

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Produkt leczniczy Octaplex jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia kompleksu protrombiny. Produkt leczniczy Octaplex zawiera czynniki krzepnięcia krwi II, VII, IX oraz X. W USA z doustnej terapii przeciwzakrzepowej korzysta około 3 milionów pacjentów rocznie. Podczas badania prowadzonego w Wielkiej Brytanii oceniano krwawienie związane z warfaryną i stwierdzono, że całkowita częstość występowania pierwszorazowego, idiopatycznego krwawienia wynosiła 15,2 na 100 pacjentolat bieżącej ekspozycji na warfarynę; częstość występowania krwawienia powodującego zgon/hospitalizację i skierowanie wynosiła odpowiednio 3,5 i 2,6 na 100 pacjentolat.

Produkt leczniczy Octaplex jest także wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z wrodzonym niedoborem zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia II i X, gdy nie jest dostępny produkt leczniczy oczyszczonego określonego czynnika krzepnięcia. Wrodzone zaburzenia krzepnięcia związane z zależnymi od witaminy K czynnikami krzepnięcia występują jedynie w przypadku około 15–20% wrodzonych zaburzeń krzepnięcia.

Niedobór czynnika X to rzadkie zaburzenie występujące jedynie u 1 na 500 000 osób. Wrodzony niedobór czynnika II to jedno z najrzadszych wrodzonych zaburzeń krzepnięcia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Preparaty koncentratu kompleksu protrombiny (ang. prothrombin complex concentrate, PCC), takie jak Octaplex, są zasadniczo stosowane do zapobiegania lub kontrolowania epizodów krwawienia u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. warfaryną). Produkt leczniczy Octaplex można także stosować w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z wrodzonym niedoborem dowolnych zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia, gdy nie jest dostępny produkt leczniczy oczyszczonego określonego czynnika krzepnięcia.

Firma Octapharma przeprowadziła kilka badań mających na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Octaplex u pacjentów z niedoborem nabytym i jedno badanie mające na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Octaplex u pacjentów z niedoborem wrodzonym.

Skuteczność u pacjentów z niedoborem wrodzonym

Badanie LEX-201 obejmowało 6 pacjentów cierpiących na hemofilię B i 4 pacjentów cierpiących na niedobór czynnika VII, którzy byli leczeni produktem leczniczym Octaplex przez okres 6 miesięcy. Średnia liczba epizodów krwawienia na pacjenta wynosiła 9 dla średniego okresu 26,1 tygodnia leczenia. Skuteczność zgłaszano jako „doskonałą” w przypadku 96% wszystkich podań i „dobrą” w przypadku pozostałych 4%. Dodatkowo podawanie produktu leczniczego Octaplex było bezpieczne i skuteczne w zwalczaniu utraty krwi u trzech pacjentów, którzy podczas trwania badania przeszli zabiegi chirurgiczne.

Skuteczność u pacjentów z niedoborem nabytym

Badanie LEX-202 obejmowało 20 pacjentów (10 z epizodami krwawienia i 10 poddawanych interwencjom chirurgicznym). Wszyscy pacjenci objęci badaniem otrzymali jeden wlew produktu leczniczego Octaplex. Skuteczność leczenia produktem leczniczym Octaplex zgłaszano jako „doskonałą” w przypadku 17 pacjentów i „dobrą” w przypadku 3 pacjentów.

Badanie LEX-203 obejmowało 60 pacjentów otrzymujących doustną terapię przeciwzakrzepową, którzy poddali się zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym. Całkowita skuteczność przeprowadzonych zabiegów pod względem krwawienia została przez badających oceniona jako „doskonała” w przypadku 59 pacjentów.

Badanie LEX-206 obejmowało 59 pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym objętych doustną terapią przeciwkrzepliwą. W większości przypadków produkt leczniczy Octaplex podawano jako pojedynczą dawkę. Badano dwie grupy dawki. Całkowita odpowiedź kliniczna po 48 godzinach była zgłaszana jako „doskonała” u większości (68%) pacjentów bez istotnej różnicy między grupami dawki.

Podsumowując, na podstawie badań przeprowadzonych przez firmę Octapharma, dostępnych w piśmiennictwie innych badań z koncentratami kompleksu protrombiny jako produktem badanym oraz doświadczeń na rynku międzynarodowym, można stwierdzić, że produkt leczniczy Octaplex jest skuteczny w zatwierdzonych wskazaniach.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Ograniczone są dane na temat skuteczności u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Nie ma dowodów sugerujących, że wyniki byłyby inne w tych grupach pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
Trombogenicność/powstawanie powikłań zakrzepowo-zatorowych (zatory i zakrzepica)	<p>W zależności od miejsca i rodzaju zakrzepicy może być ciężkie lub nawet śmiertelne.</p> <p>Czynniki ryzyka obejmują otyłość, zaawansowany wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hiperlipidemię, chorobę naczyniową w wywiadzie, epizody zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia zakrzepowe, dłuższe okresy unieruchomienia, hipowolemię, niewydolność nerek, chorobę wątroby, migotanie przedsionków,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uważna ocena korzyści-ryzyka u pacjentów narażonych na ryzyko • Zapewnienie odpowiedniego nawodnienia przed wlewem • Odpowiednie rozpoznanie do stosowania PCC • Staranne zmierzenie odpowiednich parametrów koagulacji, w tym aktywności antytrombiny (AT) przed zastosowaniem

