

Dio VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za cjepivo Boostrix

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za cjepivo Boostrix. Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike cjepiva Boostrix, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju za cjepivo Boostrix.

Sažetak opisa svojstava cjepiva Boostrix i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se Boostrix treba primjenjivati.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Boostrix je odobren za docjepljivanje protiv difterije, tetanusa i pertusisa u osoba od navršene četiri godine nadalje. Boostrix je cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa (nestanično, komponentno) (adsorbirano, sa smanjenim sadržajem antigena) i primjenjuje se dubokom intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u deltoidni mišić.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici cjepiva Boostrix zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika cjepiva Boostrix opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije* rizika.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

Ako važna informacija koja može utjecati na sigurnu primjenu cjepiva Boostrix još nije dostupna, navedena je u dijelu „informacije koje nedostaju“ u nastavku.

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici cjepiva Boostrix su rizici koji zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene cjepiva. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom cjepiva Boostrix. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom cjepiva moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni cjepiva koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka/cjepiva).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Nema
Važni potencijalni rizici	Slabljenje imunskog odgovora (utjecaj na imunski odgovor)
Informacije koje nedostaju	Primjena cjepiva Tdap u trudnica Slabljenje imunskog zaštite koju pruža Tdap

II.B Sažetak važnih rizika

Važan potencijalni rizik: slabljenje imunskog odgovora (utjecaj na imunski odgovor)	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Postavilo se pitanje mogu li protutijela koja nastanu kao odgovor na primjenu cjepiva dTpa tijekom trudnoće i koja se prenesu na plod utjecati na imunski odgovor na pedijatrijska cjepiva (ishod koji se opisuje kao slabljenje imunskog odgovora, engl. „blunting“). Taj je učinak prethodno opisan u dojenčadi čije su majke u trudnoći imale visoke titre protutijela nakon primjene cjelostaničnog cjepiva protiv pertusisa.</p> <p>Postoje znanstveni dokazi koji ukazuju na to da visoke koncentracije protutijela dobivenih od majke (stečenih cijepljenjem prije trudnoće ili prirodnom infekcijom) utječu na imunski odgovor dojenčeta na cijepljenje. Danas je u kontekstu preporuke za primjenu dTpa cjepiva u trudnica poznato da se, u usporedbi sa slučajevima kada majke nisu primile cjepiva dTpa/dTpa-IPV tijekom trudnoće, kod primjene tih cjepiva u trudnoći na dijete prenose više koncentracije protutijela na difteriju, tetanus i pertusis (te protutijela na poliovirus u slučaju cjepiva dTpa-IPV), što može dovesti do većeg utjecaja na učinkovitost cijepljenja u dojenačkoj dobi (Maertens K., 2016a; Maertens K., 2016b; Maertens K., 2017). Međutim, klinički značaj slabljenja imunskog odgovora trenutno nije poznat te su potrebni dodatni znanstveni dokazi iz velikih kliničkih ispitivanja da bi se procijenili opseg i klinički značaj slabljenja imunskog odgovora na cijepljenja u dojenačkoj dobi.</p> <p>Mehanizam u pozadini ovog fenomena još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, kao ni faktori koji ga izazivaju.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	Budući da su stope pobola i smrtnosti od pertusisa veće u djece mlađe od 1 godine koja još nisu primila sva predviđena pedijatrijska cjepiva, ta bi se subpopulacija mogla smatrati izloženom većem riziku.
Mjere za minimizaciju rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika:</p> <p>Da bi liječnik koji propisuje cjepivo bio upoznat s ograničenim kliničkim podacima o primjeni cjepiva Boostrix tijekom trudnoće i mogućim posljedicama njegove primjene za dijete, u dijelu 4.6 „Plodnost, trudnoća i dojenje“ Sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u navodi se sljedeće:</p> <p><i>„Ograničeni podaci upućuju na to da majčina protutijela mogu oslabiti imunski odgovor na neka cjepiva u novorođenčadi majki koje su primile Boostrix tijekom trudnoće. Klinički značaj tog nalaza nije poznat.“</i></p> <p>Dodatne mjere minimizacije rizika:</p> <p>Trenutno nisu potrebne.</p>

Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<p>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti uz prijavljivanje nuspojava i otkrivanje sigurnosnih signala:</p> <ul style="list-style-type: none">• Plan praćenja znanstvenih dokaza o učinkovitosti cijepljenja trudnica protiv pertusisa u sprječavanju razvoja te bolesti u novorođenčadi i dojenčadi te o utjecaju programa cijepljenja trudnica na epidemiologiju pertusisa. <p>Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti:</p> <p><u>Ispitivanja u tijeku</u></p> <ul style="list-style-type: none">• DTPA (BOOSTRIX)-048 PRI (201330)• DTPA (BOOSTRIX)-049 BST: 048 (201334)
---	---

Informacije koje nedostaju: primjena cjepiva Tdap u trudnica	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva Boostrix tijekom trudnoće ili dojenja. Opće je prihvaćeno da inaktivirana cjepiva ne predstavljaju rizik za trudnice ili dojilje i njihovu djecu.</p> <p>Zbog povećanog broja slučajeva pertusisa, SAD je bio prva država koja je (2011. god.) preporučila primjenu cjepiva Tdap u trudnica koje prethodno nisu primile to cjepivo u odrasloj dobi. U toj se preporuci, koja je ažurirana 2013. godine, navodi da bi žene trebale primiti cjepivo Tdap tijekom svake trudnoće, neovisno o tome jesu li prethodno primile to cjepivo [Centar za kontrolu bolesti (CDC), 2013.] jer se razine protutijela na pertusis znatno smanjuju tijekom prve godine nakon cijepljenja.</p> <p>Nakon prve preporuke američkog Savjetodavnog odbora za imunizaciju (engl. <i>Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP</i>), koja je izdana 2011. godine [ACIP, 2011.], programi imunizacije cjepivom Tdap za trudnice počeli su se provoditi u više od 34 države diljem svijeta. Sve donedavno nisu bili dostupni nikakvi objavljeni ni neobjavljeni klinički podaci o imunogenosti, djelotvornosti i učinkovitosti cjepiva u trudnica jer one obično nisu mogle sudjelovati u kliničkim ispitivanjima. Međutim, nema specifičnih sigurnosnih problema ni očekivanih štetnih učinaka te primjena u trudnoći nije kontraindicirana. Ipak, primjena cjepiva Tdap tijekom trudnoće smatra se informacijom koja nedostaje u svezi sa sigurnosnim profilom cjepiva Tdap u trudnica i njegovim učinkom na plod.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	Trudnice i dojilje te njihova djeca.

<p>Mjere za minimizaciju rizika</p>	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika:</p> <p>Da bi liječnik koji propisuje cjepivo bio upoznat s trenutno dostupnim informacijama o sigurnosti primjene cjepiva Boostrix tijekom trudnoće, u dijelu 4.6 „Plodnost, trudnoća i dojenje“ Sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u navodi se sljedeće:</p> <p><i>Trudnoća:</i></p> <p><i>Podaci o sigurnosti iz prospektivnog opservacijskog ispitivanja u kojem se Boostrix primjenjivao trudnicama u trećem tromjesečju trudnoće (793 ishoda trudnoće) te podaci prikupljeni tijekom pasivnog nadzora nakon izlaganja trudnica cjepivu Boostrix ili Boostrix Polio (cjepivo dTpa-IPV) u drugom i trećem tromjesečju trudnoće nisu pokazali štetne učinke cjepiva na trudnoću ni na zdravlje ploda/novorodjenčeta.</i></p> <p><i>Primjena cjepiva Boostrix može se razmotriti tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.</i></p> <p><i>Nema dostupnih podataka o primjeni u ljudi iz prospektivnih kliničkih ispitivanja primjene cjepiva Boostrix tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće. Međutim, kao i kod drugih inaktiviranih cjepiva, ne očekuje se da će cijepljenje cjepivom Boostrix naškoditi plodu ni u jednom tromjesečju trudnoće. Potrebno je pažljivo ocijeniti koristi primjene cjepiva Boostrix tijekom trudnoće u odnosu na rizike.</i></p> <p><i>Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj zametka/ploda, okot i postnatalni razvoj.</i></p> <p><i>Ograničeni podaci upućuju na to da majčina protutijela mogu oslabiti imunosni odgovor na neka cjepiva u novorođenčadi majki koje su primile Boostrix tijekom trudnoće. Klinički značaj tog nalaza nije poznat.</i></p> <p><i>Dojenje:</i></p> <p><i>Učinak primjene cjepiva Boostrix tijekom dojenja nije se ocjenjivao. Međutim, budući da Boostrix sadrži toksoide ili inaktivirane antigene, ne očekuje se da bi mogao predstavljati rizik za dojenče. Zdravstveni radnici trebaju pažljivo ocijeniti omjer koristi i rizika primjene cjepiva Boostrix u dojilja.</i></p> <p><i>Plodnost:</i></p> <p><i>Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost ljudi iz prospektivnih kliničkih ispitivanja. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3 Sažetka opisa svojstava lijeka).</i></p> <p>Dodatne mjere minimizacije rizika:</p> <p>Trenutno nisu potrebne.</p>
-------------------------------------	---

Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<p>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti uz prijavljivanje nuspojava i otkrivanje sigurnosnih signala:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nema <p>Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti:</p> <p><u>Ispitivanja u tijeku</u></p> <ul style="list-style-type: none">• DTPA (BOOSTRIX)-047 (116945)• DTPA (BOOSTRIX)-048 PRI (201330)• DTPA (BOOSTRIX)-049 BST: 048 (201334)• EPI-PERTUSSIS-028 VS US PR (201327) <p><u>Završena ispitivanja:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• EPI-PERTUSSIS-037 VS BR (203153)• EPI-PERTUSSIS-025 VS NZ SUPP (201024)
---	--

Informacije koje nedostaju: slabljenje imunosne zaštite koju pruža Tdap	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	U posljednje je vrijeme opažena ponovna pojava pertusisa u više različitih zemalja, uključujući i one za koje se smatra da su postigle visoku razinu procijepljenosti cjepivom Tdap i cjepivom DTPa sa standardnim sadržajem antigena. Slučajevi pertusisa uključivali su djecu mlađu od 1 godine, koja su izložena najvećem riziku od smrti zbog pertusisa ili posljedica te bolesti. Premda su ranije adolescenti i odrasli rijetko obolijevali od pertusisa, sada se i u tim dobnim skupinama sve češće bilježe slučajevi te bolesti, što ukazuje na epidemiološki pomak prema starijoj dobi, osobito u Sjedinjenim Američkim Državama, Europi i Australiji [ACIP, 2013.; CDC, 2013.]. Kao moguće objašnjenje za taj povećani broj slučajeva pertusisa predloženo je slabljenje imunosne zaštite koju pružaju nestanična cjepiva protiv pertusisa. Velika opservacijska ispitivanja pokazala su da u adolescenata imunosna zaštita koju pruža Tdap postupno slabi unutar 2 - 4 godine [Acosta, 2015.] i prestaje štiti od epidemija. Nadalje, zaključci doneseni na temelju sustavnih ocjena pokazuju da je kratkoročni zaštitni učinak protiv pertusisa (prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije) u male djece bio slabiji kod primjene trenutno dostupnih nestaničnih cjepiva protiv pertusisa nego kod primjene cjelostaničnih cjepiva protiv te bolesti [Fulton, 2016.].
Rizični faktori i rizične skupine	Slabljenje imunosne zaštite moglo bi dovesti do povećanja broja osjetljivih osoba i pospješiti pojavu epidemija pertusisa te tako povećati teret bolesti povećanjem i pobola i smrtnosti.
Mjere za minimizaciju rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika:</p> <p>U dijelu 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“ Sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u navodi se sljedeće: „Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunosni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba“.</p> <p>U dijelu 4.2 „Doziranje“ Sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u navodi se sljedeće:</p> <p>„Cijepljenje protiv difterije, tetanusa i pertusisa treba ponavljati u intervalima koje propisuju službene preporuke (obično svakih 10 godina).“</p> <p>Dodatne mjere minimizacije rizika:</p> <p>Trenutno nisu potrebne.</p>
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<p>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti uz prijavljivanje nuspojava i otkrivanje sigurnosnih signala:</p> <p>Ciljani upitnik za prikupljanje dodatnih podataka o neuspješnom cijepljenju / neučinkovitosti cjepiva DTP.</p> <p>Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti:</p> <p>Nema</p>

	Vidjeti dio II.C ovog sažetka za pregled post-autorizacijskog razvojnog plana.
--	--

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza cjepiva Boostrix.

