długi czas. EPS może wystąpić u pacjentów bez względu na stosowany rodzaj leczenia dializą otrzewnową.

Tabela 45. Brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Brak badań u dzieci poniżej 18 roku życia	Nie przeprowadzono badań z użyciem produktu Extraneal u dzieci poniżej 18 roku życia. Nie jest zalecane stosowanie produktu Extraneal u dzieci poniżej 18 roku życia.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego, w której lekarze, farmaceuci oraz pozostali profesjonalni pracownicy ochrony zdrowia mogą odnaleźć szczegółowe informacje na temat stosowania leku, zagrożeń oraz zaleceń pozwalających ograniczyć te zagrożenia. Skrócona wersja wspomnianego dokumentu jest dostępna w każdym języku w postaci ulotki dołączanej do leku. Działania opisane we wspomnianych dokumentach są stosowane jako rutynowe działania minimalizacji ryzyka.

Ten produkt posiada specjalne warunki i ograniczenia w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe działania dotyczące minimalizacji ryzyka). Te dodatkowe działania minimalizacji ryzyka dotyczą następujących ryzyk:

Tabela 46. Badania zawartości cukru we krwi wykazują wyższe stężenie cukru we krwi niż rzeczywiste (falszywie podwyższone odczyty glukozy z powodu stosowania glukometrów i pasków testowych wykorzystujących metody GDH-PQQ-, GDO- lub niektórych GDH-FAD)

Działanie(a) dotyczące minimalizacji ryzyka: Poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów o ryzyku stosowania glukometrów, które nie powinny być stosowane z produktem Extraneal.
Cel i uzasadnienie: Zapewnienie pacjentom i ich opiekunom pomocy opisanych poniżej, zmniejszenie ilości przypadków hipoglikemii związanej ze stosowaniem glukometrów i/lub pasków testowych, które nie powinny być stosowane z produktem Extraneal.
Główne dodatkowe działania minimalizacji ryzyka: Umowy w celu wymiany informacji na temat doniesień o takich przypadkach (zwane umowami dotyczącymi wymiany danych bezpieczeństwa) zostały podpisane z głównymi globalnymi wytwórcami glukometrów, o których wiadomo, że wchodzi w interakcje z produktem Extraneal.

Następujące pomoce oraz strona internetowa są dostarczane przez Baxter:

- Extraneal Karta pacjenta do portfela, w celu poinformowania fachowych pracowników służby zdrowia o możliwym nieprawidłowym odczycie stężenia glukozy we krwi (w przypadku pacjentów nieprzytomnych)
- Extraneal Informacje dla personelu Szpitalnego Oddziału Ratunkowego/Izby Przyjęć (w tym sanitariuszy, jeśli dotyczy)
- Extraneal Podręczny element ostrzegawczy dotyczący glukozy, w celu stałego przypominania pacjentowi o ostrzeżeniach i przekazywaniu tej informacji o ostrzeżeniach profesjonalnym użytkownikom
- strona internetowa zawierająca w wersji możliwej do pobrania, ostrzeżenia o interferencji glukometrów, linki do aktualnego oznakowania produktu Extraneal, informacje dla pracowników placówek ochrony zdrowia, lista glukometrów specyficznych dla glukozy oraz dane kontaktowe. Wszystkie informacje na stronie internetowej są dostępne we wszystkich oficjalnych językach danych krajów lub regionów.

Tabela 47. Zdrenowany płyn mętny/ jałowe zapalenie otrzewnej

Działanie(a) dotyczące minimalizacji ryzyka:

- Działania podkreślające istotne znaczenie podawania numeru serii roztworów do dializy otrzewnowej (w tym dla produktu Extraneal) w celu zapewnienia najlepszego możliwego wychwycenia każdej serii związanej z tym problemem
- Wystosowanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia wraz z dołączonym formularzem zgłaszania działań niepożądanych
- Działania dotyczące jakości mające na celu minimalizację ryzyka

Cel i uzasadnienie:

- Zrozumienie, że numery serii pozwoliły firmie Baxter na identyfikację sygnałów bezpieczeństwa dla konkretnych serii i podjęcie właściwych/ skutecznych decyzji
- Informacja została przekazana fachowym pracownikom ochrony zdrowia w celu zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów. Formularz zgłaszania działań niepożądanych pozwolił firmie Baxter na lepsze zrozumienie charakteru przypadków mętnego płynu drenażowego/ jałowego zapalenia otrzewnej.
- Działania dotyczące minimalizacji ryzyka zostały wprowadzone w miejscu wytwarzania Castlebar w celu ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia endotoksynami płynów do DO po ponownym ich wprowadzeniu do obrotu.

Główne dodatkowe działania minimalizacji ryzyka:

- Działania podkreślające istotne znaczenie podawania numeru serii roztworów do dializy otrzewnowej (w tym dla produktu Extraneal) w celu zapewnienia najlepszego możliwego wychwycenia każdej serii związanej z tym problemem
- Wystosowanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia wraz z dołączonym formularzem zgłaszania działań niepożądanych
- Działania dotyczące jakości mające na celu minimalizację ryzyka:
 - Wprowadzenie metody kinetyczno-turbidymetrycznej badania endotoksyn
 - Zmiana procesu wytwarzania szczególnie związana z procesami czyszczenia, dezynfekcji i czasami postojów
 - Zmiana w procesie pobierania próbek i kontroli wewnątrzprocesowej szczególnie związana z monitorowaniem poziomu endotoksyn i zanieczyszczeń biologicznych w trakcie procesie wytwarzania
 - Działania korygujące i zapobiegawcze (CAPA)

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Obecnie nie jest planowane rozpoczęcie badań sponsorowanych przez Baxter w celu dalszego badania bezpieczeństwa lub skuteczności Extraneal po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Badania, będące warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Powyższe badania nie są warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany do planu zarządzania ryzykiem w czasie

Tabela 48. Główne zmiany do planu zarządzania ryzykiem w czasie

Wersja	Data	Zagadnienie dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
1	15 luty 2007	Zdrenowany płyn mętny	Włączony do pierwszego RMP
		Przypadki hipoglikemii	Włączony do pierwszego RMP
3	31 październik 2007	Zdrenowany płyn mętny/ jałowe zapalenie otrzewnej	Przegląd słownictwa poprzedniego zidentyfikowanego ryzyka w celu włączenia jałowego zapalenia otrzewnej
		Przypadki hipoglikemii/ oddziaływanie z glukometrami	Przegląd słownictwa poprzedniego zidentyfikowanego ryzyka w celu specyfikacji oddziaływania z glukometrami
4	22 luty 2012	Fałszywie dodatnie odczyty glukozy w wyniku stosowania glukometrów i pasków testowych opartych na metodach GDH-PQQ-, GDO- lub GDH-FAD	Przegląd słownictwa poprzedniego zidentyfikowanego ryzyka „Przypadki hipoglikemii/ oddziaływanie z glukometrami”
		Reakcje nadwrażliwości <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczna nekroliza naskórka (TEN) • Obrzęk naczynioruchowy • Rumień wielopostaciowy • Zapalenie naczyń 	Dodanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka
		Hiperwolemia/ hipowolemia	Dodanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka
		Hiponatremia	Dodanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka
		Kwasica metaboliczna, szczególnie u pacjentów ze stanami powodującymi wzrost ryzyka kwasicy mleczanowej	Dodanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka
		Otorbiające stwardnienie otrzewnej (EPS)	Dodanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka
		Brak badań u dzieci poniżej 18 roku życia	Dodanie ważnej brakującej informacji
5	22 luty 2013	Brak zmian dotyczących bezpieczeństwa produktu Extraneal	--