

**Prothromplex**

**23.3.2015, Versio 4.0**

**RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO**

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

### ***VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä***

K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X (sekä proteiinien C, S ja Z) yhdistetty puutos johtuu tavallisesti maksasairaudesta, imeytymishäiriöstä tai varfariinin yliannostuksesta.

Niiden ihmisten määrä, jotka saavat pitkäaikaista suun kautta annettavaa antikoagulaatiohoitoa (kuten kumariinia tai varfariinia) verihyytymien hoitoon ja ehkäisyyn, on kasvanut huomattavasti viime vuosina. Noin 1–2 % tavallisesta väestöstä saa suun kautta otettavia antikoagulantteja. Suun kautta otettavat antikoagulantit tarjoavat verisuonitukkeumia ehkäisevä hyötyjä mutta kasvattavat vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien verenvuotojen vaaraa. Joka vuosi noin 3–7 % K-vitamiinin antagonisteilla hoidetuista potilaista tarvitsee nopeaa antikoagulanttivaikutuksen kumoamishoitoa yliannostuksen, aktiivisen verenvuotokohtauksen tai kiireellisen leikkauksen takia.

Kiireellisen kumoamishoidon tai varfariinin vaikutuksen kumoamisen lääketieteellisen tarpeen vahvistavat laajat epidemiologiset tutkimukset. Ne osoittavat, että suun kautta annettavaa antikoagulaatiohoitoa saavien potilaiden keskuudessa huomattavien verenvuotokomplikaatioiden vuosittainen esiintyvyys on 1,1–1,5 %. Yleisimmin verenvuoto koskee mahaa ja suolistoa (30–60 %) tai aivoja (17–30 %). Verenvuotoriskin kasvuun liittyviä tekijöitä ovat mm. hyytymisenestolääkityksen voimakkuus, vaihtelevuus ja kesto, potilaan ikä ja muut samanaikaiset sairaudet ja hoidot.

### ***VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä***

Prothromplex TOTAL 600 IU on valmiste, joka on valmistettu ihmisen plasmasta (veren nestemäisestä osasta). Se sisältää veren hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X (protrombiinikompleksin hyytymistekijät). Nämä hyytymistekijät ovat K-vitamiiniriippuvaisia, ja niillä on tärkeä rooli veren hyytymisessä. Kun henkilöllä on yhden tai useamman edellä mainitun tekijän puutos, veri ei hyydy yhtä nopeasti kuin tavallisesti, mikä aiheuttaa suurentuneen verenvuototaipumuksen.

Prothromplex TOTAL 600 IU -valmistetta käytetään seuraavissa tapauksissa:

Hankinnainen protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden puutos

- verenvuodon hoitaminen
- verenvuodon estäminen juuri ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen. K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden puutos voi johtua esimerkiksi K-vitamiinin vaikutusta vähentäviä lääkevalmisteita (nk. K-vitamiiniantagonisteja) sisältävästä hoidosta tai niiden yliannostuksesta.

Synnynnäinen hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X puutos

- verenvuodon hoitaminen
- verenvuodon estäminen juuri ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen, jos asianmukaista yksittäisen hyytymistekijän konsentraattia ei ole saatavilla.

Lievää verenvuotoa, joka johtuu suun kautta otettavien antikoagulanttien yliannostuksesta tai niiden yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa, voidaan hoitaa protrombiinikompleksikonsentraatilla, kuten Prothromplex Total -valmisteella. Protrombiinikompleksikonsentraattia tulisi myös antaa ennen leikkausta tauti-infektioiden ehkäisyyn niille potilaille, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja. Protrombiinikompleksikonsentraatti on ensisijaishoito, koska tämä valmiste voi suurentaa protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden pitoisuutta nopeammin ja kattavammin kuin jääplasma.

Primaarisen K-vitamiinin puutos ei ole tavallista terveillä henkilöillä. Syyt K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden puutukseen johtuvat lähinnä taudeista tai lääkehoidosta <sup>(Olson 1987)</sup>. Näitä ovat esimerkiksi vastasyntyneen verenvuoto, puutteet ravinnossa, täydellinen parenteraalinen ravitseminen, sappitietukos, malabsorptio-oireyhtymät ja lääkehoito (laajakirjoiset antibiootit, mukaan lukien kefalosporiini, ja jättiannokset A- ja E-vitamiinia). K-vitamiinin anto riittää useimmissa tapauksissa hyytymishäiriöiden hoitoon. Hengenvaarallisissa akuuteissa tilanteissa suositellaan silti korvaushoitoa protrombiinikompleksikonsentraatilla <sup>(Ansd et al 1977)</sup>.

