

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo (viz příloha I)

V roce 2011 vyjádřila francouzská léková agentura (ANSM) obavy ohledně rizika reakcí přecitlivělosti u intravenózních přípravků obsahujících železo, které jsou indikovány k léčbě deficitu železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována, a to zvláště u pacientů s chronickou ledvinovou chorobou (hemodialyzovaní pacienti), ale také u pacientů před nebo po operaci nebo u pacientů s poruchami střevního vstřebávání. Toto riziko bylo zvažováno především u přípravků obsahujících nízkomolekulární komplex železa s dextranem, a to zejména u těhotných žen, u kterých byla pozorována hypertonie dělohy.

Vzhledem k výše uvedenému a v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES požádala Francie dne 7. prosince 2011 výbor CHMP, aby vyhodnotil výše uvedené obavy ohledně přecitlivělosti a jejich dopad na poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo, a aby poskytl své stanovisko k tomu, jaká opatření je třeba podniknout k zajištění bezpečného a účinného používání a zda rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky mají být zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Mezi komplexy železa, kterých se tento postup týká, patří železo s glukonanem (glukonan sodno-železitý), železo se sacharózou, železo s dextranem, železo s karboxymaltózou a železo s isomaltózou 1000.

Přecitlivělost (rovněž označovaná jako alergická reakce) se vztahuje k nežádoucím reakcím vyvolaným normálním imunitním systémem, včetně alergických a autoimunitních reakcí. Tyto reakce mohou být poškozující, nepříjemné nebo někdy fatální. Jeden ze způsobů klasifikace reakcí přecitlivělosti představuje definice podle Ring-Messmerovy klasifikace¹. Podle této definice se 1. stupeň projevuje kožními příznaky a/nebo mírnou horečkou, 2. stupeň se projevuje významnějšími příznaky, které však neohrožují pacienta na životě, kardiovaskulárními reakcemi (tachykardií, hypotenzí), gastrointestinálními (nevolnost) a respiračními potížemi, 3. stupeň se projevuje šokem, život ohrožujícími křečemi hladkého svalstva (průdušek, dělohy) a 4. stupeň se projevuje srdeční zástavou a/nebo zástavou dechu.

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby předložili podrobné analýzy vycházející z Ring-Messmerovy klasifikace za účelem přezkoumání rizika alergických reakcí.

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje z předklinických a klinických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se reakcí přecitlivělosti po intravenózním podání léčivých přípravků obsahujících železo.

Předklinické studie

Bylo provedeno pouze několik předklinických studií s nízkomolekulárními komplexy železa s dextranem a komplexem železa s isomaltózou 1000 a údaje, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, se vztahovaly pouze k bezpečnosti v souvislosti s imunogenitou. U komplexu železa s glukonanem (glukonan sodno-železitý) byl na podporu registrace komplexu sodíku, železa a glukonanu předložen přehled toxikologického programu realizovaného od 70. let do roku 1996. U komplexů železa s karboxymaltózou a železa se sacharózou byla ve studiích na morčatech, kterým byly podávány imunitní sérové protilátky obsahující komplex železa s dextranem, pozorována po podání dextranu čistě kožní reakce (pozitivní kontrola). Po podání komplexu železa s karboxymaltózou nebo železa se sacharózou však žádné kožní reakce zjištěny nebyly. Kromě toho byla *in vitro* reaktivita různých

¹ Ring, J. and Messmer, K., Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* (1977), 466-469.

prodáváných intravenózních přípravků obsahujících železo vůči protilátkám proti dextranu podrobena reverzním radiálním imunodifuzním testům.

Cytotoxicita různých komplexů železa byla zdokumentována v odborné literatuře. Je zprostředkována tvorbou reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Tato cytotoxicita je vlastní různým komplexům železa, nicméně účinek souvisí se stabilitou komplexu, tedy se sacharidy, které jsou použity pro povrchovou úpravu. Diskuze o existujících předklinických údajích však otázku imunogenity neobjasnila, a existující předklinické údaje tedy neumožňují přijmout žádné definitivní závěry. Výbor CHMP dospěl ke svým závěrům na základě klinických a farmakovigilančních údajů.