II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnom planu

Ispitivanje/ aktivnost (uključujući oznaku ispitivanja)	Ciljevi	Relevantni problemi povezani sa sigurnošću/ djelotvornošću	Status	Planirani datum podnošenja (interim i) konačnih rezultata ispitivanja
DTPA (BOOSTRIX)-047 (116945)	Randomizirano, ukriženo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze IV zaslijepljeno za promatrača koje se provodi radi ocjene imunogenosti i sigurnosti jedne doze cjepiva Boostrix u trudnica	Primjena cjepiva Tdap u trudnica (informacije koje nedostaju)	Aktivno	Predviđeni datum podnošenja završnog izvješća: 4. tromjesečje 2019.
DTPA (BOOSTRIX)- 048 PRI (201330)	Otvoreno, nerandomizirano, multicentrično ispitivanje faze IV koje se provodi radi ocjene imunogenosti i sigurnosti cjepiva Infanrix hexa primijenjenog u sklopu primarne imunizacije zdrave dojenčadi čije su majke primile Boostrix tijekom trudnoće ili neposredno nakon poroda	Slabljenje imunskog odgovora (potencijalni rizik)	Aktivno	Predviđeni datum podnošenja završnog izvješća: 4. tromjesečje 2019.

DTPA (BOOSTRIX)-049 BST: 048 (201334)	Otvoreno, nerandomizirano, multicentrično ispitivanje faze IV koje se provodi radi ocjene imunogenosti i sigurnosti docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa u zdrave dojenčadi čije su majke primile Boostrix tijekom trudnoće ili neposredno nakon poroda	Slabljenje imunosnog odgovora (potencijalni rizik)	Aktivno	Predviđeni datum podnošenja završnog izvješća: 3. tromjesečje 2020.
EPI-PERTUSSIS-028 VS US PR (ispitivanje poznato i kao Registar primjene cjepiva Boostrix u SAD-u [engl. <i>Boostrix US pregnancy Registry</i>])	Prospektivno, eksploracijsko, kohortno ispitivanje koje se provodi kako bi se utvrdili i opisali svi abnormalni ishodi trudnoća u žena koje su svojevrijem ili nehote primile Boostrix tijekom trudnoće ili unutar 28 dana prije začeća	Primjena cjepiva Tdap u trudnica (informacije koje nedostaju)	Aktivno	Završno se izvješće očekuje u 3. tromjesečju 2020., a posljednje interim izvješće (datum zaključavanja podataka: 2. kolovoza 2017.) dostupno je u Prilogu 7.
EPI-PERTUSSIS-025 VS NZ SUPP (201024) (ispitivanje poznato i kao ispitivanje sigurnosti primjene cjepiva protiv pertusisa tijekom trudnoće [engl. <i>Pertussis in Pregnancy Safety Study, PIPS</i>]).	Trodijelno opservacijsko ispitivanje u kojem su se podaci prikupljali prospektivno (2. i 3. dio ispitivanja) i retrospektivno (1. dio ispitivanja) radi ocjene sigurnosnog profila cjepiva Boostrix primijenjenog u sklopu programa cijepljenja trudnica koji je financiralo Ministarstvo zdravstva Novog Zelanda	Primjena cjepiva Tdap u trudnica (informacije koje nedostaju)	Završeno	2. tromjesečje 2018.

EPI-PERTUSSIS-037 VS BR (203153)	Opservacijsko, retrospektivno, kohortno ispitivanje provedeno nakon stavljanja cjepiva u promet radi ocjene sigurnosti cjepiva Refortrix (Tdap) primijenjenog tijekom trudnoće u sklopu programa cijepljenja trudnica u Brazilu	Primjena cjepiva Tdap u trudnica (informacije koje nedostaju)	Završeno	2. tromjesečje 2018.
----------------------------------	---	---	----------	----------------------