K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden vähentyneet pitoisuudet johtavat vaikeaan maksan vajaatoimintaan. Siksi vaikeaa verenvuotoa ja leikkausta edeltävää profylaktista hoitoa pidetään käyttöaiheina protrombiinikompleksikonsentraatin antoon maksasairaille potilaille.

Hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synnynnäinen puutos voidaan diagnosoida joko yhden tekijän tai useamman tekijän yhdistelmän osalta. Tavallisimpia ovat tekijöiden VII ja IX synnynnäiset puutokset.

Hyytymistekijä II:n (protrombiinin) puutos on harvinainen autosomissa peittyvästi periytyvä sairaus, jota sairastaa noin yksi henkilö 2 000 000:sta <sup>(Meeks et al 2008)</sup>. Uskotaan, että protrombiinin verenvuodon estovaikutus on 20–40 %. Alhainen protrombiinin aktiivisuus pitkittää tyypillisesti sekä aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (APT-aikaa) että protrombiiniaikaa (PT). Diagnoosi vahvistetaan plasman protrombiinipitoisuuden arviolla. Sekä jääplasma että protrombiinikompleksikonsentraatti sisältävät protrombiinia, ja niitä voidaan käyttää potilaan hoitoon.

Synnynnäinen hyytymistekijä VII:n puutos on harvinainen sairaus, josta kärsii yksi oireileva henkilö 500 000 ihmistä kohti. Objektivisesti havaittavat oireet ovat heterogeenisiä, ja ne vaihtelevat lievästä verenvuodosta vakaviin hengenvaarallisiin verenvuotoihin, joita ovat esimerkiksi aivoverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto ja useamman alueen verenvuoto. Vaihtoehtoisia terapeuttisia vaihtoehtoja on saatavilla. Niitä ovat esimerkiksi hyvin puhdistettu, plasmasta peräisin oleva FVII-konsentraatti ja rekombinantti aktivoitu hyytymistekijä VII, joita pidetään ensisijaishoitoina.

Synnyinäinen hyytymistekijä IX:n puutos (B-hemofilia) on yleisin synnyinäinen protrombiinikompleksin hyytymistekijän puutos. Protrombiinikompleksikonsentraatteja, kuten Prothromplex Total -valmistetta, joka sisältää hyytymistekijä IX:ää, on käytetty yli 30 vuoden ajan B-hemofilian hoitoon. Nykyään suositetaan mieluummin puhtaampia hyytymistekijä IX:n konsentraatteja ja rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää, <sup>(Keeling et al, 2008)</sup> joita pidetään ensisijaishoitoina.

Muihin sairauksiin liittymätöntä, synnyinäistä hyytymistekijä X:n puutosta näyttää esiintyvän useammin kuin tekijä II:n puutosta, mutta se on joka tapauksessa äärimmäisen harvinainen hyytymishäiriö (jota ilmenee yhdellä ihmisellä 1 000 000:sta) <sup>(Menegatti et al 2009)</sup>. Hyytymistekijä X:n puutoksen kliininen luonne tekee siitä yhden vakavimmista harvinaisista hyytymishäiriöistä, johon tyypillisesti liittyy hemartroosia, hematoomia sekä napanuoran, maha-suolikanavan ja keskushermoston verenvuotoa. Diagnoosi perustuu APT-ajan ja protrombiiniajan samanaikaiseen pitkittymiseen ja arvioon hyytymistekijä X:n pitoisuudesta plasmassa. Saatavilla ei ole spesifistä tekijä X:n konsentraattia, ja tämänhetkiseen hoitoon kuuluu jääplasman ja protrombiinikompleksikonsentraatin antaminen <sup>(Menegatti et al, 2009)</sup>.

### ***VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta***

Ihmisen protrombiinikompleksikonsentraatin käytön turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Tämän vuoksi ihmisen protrombiinikompleksia saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on selvästi välttämätöntä.

Prothromplex Total -valmisteen pakkausmerkinnöissä ei ole pediatria käyttöä koskevia rajoituksia. Ei kuitenkaan ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia, joissa arvioitaisiin ihmisen protrombiinikompleksikonsentraatin turvallisuutta käytettäessä valmistetta pediatrien potilaiden hoitoon.