Klinická bezpečnost

Klinické studie

Komplex hydroxidu železitého s dextranem

Držitelé rozhodnutí o registraci provedli s nízkomolekulárním komplexem hydroxidu železitého s dextranem pouze dvě studie.

Byla přezkoumána relevantní publikovaná literatura, která zahrnovala i randomizované klinické studie a jiné typy studií včetně nekontrolovaných retrospektivních a prospektivních studií, pokud v nich byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s použitím nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem.

Bylo zjištěno celkem 33 publikací obsahujících hlášení o bezpečnosti nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem. Valná většina se týkala pacientů s chronickou ledvinovou chorobou a pacientů dlouhodobě léčených hemodialýzou. Další skupiny pacientů zahrnovaly pacienty s domácí totální parenterální výživou, pacienty, kteří netolerují nebo nereagují na perorálně podávané železo, děti se zánětlivým střevním onemocněním, pacienty s rakovinou a těhotné ženy. Byla použita různá léčebná schémata od udržovací dávky 100 mg u hemodialyzovaných pacientů po rychlou infuzi plné dávky. Studie byly většinou retrospektivní.

Ve většině publikací byla závažnost největšího podílu anafylaktoidních reakcí hlášených u nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem vyhodnocena jako 1–2. stupeň podle Ring-Messmerovy klasifikace. Byl však hlášen jeden 4. stupeň v případě srdeční zástavy (Fishbane *a kol.*, 1996) a celkem patnáct případů přecitlivělosti (7,3 %) převážně 2–3. stupně hlášených v populaci hemodialyzovaných pacientů (Haddad *a kol.*, 2009), přičemž ke všem reakcím došlo při podání testovací dávky.

Byla zjištěna vyšší incidence všech nežádoucích účinků na jednoho pacienta a expozici ve skupině léčené nízkomolekulárním komplexem železa s dextranem v porovnání se skupinou léčenou komplexem železa se sacharózou. Nebyl však pozorován žádný rozdíl mezi léčbou komplexem železa se sacharózou a železa s glukonem (Ganguli *a kol.*, 2008) v populaci s chronickou ledvinovou chorobou.

Anémii z nedostatku železa se věnovaly tři publikace, neobsahovaly však žádná hlášení anafylaktoidních reakcí.

V populaci se zánětlivým střevním onemocněním (Khalil *a kol.*, 2011) byla u 6 % pacientů zaznamenána anafylaktoidní reakce (1–2. stupeň podle Ring-Messmerovy klasifikace).

Komplex železa s isomaltózou 1000

Existují pouze tři dokončené studie s komplexem železa s isomaltózou 1000, jedenáct studií stále probíhá. V žádné studii není součástí protokolu testovací dávka.

V dokončených studiích byly u tří pacientů zaznamenány nežádoucí účinky léčivého přípravku potenciálně alergické povahy. Dva nežádoucí účinky byly zahrnuty do analýzy alergických reakcí podle Ring-Messmerovy klasifikace, které se vyskytly v analyzovaných nebo dokončených studiích. V rámci probíhajících klinických studií byly hlášeny pouze dvě závažné nežádoucí reakce. Ve studiích byly zjištěny čtyři případy alergických reakcí, které mohly souviset s komplexem železa s isomaltózou 1000. Klinické studie s komplexem železa s isomaltózou 1000 (studie, které hodnotily také bezpečnostní parametry) celkem zahrnovaly 260 pacientů. V souhrnu lze konstatovat, že klinické studie poskytly pouze velmi omezené údaje týkající se bezpečnosti. Proto z těchto studií samotných nelze vyvodit žádné závěry týkající se bezpečnosti.