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
	<p>hemofilię (z ciężkim krwotokiem mięśniowym, zmiążdżeniem lub zabiegiem ortopedycznym), podwyższoną lepkość krwi.</p>	<p>PCC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podanie koncentratu AT w przypadku niedoboru antytrombiny • Podanie heparyny, jeżeli nie jest przeciwwskazana • Obliczenie indywidualnego dawkowania, aby uniknąć przedawkowania • Szybkość wlewu <1 ml/minutę • Monitorowanie pacjentów pod kątem oznak i objawów epizodów zatorowo-zakrzepowych i wpływu terapii PCC ○ Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL oraz oznakowanie produktu.
<p>Ogólna tolerancja (nadwrażliwość i reakcje alergiczne)</p>	<p>Może być ciężkie (bardzo rzadko). Zazwyczaj pacjenci zdrowieją po leczeniu.</p> <p>Ryzyko obejmuje nadwrażliwość, niedobór immunoglobuliny A (IgA), obecność przeciwciał anti-IgA, wcześniejsze ciężkie reakcje układowe na podawanie produktów leczniczych uzyskanych z osocza ludzkiego w wywiadzie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja (leki przeciwhistaminowe i podanie dożylnie hydrokortyzonu) • Ocena indywidualnego ryzyka pacjenta • Niewielka szybkość infuzji ○ Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL oraz oznakowanie produktu.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Co jest wiadome
Przenoszenie wirusów	Ciężkie w przypadku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu A (HAV) i potencjalnie poważne w przypadku parwowirusa B19 u pacjentów z obniżoną odpornością oraz kobiet w ciąży.
Trombocytopenia indukowana heparyną	W zależności od miejsca i rodzaju zakrzepicy może być poważne lub nawet śmiertelne. Grupy ryzyka obejmują pacjentów z trombocytopenią typu II indukowaną heparyną (ang. heparin-induced thrombo-cytopenia, HIT) oraz pacjentów z HIT, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co jest wiadome
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Octaplex u kobiet w ciąży i karmiących piersią.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci	Niewystarczające dowody umożliwiające zalecanie stosowania tego produktu w tej grupie pacjentów. Jednak w piśmiennictwie naukowym występuje kilka doniesień wskazujących, że PCC można z powodzeniem stosować u dzieci.

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

Nie są konieczne żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy, nic nie jest planowane.

Badania będące warunkiem dopuszczenia do obrotu

Takie badania nie są wymagane. Powyższe badanie nie jest warunkiem dopuszczenia do obrotu.

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

Wersja	Data	Obawy związane z bezpieczeństwem	Komentarz
01	31 maja 2008 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka: Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe Reakcja anafilaktyczna</p> <p>Potencjalne ryzyka: Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne</p> <p>Brakujące informacje: Brak</p>	Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Octaplex.
02	3 grudnia 2012 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka: Trombogeniczność Nadwrażliwość i reakcje alergiczne</p> <p>Potencjalne ryzyka: Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT)</p> <p>Brakujące informacje: Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią Stosowanie u dzieci</p>	Drugie wydanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Octaplex zaktualizowane zgodnie z wytycznymi formatu planu zarządzania ryzykiem w dokumencie UE – GVP Moduł V.
03	20 marca 2013 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka: Trombogeniczność Nadwrażliwość i reakcje alergiczne</p> <p>Potencjalne ryzyka: Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT)</p> <p>Brakujące informacje: Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią Stosowanie u dzieci</p>	Część SVI 4.4 omawiająca błędy w leczeniu oraz część SVII.3 wraz z częścią III.1 omawiająca proponowane rutynowe i dodatkowe czynności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (zaktualizowano wyszukiwanie kryteriów potencjalnego ryzyka „Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne”: HLT „Zakażenia” (kod MedDRA 10027684)).
04	26 czerwca 2013 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka: Trombogeniczność Nadwrażliwość i reakcje alergiczne</p>	Aktualizacja zgodnie z wymogami USA

Wersja	Data	Obawy związane z bezpieczeństwem	Komentarz
		<p>Potencjalne ryzyka: Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT)</p> <p>Brakujące informacje: Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią Stosowanie u dzieci</p>	
05	22 października 2013 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyka: Trombogeniczność Nadwrażliwość i reakcje alergiczne</p> <p>Potencjalne ryzyka: Ogólnie bezpieczeństwo wirusologiczne Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT)</p> <p>Brakujące informacje: Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią Stosowanie u dzieci</p>	Aktualizacja zgodnie z wymogami FDA