### ***VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista***

#### **Tärkeät tunnistetut riskit**

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään</b>	<b>Ehkäistävyys</b>
Vakava äkillinen allerginen reaktio  (Prothromplex Total -valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai hepariinille)	On olemassa harvinainen mahdollisuus, että potilaalle kehittyy äkillinen vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio) Prothromplex Total -valmisteelle.	Seuranta allergisen reaktion varhaisten oireiden varalta. Tällais oireita ovat esimerkiksi - ihon punoitus - ihottuma - nokkosihottuma - kutina jossakin pään kehoa - huulten ja kielen turvotus - hengitysvaikeudet/hengenahdistu

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- puristava tunne rinnassa</li> <li>- yleinen huonovointisuus</li> <li>- huimaus</li> <li>- verenpaineen lasku.</li> </ul>
Verihyytymät (tromboosi ja DIC-oireyhtymä)	Potilaalle voi kehittyä verihyytymiä (trombooseja), ja ne voivat huuhtoutua verenkiertoon (embolia). Tämä voi aiheuttaa komplikaatioita, kuten sydänkohtauksen, suurentunutta verihiutaleiden ja veren hyytymistekijöiden kulutusta ja lisääntynyttä verihyytymän muodostusta verisuonissa (DIC-oireyhtymä) sekä hyytymien aiheuttamia laskimotukoksia (laskimotrombooseja) ja hyytymän aiheuttaman keuhkoverisuonen tukoksen (keuhkoinfarktin).	Antitrombiinin ja hepariinin käyttö.
Lääke ei vaikuta siten kuin sen pitäisi (vaikutuksen puuttuminen)	Tämä voi liittyä lääkkeen vahvuuteen tai estäjien kehittymiseen. Estäjien kehittyminen voi näyttää kliinisen vasteen puuttumiselta.	Lääkkeen tehottomuuteen liittyviä tapauksia on seurattava arvioiden Prothromplex Total -valmisteen voimakkuutta ja estäjien kehittymisen mahdollisuutta.

**Tärkeät mahdolliset riskit**

Riski	Mitä tiedetään
Resistenssin (estäjien) kehittyminen yhdelle tai useammalle hyytymistekijälle  (estäjien kehittyminen)	Potilaille voi kehittyä resistenssi (estäjiä) yhdelle tai useammalla hyytymistekijälle, minkä seurauksena veren hyytymistekijät inaktivoituvat.
Virustartunnan vaara	Prothromplex Total on valmistettu ihmisen plasmasta (veren nestemäisestä osasta). Kun lääke valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, infektioiden siirtymistä potilaille estetään tietyillä toimenpiteillä. Veren ja plasman luovuttajat valitaan tarkoin, jotta mahdolliset taudinkantajat eivät pääse luovuttajiksi, ja kukin luovutuserä ja plasmapooli testataan virusten ja infektioiden varalta. Veri- ja plasmavalmisteiden valmistusvaiheissa inaktivoidaan tai poistetaan viruksia.  Varoitimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Riski	Mitä tiedetään
Muu kuin pakkausmerkinnän mukainen käyttö (laajempialainen käyttö), kuten niiden potilaiden perioperatiivisen verenvuodon hoito, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa	On ehkä olemassa mahdollisuuksia protrombiinikompleksin laajempialaiseen käyttöön, kuten käyttöön perioperatiivisessa verenvuodossa potilaille, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa. Tähän ei silti rohkaista.

### Tärkeät puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja käytöstä raskauden tai imetyksen aikana	Ihmisen protrombiinikompleksikonsentraatin käytön turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Tämän vuoksi ihmisen protrombiinikompleksia saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on selvästi välttämätöntä.
Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja käytöstä pediatriisille potilaille	Prothromplex -valmisteen pakkausmerkinnöissä ei ole pediatria käyttöä koskevia rajoituksia. Ei kuitenkaan ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia, joissa arvioitaisiin ihmisen protrombiinikompleksikonsentraatin turvallisuutta käytettäessä valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

### VI.2.6. Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Prothromplex Total -valmisteele ei ole suunnitteilla myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia.

### VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset			
Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	24. marraskuuta 2009	<p>Tärkeät tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prothromplex Total -valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai hepariinille</li> <li>tromboosi/DIC-oireyhtymä</li> <li>estäjien kehittyminen</li> <li>vaikutuksen puuttuminen.</li> </ul> <p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>virustartunnan vaara.</li> </ul>	

		<p>Tärkeät puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö raskauden ja imetyksen aikana</li> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö pediatriisille potilaille.</li> </ul>	
2.0	2. elokuuta 2010	<p>Tärkeät tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai hepariinille</li> <li>• tromboosi/DIC-oireyhtymä</li> <li>• estäjien kehittyminen</li> <li>• vaikutuksen puuttuminen.</li> </ul>	<p>Havaittiin ja lisättiin uusi riski, muu kuin pakkausmerkinnän mukainen käyttö (laajempialainen käyttö), kuten niiden potilaiden perioperatiivisen verenvuodon hoito, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa. Tätä lisäystä vaati Itävallan valvontaviranomainen (AGES) tehtävässään riskienhallintapalvelussa.</p>
		<p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• virustartunnan vaara</li> <li>• muu kuin pakkausmerkinnän mukainen käyttö (laajempialainen käyttö), kuten niiden potilaiden perioperatiivisen verenvuodon hoito, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa.</li> </ul>	
		<p>Tärkeät puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö raskauden ja imetyksen aikana</li> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö pediatriisille potilaille.</li> </ul>	
3.0	27. elokuuta 2010	<p>Tärkeät tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai hepariinille</li> <li>• tromboosi/DIC-oireyhtymä</li> <li>• estäjien kehittyminen</li> <li>• vaikutuksen puuttuminen.</li> </ul>	<p>Riskienhallintasuunnitelma päivitettiin versioon 3.0 (joka julkaistiin 27. elokuuta 2010), koska uudessa valmisteyhteenvedossa oli päivitetty sanamuoto, jota Itävallan valvontaviranomainen oli vaatinut. Lause "Prothromplex TOTAL 600 IU -valmisteen käytöstä pediatriisille potilaille löytyy kuitenkin mainintoja lääketieteellisestä kirjallisuudesta" poistettiin valmisteyhteenvedosta ja riskienhallintasuunnitelmasta.</p>
		<p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• virustartunnan vaara</li> <li>• muu kuin pakkausmerkinnän mukainen käyttö (laajempialainen käyttö), kuten niiden potilaiden perioperatiivisen verenvuodon hoito, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa.</li> </ul>	

		<p>Tärkeät puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö raskauden ja imetyksen aikana</li> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö pediatriisille potilaille.</li> </ul>	
4.0	20. maaliskuuta 2013	<p>Tärkeät tunnistetut riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothromplex Total -valmisteen käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai hepariinille</li> <li>• tromboosi ja DIC-oireyhtymä vaikutuksen puuttuminen.</li> </ul> <p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• estäjien kehittyminen</li> <li>• virustartunnan vaara</li> <li>• muu kuin pakkausmerkinnän mukainen käyttö (laajempialainen käyttö), kuten niiden potilaiden perioperatiivisen verenvuodon hoito, jotka eivät saa antikoagulaatiohoitoa.</li> </ul> <p>Tärkeät puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• saatavilla ei ole kliinisiä tietoja käytöstä raskauden tai imetyksen aikana</li> <li>• saatavilla ei ole kliinisiä tietoja käytöstä pediatriisille potilaille.</li> </ul>	<p>AGES-viranomaisen vaatimuksesta estäjien muodostumisen luokittelua muutettiin tunnistetusta riskistä tärkeään mahdolliseen riskiin.</p>



**Prothromplex**

**23.3.2015, Version 4.0**

**OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

## **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

### ***VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst***

Kombinerad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna II, VII, IX (och protein C, S och Z) beror i regel på leversjukdom, malabsorption eller överdos av warfarin.

Antalet individer som långtidsbehandlas med perorala antikoagulantia (t.ex. coumarin, warfarin) för att behandla och förebygga koaguleringsjukdomar har ökat dramatiskt de senaste åren. Cirka 1–2 % av den allmänna populationen behandlas med perorala antikoagulantia. Perorala antikoagulantia har en antitrombotisk effekt men ökar också risken för allvarlig och potentiellt dödlig blödning. Varje år måste den antikoagulatoriska effekten snabbt reverseras hos cirka 3–7 % av alla patienter som behandlas med vitamin K-antagonister i fall av överdos, episoder av aktiv blödning eller vid akut kirurgi.