Komplex železa s glukonanem (glukonan sodno-železitý)

Byla provedena jedna pivotní a jedna podpůrná kontrolovaná studie s dospělými pacienty. Obě studie hodnotily účinnost a bezpečnost glukonanu sodno-železitého jako léčby první volby u hemodialyzovaných pacientů s anémií z nedostatku železa, kteří užívali doplňkovou léčbu rekombinantním humánním erytropoetinem.

V pivotní kontrolované studii dostávalo glukonan sodno-železitý celkem 88 pacientů. U tří pacientů byly zaznamenány alergické reakce, které vedly k ukončení podávání přípravku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytovaly u pacientů ve všech léčebných skupinách, byla hypotenze (48,7 %), nevolnost (31,9 %), zvracení (22,1 %) a svalové křeče. Je známo, že hypotenze, nevolnost, zvracení a svalové křeče jsou častými příznaky v souvislosti s hemodialýzou. U 32 z 88 pacientů byla zaznamenána reakce v místě injekce.

Byla rovněž předložena publikovaná literatura. Ve všech uvedených studiích byla hlášena pouze jedna život ohrožující reakce (Michael a kol., 2002). K této reakci došlo u pacienta s anamnézou mnohočetných lékových alergií, včetně anafylaktické reakce na komplex železa s dextranem. Kromě toho byly popsány pouze tři případy pacientů se závažnými nežádoucími příhodami, které měly souvislost s intravenózním podáním glukonanu sodno-železitého. V jednom z těchto případů šlo o anafylaktoidní reakci a v dalším pravděpodobně o závažnou alergickou reakci. Stojí za to zmínit, že tito pacienti trpěli alergií na penicilin, respektive latex. Výbor CHMP projednal možnost, že u pacientů s alergiemi (především s alergiemi typu 1) může být zvýšené riziko závažných alergických reakcí na intravenózní železo.

Poskytnuté údaje týkající se bezpečnosti v těhotenství a při poruše střevní absorpce byly velmi omezené. Jedna studie prokázala, že pomalé podávání glukonanu sodno-železitého vedlo k menšímu počtu alergických reakcí než rychlé podávání během krátké doby.

Komplex železa s karboxymaltózou

Do 29 studií fáze I až III, jejichž zadavateli byli držitelé rozhodnutí o registraci a které se věnovaly různým terapeutickým oblastem (nefrologii, gynekologii, gastroenterologii, neurologii, kardiologii a anémii z nedostatku železa), bylo zařazeno celkem 13 134 pacientů, z nichž 6 608 dostávalo komplex železa s karboxymaltózou a byli porovnáváni s pacienty, kteří dostávali jiný parenterální přípravek obsahující železo.

Ve všech studiích bylo hlášeno celkem 36 příhod přecitlivělosti, k nimž došlo u 35 pacientů.

Držitelé rozhodnutí o registraci nahlásili, že 25 příhod souviselo s komplexem železa s karboxymaltózou (20 příhod 1. stupně, 2 příhody 2. stupně, 2 příhody 3. stupně a 1 příhoda 4. stupně), 2 příhody pravděpodobně s komplexem železa s karboxymaltózou nesouvisely (1 příhoda 2. stupně a 1 příhoda 4. stupně), 9 příhod nesouviselo s komplexem železa s karboxymaltózou (6 příhod 1. stupně, 1 příhoda 2. stupně a 2 příhody 3. stupně). Všichni pacienti se z hypersenzitivní příhody zotavili. U jednoho pacienta došlo k hypersenzitivní příhodě po první a druhé injekci.

U hypersenzitivních příhod nebyla pozorována žádná odezva na dávku ani žádná souvislost s cestou podání (injekce neředěné bolusové dávky versus ředěná infuze).

Komplex železa se sacharózou

Bylo předloženo 22 klinických studií. Ve všech skupinách těchto klinických studií bylo zahrnuto/léčeno přes 8 000 pacientů, z nichž téměř polovina (N = 4 048) dostávala komplex železa se sacharózou buď jako hodnocený přípravek, nebo jako kontrolní léčbu (komparátor). Další pacienti v kontrolních skupinách dostávali buď jiné intravenózní preparáty obsahující železo (N = 3 364), perorální přípravky obsahující železo (N = 887), placebo (N = 256) nebo standardní lékařskou péči (N = 159). Některé studie hodnotily pouze komplex železa se sacharózou, některé studie zahrnovaly skupinu s placebem nebo standardní lékařskou péčí a v některých studiích byla komparátorem jiná léčivá látka.

