

**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>(Ansdl 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 färskfryst 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
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- trånghets känsla i bröstet</li> <li>- allmän opasslighet</li> <li>- yrsel</li> <li>- blodtrycksfall</li> </ul>
<p>Blodpropp</p> <p>(trombos och disseminerad intravasal koagulation)</p>	<p>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).</p>	<p>Användning av antitrombin eller heparin</p>
<p>Läkemedlet ger inte önskad effekt</p> <p>(bristande effekt)</p>	<p>Kan vara kopplat till läkemedelsstyrka eller utveckling av inhibitorer. Utvecklingen av inhibitorer kan vara tecken på bristande klinisk respons.</p>	<p>Övervaka fall av bristande läkemedelseffekt genom att kontrollera styrkan på Prothromplex Total och eventuell utveckling av inhibitorer.</p>

**Viktiga eventuella risker**

Risk	Vad är känt
<p>Utveckla resistens (inhibitorer) mot en eller flera koagulationsfaktorer</p> <p>(utveckling av inhibitorer)</p>	<p>Patienten kan utveckla resistens (inhibitorer) mot en eller flera koagulationsfaktorer med påföljande inaktivering av blodkoagulationsfaktorerna.</p>
<p>Risk för virusöverföring</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

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>