Det medicinska behovet av akut reversering eller akut warfarinreversering har bekräftats i stora epidemiologiska studier som visar att den årliga incidensen för större blödningar hos patienter som fick peroral behandling med antikoagulantia låg i intervallet 1,1–1,5 %. Mag-tarmkanalen och hjärnan var oftast involverade (30–60 % respektive 17–30 %). Faktorer som kopplas till en förhöjd risk för blödning är bland annat styrkan, variabiliteten och durationen för det blodförtunnande medlet, ålder, patientens komorbiditet och andra samtidiga behandlingar.

### ***VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen***

Prothromplex Total 600 IU är en beredning som framställs av human plasma (den flytande delen av blodet). Det innehåller koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X (koagulationsfaktorerna protrombinkomplex). Dessa koagulationsfaktorer är vitamin K-beroende och spelar en viktig roll för blodkoagulationen. Om man har brist på en eller flera av dessa faktorer koagulerar inte blodet lika snabbt som vanligt, vilket leder till en ökad blödningstendens.

Prothromplex Total 600 IU används vid:

Förvärvad brist på koagulationsfaktorerna protrombinkomplex

- För att behandla blödning
- För att förebygga blödning omedelbart före eller efter ett kirurgiskt ingrepp. Brist på vitamin K-beroende koagulationsfaktorer kan orsakas av till exempel behandling eller överdosering med läkemedel som minskar effekten av vitamin K (så kallade vitamin K-antagonister).

Medfödd brist på koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X

- För att behandla blödning
- För att förebygga blödning omedelbart före eller efter ett kirurgiskt ingrepp om inga faktorkoncentrat som är lämpliga för patienten finns tillgängliga.

Mindre blödningar orsakade av en överdos av perorala antikoagulantia eller av interaktion mellan perorala antikoagulantia och andra läkemedel kan behandlas med protrombinkomplexkoncentrat (PCC), till exempel Prothromplex Total. Protrombinkomplexkoncentrat ska också ges före kirurgiska ingrepp för att förebygga infektion hos patienter som behandlas med perorala antikoagulantia. Protrombinkomplexkoncentrat är den bästa behandlingen eftersom dessa förberedelser snabbare och i större omfattning höjer protrombinkomplexnivån än färskfryst plasma (FFP).

Brist på primärt vitamin K är ovanligt hos friska personer. Orsakerna till bristen på vitamin K-beroende koagulationsfaktorer är oftast sekundära till andra sjukdomar eller läkemedelsbehandling <sup>(Olson 1987)</sup>, till exempel blödningar hos nyfödda, bristande näringsintag, total parenteral nutrition, obstruktion av gallvägarna, malabsorptionssyndrom eller läkemedelsbehandling (bredspektrumantibiotika, bland annat cefalosporiner och megadoser av vitamin A och E). Administrering av vitamin K är i de flesta fall lämpligt för att behandla koagulationsrubbningar. I akuta livshotande situationer indiceras i stället substitutionsbehandling med protrombinkomplexkoncentrat <sup>(AnsdI et al, 1977)</sup>.

Svår leversvikt leder till lägre nivåer av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer. Vid stora blödningar och som förebyggande behandling inför ett kirurgiskt ingrepp indiceras därför administration av protrombinkomplexkoncentrat till patienter med leversjukdom.

Medfödd brist på faktorerna II, VII, IX och X kan diagnostiseras för antingen en faktor eller för en kombination av flera faktorer. Medfödd brist på faktorerna VII och IX är vanligast.

Brist på faktor II (protrombin) är en sällsynt autosomal recessiv sjukdom som uppträder hos cirka 1 av 2 miljoner individer <sup>(Meeks et al, 2008)</sup>. Protrombinets förebyggande effekt mot blödning förmodas vara mellan 20 och 40 %. Låg protrombinaktivitet förlänger normalt både den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och protrombintiden (PT). Diagnosen fastställs genom analys av protrombinnivån i plasma. Både färskfryst plasma och protrombinkomplexkoncentrat innehåller protrombin och kan användas för behandling.