Podle hlášení vycházejících z Ring-Messmerovy klasifikace se 20 pacientů zotavilo bez následků a jeden případ (1. stupeň, 1 pacient) v době poslední kontroly stále pokračoval. Podle Ring-Messmerova algoritmu bylo všech 15 nezávažných případů klasifikováno jako případy buď 1., nebo 2. stupně. Šest závažných případů bylo hlášeno jako 1 případ 1. stupně, 2 případy 3. stupně a 3 případy 4. stupně. Četnost výskytu příhod souvisejících s přecitlivělostí, které byly hlášeny u komplexu železa se sacharózou, v analyzovaných klinických studiích (0,27 %) byla znatelně nižší než v příslušných kontrolních skupinách (1,2–16,8 %).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Hlavní údaje o bezpečnosti, které byly použity pro hodnocení a závěry výboru CHMP, představovaly u všech komplexů údaje získané po uvedení přípravku na trh.

Komplex hydroxidu železitého s dextranem

Od doby registrace do 29. února 2012 bylo ohlášeno celkem 587 případů, což představuje četnost hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku 0,003 % (to odpovídá 1 093 hlášeným případům na 100 000 pacientodní). Většina případů byla hlášena jako závažné (366/587; 62 %)

Celkem 168 případů (28,6 %), včetně 147 závažných případů, bylo hlášeno jako primární příhody, které v rámci tříd orgánových systémů spadaly do poruch imunitního systému. Všechny případy v rámci této třídy systémových orgánů byly hodnoceny podle Ring-Messmerovy klasifikace.

Většina případů byla klasifikována jako 3. stupeň (53 %) a dále jako 2. stupeň (32 %). V hlášeních klasifikovaných jako 3. stupeň byl nejčastěji uveden „anafylaktický šok“ a závěr těchto případů byl buď zotavení, nezotavení (pouze 1 případ), nebo není známo (8 případů). Šest případů (4 %) bylo klasifikováno jako 4. stupeň – 2 hlášené případy anafylaktického šoku s fatálními následky a 4 anafylaktické šoky s následnou srdeční zástavou (všichni pacienti se plně zotavili).

U některých případů (108 z 168) byla uvedena doba do nástupu reakce. Přibližně v 90 % případů s uvedenou dobou do nástupu reakce došlo k reakci v prvních 10 minutách po podání a přibližně v jedné třetině případů došlo k reakci během testovací dávky. Pouze v jednom případě byl nástup hlášen jako příhoda s pozdním nástupem (po uplynutí jednoho dne). Antialergická léčba byla hlášena u 94/168 případů.

Všechny hlášené závažné případy s primární příhodou, která nespádala do poruch imunitního systému, byly zrevidovány podle běžných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody 3–5. stupně, aby nedošlo k přehlédnutí žádných potenciálních závažných alergických reakcí (n = 219 dalších případů).

Při hodnocení všech případů, které nebyly hlášeny jako poruchy imunitního systému, podle běžných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody bylo přibližně 20 % klasifikováno jako příhody 3. stupně. Valnou většinu případů nebylo možné vyhodnotit jako potenciální závažné alergické reakce.

Šest případů bylo klasifikováno jako 5. stupeň a všechny měly fatální následky z důvodu srdeční zástavy, hypotenze nebo oběhové selhání.

Komplex železa s isomaltózou 1000

Ke dni 29. února 2012 bylo ohlášeno celkem 26 případů týkajících se přecitlivělosti, což představuje četnost hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku 0,02%.

Většina případů byla hlášena jako závažná a pět případů bylo hlášeno s primární příhodou spadající do poruch imunitního systému. Z nich byl jeden případ hlášen jako nezávažný a čtyři případy jako závažné.

Podle Ring-Messmerovy klasifikace byly tři případy vyhodnoceny jako anafylaktoidní reakce 2. stupně a jeden případ jako reakce 3. stupně. Ve dvou případech nebyly hlášeny žádné příznaky a nebylo uvedeno, zda byla poskytnuta léčba reakce, ani zda k nástupu došlo jindy než v den hlášené příhody, což klasifikaci těchto příhod ztěžuje. Všechny pět pacientů se plně zotavilo.

V souhrnu bylo celkem provedeno 26 spontánních hlášení v souvislosti s komplexem železa s isomaltózou 1000. Z nich bylo 17 případů považováno za závažné, včetně pěti případů spadajících do poruch imunitního systému, jak je uvedeno výše. Z nich byly 3 případy klasifikovány jako anafylaktoidní reakce. Ke dvěma z těchto 3 anafylaktoidních reakcí došlo u pacientů s Crohnovou chorobou.

Komplex železa s glukonanem (glukonan sodno-železitý)

Následující analýzy byly provedeny s případy ze spontánních nebo vyžádaných hlášení, která byla lékařsky potvrzena či nikoli a byla ohlášena do 15. prosince 2011. Zahrnuty byly pouze případy, v nichž byl glukonan sodno-železitý podáván parenterálně. Celkem bylo hlášeno 1649 případů, včetně 546 závažných a 1 103 nezávažných případů, čemuž odpovídalo 6 179 nežádoucích účinků léčivého přípravku.

S ohledem na alergické reakce bylo zjištěno celkem 846 případů / 1 524 nežádoucích účinků léčivého přípravku/nežádoucích příhod, z nichž přibližně polovina byla závažných a polovina nezávažných.

Glukonan sodno-železitý byl převážně předepisován k léčbě anémie z nedostatku železa a vzácně k léčbě anémie v těhotenství.

Šest (6) z 20 pacientů, u nichž došlo k reakci 4. stupně, zemřelo. Z těchto 6 pacientů jich 5 zemřelo v důsledku nealergické reakce několik dní po poslední injekci (např. komplikace amputace, septický šok, bronchopulmonální onemocnění, rabdomyolýza a plicní embolie). Jeden pacient s předchozími alergiemi a závažnými komplikacemi NOS po podání dextranu dostal nadměrnou dávku glukonanu sodno-železitého a den po podání infuze zemřel na akutní infarkt myokardu.

Z 20 pacientů, u nichž došlo k anafylaktické reakci 4. stupně, mělo 35 % (7/20) reakce přecitlivělosti v anamnéze. Tato skutečnost podporuje závěr, že u pacientů se známými alergiemi a s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida) je riziko reakce přecitlivělosti zvýšené.

Přibližně v jedné třetině všech případů (223/846) se pacienti po vysazení léku projevy přecitlivělosti odeznamenaly. Ve 3 % případů, kdy byl glukonan sodno-železitý podán opakovaně, byl u pacientů zaznamenán stejný typ nežádoucích účinků léčivého přípravku, zejména alergická reakce bez zhoršení

příznaků. Pouze u 1 pacienta bylo zaznamenáno zhoršení příznaků po opakovaném podání glukonanu sodno-železitého: nevýznamná kožní reakce v místě infuze, dále hypotenze, synkopa, nevolnost a zvracení po 2. podání. Všichni tito pacienti se zotavili po vysazení léčivého přípravku.

Případy s reakcemi přecitlivělosti zahrnovaly také těhotné ženy. U 19 těhotných žen byla zaznamenána nejméně 1 anafylaktická reakce. Těchto 19 pacientek se zotavilo po vysazení glukonanu sodno-železitého za použití korekční léčby nebo bez ní. Většina z nich dostala pouze jednu infuzi. Přibližně v 80 případech byl výsledek těhotenství neznámý. Avšak vzhledem k velmi omezené expozici glukonanu sodno-železitého *in utero* se zdá riziko rozvoje jakýchkoli abnormalit u novorozenců jako nepravděpodobné.