Medfödd brist på faktor VII är sällsynt, man beräknar att en av 500 000 individer har symtom. De kliniska manifestationerna är varierande, från livshotande blödningar, till exempel i hjärnan, mag-tarmkanalen och i lederna, till mindre blödningar. Alternativa behandlingsmetoder finns, däribland FVII-koncentrat från höggradigt renad plasma eller rekombinant aktiverad faktor VII, vilka betraktas som de bästa behandlingarna.

Medfödd brist på faktor IX (hemofili B) är den vanligaste medfödda bristen på protrombinkomplexfaktor. Protrombinkomplexfaktor som Prothromplex Total som innehåller faktor IX har använts i över 30 år i behandlingen av hemofili B. I dag föredrar man renare faktor IX-koncentrat och rekombinant faktor IX <sup>(Keeling et al, 2008)</sup>, vilka betraktas som de bästa behandlingarna. Medfödd brist på faktor X ensamt tycks förekomma oftare än brist på faktor II, men det är fortfarande en mycket sällsynt koagulationsstörning (1 av 1 000 000 individer) <sup>(Menegatti et al 2009)</sup>. De kliniska tecknen på brist på faktor X gör den till en av de allvarligaste av de sällsynta koagulationsrubbningarna. Vanligt förekommande är hemartros, hematom och blödningar i navelsträng, mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet. Diagnosen baseras på en samtidig förlängning av PT och aPTT samt analys av plasmanivåerna av faktor X. Det finns inget särskilt faktor X-koncentrat utan dagens behandling innefattar administrering av färskfrost plasma eller protrombinkomplexfaktor <sup>(Menegatti et al, 2009)</sup>.

### ***VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen***

Säkerheten hos humant protrombinkomplexkoncentrat vid användning under graviditet och amning har inte fastställts. Därför ska humant protrombinkomplex endast användas i gravida eller ammande kvinnor då det är absolut nödvändigt.

Det finns inga restriktioner avseende användning av Prothromplex Total hos barn. Inga välkontrollerade studier har emellertid utförts för att utvärdera säkerheten hos humant protrombinkomplexkoncentrat vid användning i den pediatrika populationen.

### ***VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor***

#### **Viktiga kända risker**

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>	<b>Förebyggande möjligheter</b>
Allvarlig snabb allergisk reaktion  (användning av Prothromplex Total till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller heparin)	Det finns en sällsynt risk för att utveckla en snabb och allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) mot Prothromplex Total.	Kontroll med avseende på tidiga symtom på allergisk reaktion, till exempel: - erytem (rodnad i huden) - hudutslag  - nässelutslag (urtikaria) - klåda någonstans på kroppen - svullnad i läppar och tunga - andningssvårigheter/dyspné

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
		- trånghets känsla i bröstet - allmän opasslighet - yrsel - blodtrycksfall
Blodpropp  (trombos och disseminerad intravasal koagulation)	Blodproppar (trombos) kan utvecklas och transporteras i blodbanan (embolier). Detta kan leda till komplikationer som hjärtattack, ökad konsumtion av blodplättar och blodkoagulationsfaktorer med ökad förekomst av blodproppar i blodkärlen (disseminerad intravasal koagulation), tilltäppning genom blodpropp i venen (ventrombos) och tilltäppning genom blodpropp i en lungartär (lunginfarkt).	Användning av antitrombin eller heparin
Läkemedlet ger inte önskad effekt  (bristande effekt)	Kan vara kopplat till läkemedelsstyrka eller utveckling av inhibitorer. Utvecklingen av inhibitorer kan vara tecken på bristande klinisk respons.	Övervaka fall av bristande läkemedelseffekt genom att kontrollera styrkan på Prothromplex Total och eventuell utveckling av inhibitorer.

**Viktiga eventuella risker**

Risk	Vad är känt
Utveckla resistens (inhibitorer) mot en eller flera koagulationsfaktorer  (utveckling av inhibitorer)	Patienten kan utveckla resistens (inhibitorer) mot en eller flera koagulationsfaktorer med påföljande inaktivering av blodkoagulationsfaktorerna.
Risk för virusöverföring	Prothromplex Total framställs av human plasma (den flytande delen av blodet). När mediciner framställs av humant blod eller human plasma vidtas vissa åtgärder för att förhindra att infektioner sprids till patienter. Bland dessa ingår noggrant urval av blod- och plasmagivare för att se till att de som riskerar att bära infektioner utesluts och testning av varje givare och plasmapool efter tecken på virus/infektion. Även under tillverkning av dessa produkter vidtas åtgärder som kan inaktivera eller eliminera virus.  Trots detta kan risken för att infektioner överförs inte helt uteslutas när man administrerar läkemedel framställda av humant blod eller human plasma. Detta gäller även nya, hittills okända virus eller andra typer av infektioner.

Risk	Vad är känt
Icke avsedd användning (off-labelanvändning), till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia	Det finns en risk för att protrombinkomplex används bredare än avsett, till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia. Detta uppmuntras inte.

**Återstående information**

Risk	Vad är känt
Brist på kliniska data från graviditet eller amning	Säkerheten hos humant protrombinkomplexkoncentrat vid användning under graviditet och amning har inte fastställts. Därför ska humant protrombinkomplex endast användas i gravida eller ammande kvinnor då det är absolut nödvändigt.
Brist på kliniska data från pediatrika patienter	Det finns inga restriktioner avseende användning av Prothromplex hos barn. Inga välkontrollerade studier har emellertid utförts för att utvärdera säkerheten hos humant protrombinkomplexkoncentrat vid användning i den pediatrika populationen.

**VI.2.5 Sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Prothromplex Total har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

**VI.2.6. Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

Det finns inte några planerade studier för Prothromplex Total efter godkännande för försäljning.

**VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan			
Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	24 november 2009	Viktiga kända risker:	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning av Prothromplex Total till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller heparin</li> <li>• Trombos/disseminerad intravasal koagulation</li> <li>• Utveckling av inhibitorer</li> <li>• Bristande effekt</li> </ul>	
		Viktiga eventuella risker:	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk för virusöverföring</li> </ul>	

		<p>Viktig återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Användning av Prothromplex Total under graviditet och amning</li> <li>Användning av Prothromplex Total hos pediatrika patienter</li> </ul>	
2.0	02 augusti 2010	<p>Viktiga kända risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Användning av Prothromplex Total till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller heparin</li> <li>Trombos/disseminerad intravasal koagulation</li> <li>Utveckling av inhibitorer</li> <li>Bristande effekt</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Risk för virusöverföring</li> <li>Icke avsedd användning (off-labelanvändning), till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia</li> </ul>	<p>En ny säkerhetsfråga, icke avsedd användning (off-labelanvändning), till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia, har identifierats och lagts till. Tillägget efterfrågades av österrikiska myndigheter (AGES) i egenskap av RMS.</p>
		<p>Viktig återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Användning av Prothromplex Total under graviditet och amning</li> <li>Användning av Prothromplex Total hos pediatrika patienter</li> </ul>	
3.0	27 augusti 2010	<p>Viktiga kända risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Användning av Prothromplex Total till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller heparin</li> <li>Trombos/disseminerad intravasal koagulation</li> <li>Utveckling av inhibitorer</li> <li>Bristande effekt</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Risk för virusöverföring</li> <li>Icke avsedd användning (off-labelanvändning), till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia</li> </ul>	<p>Riskhanteringsplanen uppdaterades till version 3.0 (utfärdad 27 aug. 2010) på grund av en ny produktresumé med omformulerad pediatrik information, vilket efterfrågades av den österrikiska myndigheten. Meningen ”i den medicinska litteraturen finns emellertid hänvisningar till användning av Prothromplex Total 600 IU i den pediatrika populationen” togs bort från produktresumén och riskhanteringsplanen.</p>

		<p>Viktig återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Användning av Prothromplex Total under graviditet och amning</li><li>• Användning av Prothromplex Total hos pediatrika patienter</li></ul>	
4.0	20 mars 2013	<p>Viktiga kända risker:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Användning av Prothromplex Total till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller heparin</li><li>• Trombos och disseminerad intravasal koagulation</li><li>• Bristande effekt</li></ul> <p>Viktiga eventuella risker:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Utveckling av inhibitorer</li><li>• Risk för virusöverföring</li><li>• Icke avsedd användning (off-labelanvändning), till exempel vid perioperativ blödning hos patienter som inte behandlas med antikoagulantia</li></ul> <p>Viktig återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Brist på kliniska data från graviditet eller amning</li><li>• Brist på kliniska data från pediatrika patienter</li></ul>	<p>På begäran från AGES ändrades klassificeringen av utveckling av inhibitorer från känd risk till viktig eventuell risk.</p>