Mezi 846 případy s alergickými reakcemi dostalo 55 pacientů (6,5 %) testovací dávku glukonanu sodno-železitého před podáním první intravenózní infuze. Testovací dávka pravděpodobně nepředchází výskytu závažných reakcí. Testovací dávka by také mohla vést k falešnému ujištění předepisujícího lékaře, že rozvoj alergické reakce je nepravděpodobný.

Komplex železa s karboxymaltózou

Do 31. prosince 2011 bylo identifikováno celkem 236 případů spojených s přecitlivělostí za celkovou dobu expozice 393 160 pacientoroků. To odpovídá četnosti výskytu hypersenzitivních příhod 0,060 %, což je méně než četnost výskytu zjištěná v klinických studiích.

Analýza závažnosti případů přecitlivělosti po uvedení přípravku na trh prokázala, že 33 případů ze 178 závažných případů vyžadovalo hospitalizaci a v 31 případech ze 178 závažných případů byl pacient ohrožen na životě, z nichž 6 pacientů mělo alergii v anamnéze. Byl hlášen také fatální případ.

K většině nežádoucích příhod spojených s přecitlivělostí (26,1 %) došlo mezi 5. a 30. minutou po léčbě komplexem železa s karboxymaltózou a dále během infuze/injekce (15,9 %).

Zdá se, že neexistuje žádný konzistentní vzorek ani prediktivní dávka nebo rychlost infuze ve vztahu k pravděpodobnosti výskytu těchto příhod a hlavně že vyšší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

V souhrnu lze konstatovat, že údaje získané po uvedení přípravku na trh jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem komplexu železa s karboxymaltózou. Celkem bylo hlášeno 236 případů reakcí přecitlivělosti (převážně 1. a 2. stupně). Celkem 34 případů bylo 3. stupně (14,4 %) a 2 případy byly 4. stupně (0,8 %). Všichni tito pacienti se zotavili. Byl hlášen také fatální případ.

Komplex železa se sacharózou

V databázi držitelů rozhodnutí o registraci bylo zjištěno celkem 317 případů přecitlivělosti, k nimž došlo v 13 824 369 pacientoroků (hlášených do 31. prosince 2011). Většina případů byla zaznamenána u žen.

V 8 případech ze všech 51 život ohrožujících případů (15,7 %; 8/51 případů, jeden případ 4. stupně) měli pacienti alergii v anamnéze. Predispozice k alergii nebo známé astma mohou vést k závažnějším reakcím.

Dávky podané bezprostředně před příhodami se výrazně liší jak v údajích získaných z klinických studií, tak v údajích sledujících bezpečnost po uvedení přípravku na trh. Nebyl zjištěn žádný konzistentní vzorec ani prediktivní dávka a zdá se, že větší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

Neexistuje žádný konzistentní vzorek ani prediktivní dávka nebo způsob podání ve vztahu k výskytu těchto příhod a hlavně se zdá, že vyšší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

K většině příhod spojených s přecitlivělostí (15,1 %) došlo mezi 1. a 24. hodinou po léčbě komplexem železa se sacharózou a dále mezi 5. a 30 minutou (13,9 %).

V souhrnu bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno 317 případů přecitlivělosti (četnost výskytu 0,0022 %). V případech se známým výsledkem se většina pacientů zotavila bez následků (94,8 %). Podle údajů získaných od držitelů rozhodnutí o registraci bylo hlášeno 9 fatálních případů reakcí přecitlivělosti, z nichž v 6 (1,9 %, 6/317) případech byla uvažována souvislost s léčbou.

Testovací dávka

U některých hodnocených parenterálních přípravků obsahujících železo se před podáním finální dávky doporučuje podat testovací dávku. Jelikož údaje získané po uvedení přípravku na trh prokázaly, že úspěšná testovací dávka může vést k falešnému ujištění zdravotnického pracovníka, který přípravek podává, neměla by být žádná testovací dávka aplikována. Naopak by se mělo postupovat se zvýšenou opatrností při každém podání železa i v případech opakovaných dávek. V závěru výboru CHMP se doporučuje u intravenózních přípravků obsahujících železo nepodávat žádnou testovací dávku.

Opatření k minimalizaci rizik a další činnosti v oblasti farmakovigilance

V rámci opatření k minimalizaci rizik výbor CHMP usoudil, že je nutné zajistit, aby všechny relevantní informace nezbytné pro bezpečné používání těchto přípravků byly aplikovány u všech registrovaných přípravků, a proto výbor schválil znění všech relevantních bodů vztahujících se k riziku reakcí přecitlivělosti, včetně bodů věnovaných těhotenství.

Výbor CHMP schválil přímé sdělení zdravotnickému personálu (DHPC) s cílem poskytnout informace o výsledku stávajícího přezkumu, informovat zdravotnické pracovníky o aktualizovaných cestách podání u těchto přípravků v zařízeních, kde je k dispozici kvalifikovaný personál a prostředky pro resuscitaci, a zdůraznit riziko reakcí přecitlivělosti.

Výbor CHMP dále požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby společně s každoročně předkládanými údaji o použití přípravku předkládali také výroční souhrnné hodnocení hlášených případů přecitlivělosti, všech fatálních případů a všech případů těhotenství. Toto doporučení uvedl také Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) během konzultace vedené na žádost výboru CHMP.

Výbor CHMP rovněž souhlasil s tím, že je potřeba předložit aktualizovaný plán řízení rizik u přípravků, u nichž již plán řízení rizik existuje, a u přípravků, které nemají plán k minimalizaci rizik platný v EU, výbor CHMP žádá držitele rozhodnutí o registraci o jeho předložení.

Dále výbor PRAC vyjádřil požadavek, aby byl v rámci plánu řízení rizik předložen protokol poregistrační studie bezpečnosti (PASS), což má umožnit lepší specifikaci bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti. Toto doporučení uvedl také výbor PRAC během konzultace vedené na žádost výboru CHMP.

Výbor CHMP rovněž vyjádřil požadavek, aby byly v rámci plánu řízení rizik předloženy edukační materiály pro lékaře i pro pacienty, v nichž budou zdůrazněna rizika a varování ohledně reakcí přecitlivělosti (např. ve formě kontrolního seznamu, který bude implementován na národní úrovni).

Celkový závěr

Výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné údaje z předklinických a klinických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se bezpečnosti intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo s ohledem na reakce přecitlivělosti.

Jelikož závěry z tohoto hodnocení vycházely především z údajů získaných po uvedení přípravku na trh, nelze identifikovat odlišnosti mezi těmito komplexy obsahujícími železo z hlediska reakcí přecitlivělosti. Proto se závěry výboru CHMP vztahují na všechny komplexy obsahující železo, které byly v rámci tohoto přezkoumání posuzovány.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo je příznivý, jelikož přínosy i nadále převyšují rizika léčby nedostatku železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována. Výbor CHMP dále schválil další změny informací o přípravku, dodatečné činnosti v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik, aby byla pokryta rizika hypersenzitivních příhod u všech pacientů, včetně podávání těhotným ženám. Specificky pro léčbu v těhotenství výbor CHMP doporučil nepodávat ženám v raných fázích těhotenství komplexy obsahující železo intravenózně, protože v prvním trimestru těhotenství mohou být dobře tolerovány perorální přípravky obsahující železo. V pozdějších fázích těhotenství mohou být podány intravenózní přípravky obsahující železo, ale pouze po pečlivém posouzení případných rizik pro matku a plod. U pacientů se známými alergiemi a s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida) se může riziko zvýšit, neboť po podání těchto přípravků se může jejich stav zhoršit, vyjma případů, kdy přínosy pro tyto pacienty převyšují jejich rizika. Tyto komplexy obsahující železo by měly být vždy podávány v zařízeních, kde jsou k dispozici prostředky pro resuscitaci a kvalifikovaný personál, který dokáže rozpoznat a léčit reakce přecitlivělosti. Rovněž se doporučuje pečlivě sledovat známky přecitlivělosti během každého intravenózního podání přípravku obsahujícího železo a nejméně 30 minut po něm.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že informace o testovací dávce není vhodná, jelikož může vést k falešnému ujištění zdravotnického pracovníka.

Výbor CHMP schválil přímé sdělení zdravotnickému personálu (DHPC) s cílem poskytnout informace o výsledku stávajícího přezkoumání.

Výbor CHMP se také shodl, že držitelé rozhodnutí o registraci by měli společně s údaji o použití přípravku předkládat také výroční souhrnné hodnocení hlášených případů přecitlivělosti, všech fatálních případů a všech případů těhotenství, a to ke stejnému datu uzávěrky, se stejnou definicí expozice, stejnou definicí příhody a hodnocením závažnosti podle Ring-Messmerovy klasifikace. Držitelé rozhodnutí o registraci mají rovněž doplnit plán řízení rizik, v rámci plánu řízení rizik předložit protokol studie PASS, což má umožnit lepší specifikaci bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti a dále zajistit edukační materiály pro lékaře a pacienty. Tyto materiály mají být zahrnuty do plánu řízení rizik a zdůraznit rizika a varování ohledně reakcí přecitlivělosti.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo v léčbě nedostatku železa zůstává za normálních podmínek použití příznivý v případech, kdy nejsou perorální přípravky obsahující železo dostatečně účinné nebo nejsou tolerovány, za podmínky schválených omezení, varování a změn v informaci o přípravku, dodatečných činností v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ve věci intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo;
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje z předklinických a klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se bezpečnosti intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo s ohledem na reakce přecitlivělosti;
- výbor je toho názoru, že přínosy intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo i nadále převažují nad riziky v léčbě nedostatku železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována;
- výbor dále zdůraznil, že intravenózní přípravky obsahující železo by měly být podávány, pouze pokud je k dispozici personál kvalifikovaný k vyhodnocení a léčbě anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, a prostředky pro resuscitaci. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky přecitlivělosti během každého intravenózního podání přípravku obsahujícího železo a nejméně 30 minut po něm;
- výbor usoudil, že riziko přecitlivělosti je zvýšené u pacientů se známými alergiemi (včetně lékových alergií) a u pacientů s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida), jakož i u pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze. U těchto pacientů by se měly intravenózní přípravky obsahující železo používat pouze v případě, že přínos léčby jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky;
- výbor usoudil, že s ohledem na aktuálně dostupné údaje týkající se bezpečnosti a za účelem zachování příznivého poměru přínosů a rizik by měly být tyto intravenózní léčivé přípravky obsahující železo kontraindikovány u pacientů s anamnézou reakcí přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku těchto přípravků, jakož i u pacientů, u nichž došlo k alergické reakci na jiné parenterální přípravky obsahující železo. Výbor CHMP rovněž zdůraznil, že tyto přípravky by se neměly podávat těhotným ženám v prvním trimestru těhotenství a že léčba by měla být omezena na druhý nebo třetí trimestr v případě, že přínos léčby jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky jak pro matku, tak i pro plod;
- výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky. Držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků by měli podávat roční souhrnné hlášení reakcí přecitlivělosti. Dále výbor CHMP vyslovil požadavek, aby byla provedena studie PASS za účelem dalšího vyhodnocení bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti a připraveny příslušné edukační materiály pro pacienty a předepisující lékaře.

Na základě toho výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo v léčbě nedostatku železa zůstává za normálních podmínek použití příznivý v případech, kdy nejsou perorální přípravky obsahující železo dostatečně účinné nebo nejsou tolerovány, za podmínky schválených omezení, varování a změn v informaci o přípravku, dodatečných činností v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik.