

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο (βλ. Παράρτημα I)

Το 2011, ο Οργανισμός Φαρμάκων της Γαλλίας (ANSM) εξέφρασε τις ανησυχίες του σχετικά με τον κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας τον οποίο ενέχουν τα ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σίδηρο και ενδείκνυνται σε καταστάσεις έλλειψης σιδήρου, όταν η από του στόματος χορήγηση είναι ανεπαρκής ή μη επαρκώς ανεκτή, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (αιμοδιύλιση), σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε προ- ή μετ-εγχειρητική κατάσταση, ή σε περίπτωση διαταραχών εντερικής απορρόφησης. Ο εν λόγω κίνδυνος ήταν ιδιαιτέρως ανησυχητικός σε ό,τι αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους, ειδικότερα σε έγκυες γυναίκες στις οποίες παρατηρήθηκε υπέρτονια της μήτρας.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, στις 7 Δεκεμβρίου 2011 η Γαλλία ζήτησε από τη CHMP, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2011/83/EK, να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες σχετικά με την υπερευαισθησία και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο, να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τα απαραίτητα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης, καθώς επίσης και να αποφανθεί ως προς το εάν η άδεια κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί.

Τα συμπλέγματα σιδήρου που αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της διαδικασίας είναι ο γλουκονικός σίδηρος (γλουκονικό σιδηρονάτριο), το σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης, το σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης, ο καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος και το σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000.

Ως υπερευαισθησία (γνωστή επίσης και ως αλλεργική αντίδραση) νοείται κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που παράγεται από το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένων των αλλεργιών και της αυτοανοσίας. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι επιβλαβείς, ενοχλητικές ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, θανατηφόρες. Ένας από τους τρόπους ταξινόμησης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι η εφαρμογή του ορισμού των Ring και Messmer¹. Σύμφωνα με τον συγκεκριμένο ορισμό, ο βαθμός I αντιστοιχεί σε δερματικά συμπτώματα ή/και ήπια πυρετική αντίδραση, ο βαθμός II σε μετρήσιμα συμπτώματα, όχι όμως απειλητικά για τη ζωή, καρδιαγγειακών αντιδράσεων (ταχυκαρδία, υπόταση), γαστρεντερικών (ναυτία) και αναπνευστικών διαταραχών, ο βαθμός III σε συμπτώματα όπως καταπληξία, απειλητικούς για τη ζωή σπασμούς των μαλακών μυών (βρόγχοι, μήτρα) και ο βαθμός IV αντιστοιχεί σε συμβάματα καρδιακής ή/και αναπνευστικής ανακοπής.

Για την επισκόπηση του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων, η CHMP ζήτησε από τους ΚΑΚ να υποβάλουν λεπτομερή ανάλυση των αντιδράσεων ταξινομημένων σύμφωνα με τον ορισμό των Ring και Messmer.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο.

Προκλινικές μελέτες

Ο αριθμός των προκλινικών μελετών με σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους και σύμπλεγμα σιδήρου(III)-ισομαλτοσίδης 1000 που διενεργήθηκαν είναι πολύ μικρός και οι ΚΑΚ υπέβαλαν δεδομένα μόνο από μελέτες με ευρήματα ασφάλειας συναφή της ανοσογονικότητας. Σε ό,τι αφορά τον γλουκονικό σίδηρο (γλουκονικό σιδηρονάτριο), προς στήριξη της προσθήκης του συμπλέγματος γλουκονικού σιδηρονατρίου, υποβλήθηκε επισκόπηση του τοξικολογικού προγράμματος

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

που διενεργήθηκε από τη δεκαετία του 1970 έως το 1996. Σε ό,τι αφορά τον καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο καθώς και το σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης, διενεργήθηκαν μελέτες σε ινδικά χοιρίδια στα οποία χορηγήθηκε άνοσος ορός με αντισώματα συμπλέγματος σιδήρου-δεξτράνης, όπου παρατηρήθηκε σαφής δερματική αντίδραση μετά τη χορήγηση δεξτράνης (θετικός μάρτυρας). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν δερματικές αντιδράσεις με τη χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου ή συμπλέγματος σιδήρου-σακχαρόζης. Επιπλέον, σε μια δοκιμή αντίστροφης ακτινωτής ανοσοδιάχυσης, εξετάστηκε η *in vitro* αντιδραστικότητα διαφόρων ενδοφλέβιων παρασκευασμάτων σιδήρου που κυκλοφορούν στην αγορά έναντι των αντι-αντισωμάτων δεξτράνης.

Η κυτταροτοξικότητα διαφόρων συμπλεγμάτων σιδήρου έχει τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία. Η κυτταροτοξικότητα προκαλείται με τον σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου. Η εν λόγω κυτταροτοξικότητα είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των διαφόρων συμπλεγμάτων σιδήρου, παρά το γεγονός ότι η επίδραση σχετίζεται με τη σταθερότητα του συμπλέγματος και, ως εκ τούτου, του υδατάνθρακα που χρησιμοποιείται ως επίχρισμα. Ωστόσο, η εξέταση των υφιστάμενων προκλινικών δεδομένων δεν αποσαφήνισε το ζήτημα της ανοσογονικότητας και, ως εκ τούτου, τα δεδομένα αυτά δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων η CHMP βασίστηκε σε κλινικά δεδομένα και σε δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κλινική ασφάλεια

Κλινικές μελέτες

Σύμπλεγμα σιδήρου (III)-υδροξειδίου δεξτράνης

Υποβλήθηκαν μόνο δύο μελέτες για το σύμπλεγμα σιδήρου (III)-υδροξειδίου δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες διενεργήθηκαν από τον ΚΑΚ.

Διενεργήθηκε συστηματική επισκόπηση της συναφούς δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και λήφθηκαν υπόψη μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη και ο σχεδιασμός άλλων μελετών, περιλαμβανομένων των μη ελεγχόμενων αναδρομικών και προοπτικών μελετών, με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες σχετίζονταν με τη χρήση συμπλέγματος σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους.

Συνολικά, εντοπίστηκαν 33 δημοσιεύσεις με αναφορές στην ασφάλεια του συμπλέγματος σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους. Στη συντριπτική τους πλειονότητα οι ασθενείς έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο ή επρόκειτο για ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία στο πλαίσιο χρόνιας αιμοδιύλισης. Άλλες ομάδες ήταν ασθενείς με ολική παρεντερική θρέψη κατ' οίκον, ασθενείς με δυσανεξία ή μη απόκριση στον πόσιμο σίδηρο, παιδιά με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ασθενείς με καρκίνο και έγκυες γυναίκες. Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, από δόσεις συντήρησης 100 mg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση έως εγχύσεις υψηλών συνολικών δόσεων επιταχυνόμενης χορήγησης. Οι μελέτες ήταν στην πλειονότητά τους αναδρομικές.

Στις περισσότερες δημοσιεύσεις, η πλειονότητα των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων που αναφέρθηκαν με τη χρήση συμπλέγματος σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους ταξινομήθηκαν ως βαθμού σοβαρότητας I-II, σύμφωνα με την ταξινόμηση των Ring και Messmer. Στη δημοσίευση όμως των Fishbane and colleagues (1996) υπήρξε μία αναφορά ανεπιθύμητης ενέργειας βαθμού IV (καρδιακή ανακοπή) και, στη δημοσίευση των Haddad *et al*, 2009, δεκαπέντε συνολικά αντιδράσεις υπερευαισθησίας (7,3%), κυρίως βαθμού II-III, στον πληθυσμό υπό χρόνια αιμοδιύλιση. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με τη δοκιμαστική δόση.

Διαπιστώθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συνολικών ανεπιθύμητων συμβάντων ανά ασθενή και υψηλότερη έκθεση με το σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με την

ομάδα σιδήρου-σακχαρόζης, αλλά σε πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του συμπλέγματος σιδήρου-σακχαρόζης και του γλουκονικού σιδήρου (Ganguli *et al* 2008).

Σε ό,τι αφορά την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, υπήρχαν τρεις δημοσιεύσεις χωρίς αναφορά κάποιας αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Στον πληθυσμό με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σύμφωνα με τους Khalil *et al* (2011), το 6% των ασθενών με τη νόσο αυτή εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (βαθμού I-II κατά Ring και Messmer).

Σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000

Υπάρχουν τρεις μόνο ολοκληρωμένες μελέτες σχετικά με το σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000, ενώ έντεκα είναι ακόμα εν εξελίξει. Όλες οι μελέτες διενεργήθηκαν με τη χρήση πρωτοκόλλου χωρίς δοκιμαστική δόση.

Στις ολοκληρωμένες μελέτες, τρεις ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά αλλεργικής φύσης. Από τις αναλυθείσες ή ολοκληρωθείσες μελέτες δύο ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αλλεργικών αντιδράσεων σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer. Στις εν εξελίξει κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν μόνο δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά συνέπεια, στις δοκιμές παρατηρήθηκαν τέσσερα περιστατικά αλλεργικών αντιδράσεων, πιθανώς σχετιζόμενα με το σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000, σε σύνολο 260 ασθενών περίπου οι οποίοι μετείχαν στις κλινικές μελέτες του συμπλέγματος σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000 (μελέτες που αξιολόγησαν επίσης τις παραμέτρους ασφάλειας). Εν ολίγοις, τα δεδομένα σχετικά την ασφάλεια από τις κλινικές μελέτες είναι πολύ περιορισμένα. Ως εκ τούτου, από τις εν λόγω μελέτες δεν μπορεί να εξαχθεί σαφές πόρισμα.

Γλουκονικό σιδηρονάτριο

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του γλουκονικού σιδηρονατρίου, ως θεραπείας πρώτης γραμμής για την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νεφρική αιμοδιύλιση και λαμβάνουν συμπληρωματικά ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, διενεργήθηκαν δύο ελεγχόμενες μελέτες, μία βασική και μία υποστηρικτική, σε ενήλικες.

Στη βασική ελεγχόμενη μελέτη 88 ασθενείς συνολικά έλαβαν γλουκονικό σιδηρονάτριο. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν αλλεργικές αντιδράσεις που οδήγησαν στη διακοπή λήψης του προϊόντος. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν σε ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες ήταν υπόταση (48,7%), ναυτία (31,9%), έμετος (22,1%) και κράμπες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπόταση, η ναυτία, ο έμετος και οι κράμπες είναι συμπτώματα που συχνά σχετίζονται με την αιμοδιύλιση. Τριάντα δύο από τους 88 ασθενείς εμφάνισαν αντίδραση στο σημείο της ένεσης.

Παράλληλα, υποβλήθηκε δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Από όλες τις μελέτες που υποβλήθηκαν, προκύπτει ένα μόνο περιστατικό απειλητικής για τη ζωή ανεπιθύμητης ενέργειας (Michael, *et al* 2002). Η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με ιστορικό αλλεργίας σε πολλαπλά φάρμακα, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας στο σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης. Επιπλέον, αναφέρθηκαν μόνο τρεις ασθενείς με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση γλουκονικού σιδηρονατρίου. Ένα από αυτά τα περιστατικά αφορούσε αναφυλακτοειδή αντίδραση και ένα άλλο αφορούσε πιθανώς σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εν λόγω ασθενείς είχαν αλλεργία στην πενικιλίνη και στο λάτεξ, αντίστοιχα. Η CHMP συζήτησε το ενδεχόμενο οι ασθενείς με αλλεργίες (κυρίως αλλεργίες τύπου 1) να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων με την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου.

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την ασφάλεια στην εγκυμοσύνη και τη διαταραχή εντερικής απορρόφησης ήταν πολύ περιορισμένα. Μία μελέτη έδειξε ότι η αργή χορήγηση γλουκονικού

σιδηρονατρίου είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις σε σύγκριση με τη χορήγησή του σε συντομότερο χρονικό διάστημα.

Καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος

Συνολικά 13.134 ασθενείς μετείχαν σε 29 μελέτες φάσης 1 έως 3 με ανάδοχο τον ΚΑΚ σε διαφορετικούς θεραπευτικούς τομείς (νεφρολογία, γυναικολογία, γαστρεντερολογία, νευρολογία, καρδιολογία και αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου), εκ των οποίων 6.608 έλαβαν καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο και συγκρίθηκαν με ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά άλλες μορφές σιδήρου.

Στο σύνολο των μελετών αναφέρθηκαν 36 περιστατικά υπερευαισθησίας σε 35 ασθενείς.

Ο ΚΑΚ ανέφερε ότι 25 περιστατικά σχετιζόνταν ήδη με τον καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο (20 βαθμού I, 2 βαθμού II, 2 βαθμού III και 1 βαθμού IV), 2 περιστατικά ήταν απίθανο να σχετίζονται με τον καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο (1 βαθμού II και 1 βαθμού IV), 9 περιστατικά δεν σχετιζόνταν με τον καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο (6 βαθμού I, 1 βαθμού II και 2 βαθμού III). Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν από το περιστατικό υπερευαισθησίας. Σε έναν ασθενή, το περιστατικό υπερευαισθησίας παρατηρήθηκε μετά την πρώτη και τη δεύτερη ένεση. Στα περιστατικά υπερευαισθησίας δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση δόσης-απόκρισης ή κάποιος συσχετισμός με τον τρόπο χορήγησης (αδιάλυτη ποσότητα του φαρμάκου χορηγούμενη με μία ένεση έναντι της έγχυσης αραιωμένου φαρμάκου).

Σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης

Υποβλήθηκαν είκοσι δύο κλινικές μελέτες. Σε όλα τα σκέλη των εν λόγω κλινικών δοκιμών μετείχαν/έλαβαν θεραπεία περισσότεροι από 8.000 ασθενείς, εκ των οποίων περίπου οι μισοί (N=4.048) έλαβαν σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης είτε ως υπό δοκιμή προϊόν είτε ως θεραπευτικό προϊόν αναφοράς (συγκριτής). Κάποιοι ασθενείς-μάρτυρες ταξινομήθηκαν στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν άλλα ενδοφλέβια παρασκευάσματα σιδήρου (N=3.364), πόσιμο σίδηρο (N=887), εικονικό φάρμακο (N=256) ή τη συνήθη ιατρική φροντίδα (N=159). Ορισμένες μελέτες εξέτασαν μόνο το σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης, ορισμένες άλλες συμπεριέλαβαν και σκέλος εικονικού φαρμάκου ή συνήθους ιατρικής φροντίδας, ενώ ορισμένες άλλες είχαν άλλη δραστική ουσία ως συγκριτή.

Σύμφωνα με τις εκθέσεις της ταξινόμησης των Ring και Messmer, είκοσι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθες βλάβες, ενώ ένα περιστατικό ήταν εν εξελίξει (βαθμού I, 1 ασθενής) κατά την τελευταία παρακολούθηση. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο των Ring & Messmer, 15 μη σοβαρά περιστατικά ταξινομήθηκαν ως βαθμού I ή II. Από τα 6 σοβαρά περιστατικά 1 ταξινομήθηκε ως περιστατικό βαθμού I, 2 περιστατικά ως βαθμού III και 3 περιστατικά ως βαθμού IV. Η συχνότητα περιστατικών υπερευαισθησίας που αναφέρθηκαν με το σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης στις αναλυθείσες κλινικές δοκιμές (0,27%) ήταν σημαντικά μικρότερη από τον κίνδυνο περιστατικών υπερευαισθησίας για τους αντίστοιχους πληθυσμούς σύγκρισης (1,2-16,8%).

Μετεγκριτική εμπειρία

Τα βασικά δεδομένα για την ασφάλεια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αξιολόγηση της CHMP και τη διατύπωση των πορισμάτων ήταν μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούσαν όλα τα συμπλέγματα.

Σύμπλεγμα σιδήρου (III)-υδροξειδίου δεξτράνης

Από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας έως τις 29 Φεβρουαρίου 2012, αναφέρθηκαν συνολικά 587 περιστατικά, διαμορφώνοντας το ποσοστό αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών σε 0,003 % (ποσοστό που αντιστοιχεί σε 1093 περιστατικά ανά 100.000 ασθενονήμερες). Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά αναφέρθηκαν ως σοβαρά (366/587, 62%).

Συνολικά αναφέρθηκαν 168 περιστατικά με πρωτεύον συμβάν που αφορούσε το ανοσοποιητικό σύστημα (κατηγορία οργανικού συστήματος) (28,6%), 147 εκ των οποίων ήταν σοβαρά. Όλα τα περιστατικά στη συγκεκριμένη κατηγορία οργανικού συστήματος ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τον ορισμό των Ring και Messmer.

Τα περισσότερα περιστατικά ταξινομήθηκαν ως βαθμού III (53%), με δεύτερα σε συχνότητα τα περιστατικά βαθμού II (32%). Σε ό,τι αφορά τα περιστατικά βαθμού III, ο συχνότερα αναφερόμενος όρος ήταν «αλλεργικό σοκ» και η έκβαση των εν λόγω περιστατικών ήταν ανάρρωση, μη ανάρρωση (μόνο 1 περιστατικό) ή άγνωστη (8 περιστατικά). Έξι περιστατικά (4%) ταξινομήθηκαν ως βαθμού IV (σε 2 περιστατικά αναφέρθηκε αλλεργικό σοκ με θανατηφόρα έκβαση και σε 4 περιστατικά αλλεργικό σοκ που οδήγησε σε καρδιακή ανακοπή (όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη ανάρρωση)).

Σε ορισμένα περιστατικά (108 από τα 168) αναφέρθηκε ο χρόνος έναρξης της αντίδρασης. Σε περίπου 90% των περιστατικών στα οποία αναφέρθηκε ο χρόνος έναρξης, η αντίδραση παρατηρήθηκε εντός των 10 πρώτων λεπτών από τη χορήγηση και σε περίπου το ένα τρίτο εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια χορήγησης της δοκιμαστικής δόσης. Σε ένα μόνο περιστατικό, η έναρξη αναφέρθηκε ως «καθυστερημένη» (εμφάνιση μετά από μία ημέρα). Αντιαλλεργική θεραπεία αναφέρθηκε σε 94/168 περιστατικά.

Όλα τα σοβαρά περιστατικά που αναφέρθηκαν με πρωτεύον συμβάν διαφορετικό από διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος αξιολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια συνήθους ορολογίας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού III-V προκειμένου να μην παραβλεφθεί καμία δυνητική σοβαρή αλλεργική αντίδραση (n=219 πρόσθετα περιστατικά).

Κατά την ταξινόμηση όλων των περιστατικών που δεν αναφέρθηκαν ως αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, σύμφωνα με τα κριτήρια συνήθους ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα περίπου 20% ταξινομήθηκαν ως βαθμού III. Στη μεγάλη πλειονότητά τους τα περιστατικά δεν αξιολογήθηκαν ως δυνητικά σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

Έξι περιστατικά ταξινομήθηκαν ως βαθμού V και όλα είχαν θανατηφόρα έκβαση οφειλόμενη σε καρδιακή ανακοπή, υπόταση ή κυκλοφορική ανεπάρκεια.

Σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000

Από τις 29 Φεβρουαρίου 2012 αναφέρθηκαν συνολικά 26 περιστατικά υπερευαισθησίας, γεγονός που διαμορφώνει το ποσοστό αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών σε 0,02 %.

Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν ήταν στην πλειονότητά τους σοβαρά, ενώ αναφέρθηκαν πέντε περιστατικά με πρωτεύον συμβάν τις διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Εξ αυτών, ένα αναφέρθηκε ως μη σοβαρό και τέσσερα ως σοβαρά.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Ring και Messmer, τρία περιστατικά ταξινομήθηκαν ως αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις βαθμού II και ένα περιστατικό ως βαθμού III. Σε δύο περιστατικά, δεν αναφέρθηκε κανένα σύμπτωμα, ούτε εάν χορηγήθηκε θεραπεία για την αντίδραση, ούτε ο χρόνος έναρξης της αντίδρασης, παρά μόνο η ημέρα εμφάνισης του συμβάματος, καθιστώντας δύσκολη την ταξινόμηση των εν λόγω περιστατικών. Και οι πέντε ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως.

Συμπερασματικά, με το σύμπλεγμα σιδήρου (III)-ισομαλτοσίδης 1000 υποβλήθηκαν συνολικά 26 αυθόρμητες αναφορές. Εξ αυτών, 17 περιστατικά κρίθηκαν σοβαρά, εκ των οποίων πέντε αφορούσαν διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, από τα οποία τα 3 ταξινομήθηκαν ως αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, δύο δε εξ αυτών των 3 αναφυλακτοειδών αντιδράσεων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Γλουκονικός σίδηρος (γλουκονικό σιδηρονάτριο)

Σε αυθόρμητα ή επιδιωκόμενα περιστατικά ιατρικώς επιβεβαιωμένα ή μη, τα οποία καταγράφηκαν έως τις 15 Δεκεμβρίου 2011, διενεργήθηκαν οι ακόλουθες αναλύσεις. Τα περιστατικά που λήφθηκαν υπόψη ήταν μόνο αυτά στα οποία χορηγήθηκε παρεντερικά γλουκονικό σιδηρονάτριο. Συνολικά καταγράφηκαν 1649 περιστατικά, εκ των οποίων 546 ήταν σοβαρά και 1103 μη σοβαρά, στα οποία παρατηρήθηκαν 6179 ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ό,τι αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις, εντοπίστηκαν συνολικά 846 περιστατικά/1524 ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων/ανεπιθύμητα συμβάντα, εκ των οποίων περίπου τα μισά ήταν σοβαρά και τα άλλα μισά μη σοβαρά.

Το γλουκονικό σιδηρονάτριο συνταγογραφήθηκε κυρίως για τη θεραπεία της αναιμίας λόγω έλλειψης σιδήρου και σπανάως για τη θεραπεία της αναιμίας κατά την εγκυμοσύνη.

Από τους 20 ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση βαθμού IV, έξι (6) ασθενείς απεβίωσαν. Από αυτούς τους 6 ασθενείς οι 5 απεβίωσαν λόγω μη αλλεργικής αντίδρασης λίγες ημέρες μετά την τελευταία ένεση (π.χ. από επιπλοκές του ακρωτηριασμού, σηπτικό σοκ, επιπλοκές βρογχοπνευμονικής νόσου, ραβδομύλυση και πνευμονική εμβολή). Ένας ασθενής με προϋπάρχουσες αλλεργίες και σοβαρές επιπλοκές μη προσδιοριζόμενες άλλως μετά τη χορήγηση δεξτράνης, έλαβε υπερδοσολογία γλουκονικού σιδηρονατρίου και απεβίωσε λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου την ημέρα της έγχυσης του γλουκονικού σιδηρονατρίου.

Μεταξύ των 20 ασθενών που εμφάνισαν αναφυλακτικές αντιδράσεις βαθμού IV, το 35% (7/20) των ασθενών είχαν ιατρικό ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με γνωστές αλλεργίες και παθήσεις του ανοσοποιητικού ή φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα) ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ενισχύεται.

Σε περίπου το ένα τρίτο των περιστατικών (223/846), οι ασθενείς ανάρρωσαν μετά τη διακοπή λήψης του φαρμάκου. Στο 3% των περιστατικών όπου επαναχορηγήθηκε γλουκονικό σιδηρονάτριο, οι ασθενείς εμφάνισαν τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως αλλεργικές αντιδράσεις χωρίς επιδείνωση των συμπτωμάτων. Μόνο 1 ασθενής εμφάνισε επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά την επαναχορήγηση γλουκονικού σιδηρονατρίου: ήπια δερματική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης και, στη συνέχεια, υπόταση, συγκοπή, ναυτία και έμετος κατά τη 2η χορήγηση. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν μετά τη διακοπή λήψης του προϊόντος.

Οι έγκυες γυναίκες συγκαταλέγονται στους ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. 19 έγκυες γυναίκες εμφάνισαν τουλάχιστον μία αναφυλακτική αντίδραση. Οι εν λόγω 19 ασθενείς ανάρρωσαν μετά τη διακοπή λήψης γλουκονικού σιδηρονατρίου με ή χωρίς διορθωτική θεραπεία. Οι περισσότερες από αυτές έλαβαν μία μόνο έγχυση. Σε περίπου 80% των περιστατικών, η έκβαση της εγκυμοσύνης ήταν άγνωστη. Ωστόσο, λόγω της πολύ περιορισμένης έκθεσης *in utero* στο γλουκονικό σιδηρονάτριο, ο κίνδυνος εμφάνισης οποιωνδήποτε ανωμαλιών για τα νεογνά φαίνεται απίθανος.

Από τα 846 περιστατικά αλλεργικών αντιδράσεων, 55 ασθενείς (6,5%) έλαβαν δοκιμαστική δόση γλουκονικού σιδηρονατρίου πριν από την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση. Η δοκιμαστική δόση δεν φαίνεται να προλαμβάνει την εμφάνιση σοβαρών αντιδράσεων. Επιπλέον, η δοκιμαστική δόση ενδέχεται να δώσει στον συνταγογράφο την ψευδή εντύπωση ότι είναι απίθανο να παρατηρηθεί αλλεργική αντίδραση.

Καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος

Έως την 31η Δεκεμβρίου 2011, εντοπίστηκαν συνολικά 236 περιστατικά υπερευαισθησίας, με συνολική έκθεση 393.160 ασθενοέτη. Αυτό αντιστοιχεί σε συμβάματα υπερευαισθησίας με ποσοστό συχνότητας 0,060%, ποσοστό μικρότερο από αυτό της συχνότητας που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές.

Η ανάλυση της σοβαρότητας των μετεγκριτικών περιστατικών υπερευαισθησίας έδειξε ότι 33 από τα 178 σοβαρά περιστατικά χρειάστηκαν νοσηλεία, 31 από τα 178 σοβαρά περιστατικά ήταν απειλητικά για τη ζωή, εκ των οποίων 6 ασθενείς είχαν ιστορικό αλλεργίας. Επίσης, αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό.

Στην πλειονότητά τους τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με υπερευαισθησία (26,1%) παρατηρήθηκαν 5 έως 30 λεπτά μετά τη χορήγηση θεραπείας με καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο, ακολουθούμενα με μικρή διαφορά από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με υπερευαισθησία και που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης/ένεσης (15,9%).

Δεν φαίνεται να υπάρχει ένα συνεκτικό πρότυπο ή προβλέψιμη δόση ή ρυθμός έγχυσης που να σχετίζεται με το ενδεχόμενο εμφάνισης των εν λόγω συμβαμάτων και, κυρίως, οι υψηλότερες μεμονωμένες δόσεις δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ή σοβαρότητα των συμβαμάτων.

Συμπερασματικά, τα μετεγκριτικά δεδομένα συνάδουν με τη γνωστή εικόνα ασφάλειας του καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου. Συνολικά αναφέρθηκαν 236 περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας (κυρίως βαθμού I και II), 34 περιστατικά βαθμού III (14,4%) και 2 περιστατικά βαθμού IV (0,8%). Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν. Επίσης, αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό.

Σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης

Συνολικά αναφέρθηκαν 317 περιστατικά υπερευαισθησίας στη βάση δεδομένων του ΚΑΚ, τα οποία εμφανίστηκαν σε 13.824.369 ασθενοέτη (καταληκτική ημερομηνία: 31 Δεκεμβρίου 2011). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες.

Σε 8 από τα συνολικά 51 απειλητικά για τη ζωή περιστατικά (15,7%, 8/51 περιστατικά, ένα περιστατικό βαθμού IV), οι ασθενείς είχαν ιστορικό αλλεργιών. Η προδιάθεση σε κάποια αλλεργία ή το άσθμα ενδέχεται να προκαλέσει πιο σοβαρές αντιδράσεις.

Η χορήγηση δόσης αμέσως πριν τα συμβαμάτα, σε αμφότερες τις βάσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών και μετεγκριτικής ασφάλειας ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό. Δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιο συνεκτικό πρότυπο ή προβλέψιμη δόση, οι δε υψηλότερες μεμονωμένες δόσεις δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ή σοβαρότητα των συμβαμάτων.

Δεν υπάρχει κάποιο συνεκτικό πρότυπο ή προβλέψιμη δόση ή συσχέτισμος με τη χορήγηση σε ό,τι αφορά την εμφάνιση των εν λόγω συμβαμάτων και, το σημαντικότερο, οι υψηλότερες μεμονωμένες δόσεις δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ή σοβαρότητα των εν λόγω συμβαμάτων.

Στην πλειονότητά τους τα συμβαμάτα υπερευαισθησίας (15,1%) παρατηρήθηκαν από 1 έως και 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σύμπλεγμα σιδήρου-σακχαρόζης, ακολουθούμενα με μικρή διαφορά από τα συμβαμάτα υπερευαισθησίας που εμφανίστηκαν 5 έως 30 λεπτά μετά τη θεραπεία (13,9%).

Συμπερασματικά, σε ό,τι αφορά τα μετεγκριτικά δεδομένα, αναφέρθηκαν 317 περιστατικά υπερευαισθησίας (συχνότητα εμφάνισης 0,0022%). Για τις περιπτώσεις με γνωστή έκβαση, οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθες βλάβες (94,8%). Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, από τα 9 θανατηφόρα περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας που αναφέρθηκαν, τα έξι (1,9%, 6/317) κρίθηκαν συναφή.

Δοκιμαστική δόση

Ορισμένα από τα αξιολογηθέντα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σίδηρο συνοδεύονται από σύσταση χορήγησης δοκιμαστικής δόσης πριν από την οριστική χορήγηση του προϊόντος. Καθώς τα δεδομένα από τις μετεγκριτικές αναφορές έδειξαν ότι μια επιτυχής δοκιμαστική δόση ενδέχεται να δώσει ψευδή εντύπωση στους επαγγελματίες που ασχολούνται με τη χορήγηση του προϊόντος, δεν πρέπει να χορηγείται δοκιμαστική δόση. Αντιθέτως, απαιτείται προσοχή σε κάθε

χορήγηση σιδήρου, ακόμη και εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Συμπερασματικά, η CHMP εισηγήθηκε ότι για κανένα ενδοφλέβιο φαρμακευτικό προϊόν σιδήρου δεν χορηγείται δοκιμαστική δόση.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου και άλλες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης

Στο πλαίσιο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου η CHMP έκρινε αναγκαίο να διασφαλιστεί ότι όλες οι πληροφορίες σχετικά με την ασφαλή χρήση των προϊόντων αυτών αφορούν όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα. Ως εκ τούτου, συμφώνησε με τις διατυπώσεις όλων των παραγράφων που αφορούν τον κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένων των παραγράφων για την εγκυμοσύνη.

Η CHMP ενέκρινε την άμεση κοινοποίηση της έκβασης της παρούσας επισκόπησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC), την κοινοποίηση της επικαιροποιημένης μεθόδου χορήγησης των εν λόγω προϊόντων σε περιβάλλον με εκπαιδευμένο προσωπικό και εγκαταστάσεις ανάνηψης, καθώς και την επισήμανση του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων.

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε από τους KAK να υποβάλουν ετήσια επισκόπηση των σωρευτικών δεδομένων σχετικά με περιστατικά υπερευαισθησίας, όλα τα θανατηφόρα περιστατικά και τα περιστατικά εγκυμοσύνης, μαζί με τα ετήσια δεδομένα χρήσης. Η συγκεκριμένη σύσταση διατυπώθηκε και από την PRAC κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης που ζήτησε η CHMP.

Η CHMP συμφώνησε επίσης για την ανάγκη υποβολής επικαιροποιημένου σχεδίου διαχείρισης κινδύνου για τα προϊόντα για τα οποία υπάρχει ήδη σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν υπάρχει σχέδιο ελαχιστοποίησης κινδύνου στην ΕΕ, η CHMP ζήτησε από τους KAK να υποβάλουν.

Ακόμη, μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, η PRAC ζήτησε την υποβολή και του πρωτοκόλλου της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των ανησυχιών ασφάλειας που προκύπτουν από τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η εν λόγω σύσταση διατυπώθηκε από την PRAC και κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης που ζήτησε η CHMP.

Τέλος, μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, η CHMP ζήτησε την υποβολή εκπαιδευτικού υλικού για συνταγογράφους και ασθενείς στο οποίο θα τονίζονται οι κίνδυνοι και οι προειδοποιήσεις για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. με κατάλογο ελέγχων, προς εφαρμογή σε εθνικό επίπεδο).

Γενικό πόρισμα

Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και τις κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τη μετεγκριτική εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο σε ό,τι αφορά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Καθώς τα πορίσματα της αξιολόγησης εξήχθησαν κυρίως από μετεγκριτικά δεδομένα, δεν μπορεί να γίνει διαφοροποίηση των συγκεκριμένων συμπλεγμάτων σιδήρου σε ό,τι αφορά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Συνεπώς, τα πορίσματα της CHMP ισχύουν για όλα τα συμπλέγματα σιδήρου που αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής.

Η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο είναι θετική καθώς τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά για την αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου στις περιπτώσεις που τα πόσιμα σκευάσματα είναι ανεπαρκή ή μη επαρκώς ανεκτά. Εξάλλου, η CHMP συμφώνησε για τις άλλες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη διευθέτηση του κινδύνου συμβαμάτων υπερευαισθησίας σε όλους τους

ασθενείς, περιλαμβανομένης της χορήγησης κατά την εγκυμοσύνη. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά την εγκυμοσύνη, καθώς ο πόσιμος σίδηρος ενδέχεται να είναι καλώς ανεκτός στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η CHMP πρότεινε τα ενδοφλέβια συμπλέγματα σιδήρου να μην χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες στα πρώτα στάδια της κύησης. Στους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης τα ενδοφλέβια παρασκευάσματα σιδήρου μπορούν να χορηγούνται, αλλά μόνο κατόπιν προσεκτικής εξέτασης των κινδύνων που ενέχουν για τη μητέρα και το κύημα. Οι ασθενείς με γνωστές αλλεργίες και παθήσεις του ανοσοποιητικού ή φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατά τη θεραπεία με τα προϊόντα αυτά καθώς η πάθησή τους ενδέχεται να επιδεινωθεί, εκτός εάν κρίνεται ότι το όφελος της θεραπείας υπερτερεί των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Κάθε χορήγηση των συγκεκριμένων συμπλεγμάτων σιδήρου πρέπει να πραγματοποιείται σε περιβάλλον με προσωπικό ικανό να αναγνωρίζει και να αντιμετωπίζει τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σε χώρο όπου υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης. Επίσης, κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης του προϊόντος σιδήρου, συνιστάται στενή παρακολούθηση για ενδείξεις υπερευαισθησίας, καθώς και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωσή της.

Η CHMP απεφάνθη ότι οι πληροφορίες για τη δοκιμαστική δόση δεν είναι κατάλληλες, καθώς ενδέχεται να δώσουν ψευδή εντύπωση στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Η CHMP ενέκρινε την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) με σκοπό την κοινοποίηση του αποτελέσματος της παρούσας επισκόπησης.

Η CHMP συμφώνησε επίσης ότι οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν ετήσια επισκόπηση των σωρευτικών δεδομένων σχετικά με περιστατικά υπερευαισθησίας, όλα τα θανατηφόρα περιστατικά και τα περιστατικά εγκυμοσύνης, μαζί με τα δεδομένα χρήσης, με ίδια καταληκτική ημερομηνία, ίδιο ορισμό έκθεσης, ίδιο ορισμό συμβαμάτων, καθώς και ταξινόμηση σοβαρότητας σύμφωνα με τον ορισμό των Ring και Messmer. Επίσης, οι ΚΑΚ πρέπει να τροποποιήσουν τα σχέδια διαχείρισης κινδύνου, να υποβάλουν πρωτόκολλο μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας, μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, για τον χαρακτηρισμό των ανησυχιών ως προς την ασφάλεια οι οποίες προκύπτουν από τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και, παράλληλα, να παράσχουν εκπαιδευτικό υλικό για συνταγογράφους και ασθενείς. Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να συμπεριληφθεί στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, επισημαίνοντας τους κινδύνους και τις προειδοποιήσεις των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο για την αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου όπου ο πόσιμος σίδηρος δεν είναι επαρκής ή δεν είναι καλώς ανεκτός παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, με την επιφύλαξη των περιορισμών, των προειδοποιήσεων, των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, των πρόσθετων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης και των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία για τα ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σίδηρο δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τις μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία

σχετικά με την ασφάλεια των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο σε ό,τι αφορά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά στην αντιμετώπιση καταστάσεων έλλειψης σιδήρου όταν τα πόσιμα σκευάσματα δεν είναι επαρκή ή δεν είναι καλώς ανεκτά.
- Επιπλέον, η επιτροπή τόνισε ότι τα ενδοφλέβια προϊόντα σιδήρου πρέπει να χορηγούνται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στην αξιολόγηση και διαχείριση αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, σε χώρους όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ενδοφλέβιου προϊόντος σιδήρου, καθώς και τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωσή της.
- Η επιτροπή έκρινε ότι ο κίνδυνος υπερευαισθησίας είναι αυξημένος σε ασθενείς με γνωστές αλλεργίες (περιλαμβανομένων των αλλεργιών σε φάρμακα), καθώς και σε ασθενείς με παθήσεις του ανοσοποιητικού ή φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα), όπως επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού άσθματος, εκζέματος ή άλλης ατοπικής αλλεργίας. Στους εν λόγω ασθενείς, τα ενδοφλέβια προϊόντα σιδήρου πρέπει να χορηγούνται μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των δυνητικών κινδύνων.
- Η επιτροπή έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας, για τη διατήρηση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου, τα ενδοφλέβια αυτά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σίδηρο πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα των εν λόγω προϊόντων, καθώς επίσης και σε ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργικές αντιδράσεις σε άλλα παρεντερικά προϊόντα που περιέχουν σίδηρο. Επιπλέον, η CHMP τόνισε ότι τα συγκεκριμένα προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο, εφόσον τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των δυνητικών κινδύνων τόσο για τη μητέρα όσο και για το κνήμα.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι υπάρχει ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως η ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Όλοι οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν ετήσια επισκόπηση των σωρευτικών δεδομένων σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας για τα συγκεκριμένα προϊόντα. Επιπλέον, η CHMP ζήτησε τη διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας για την περαιτέρω αξιολόγηση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια οι οποίες προκύπτουν από τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καθώς και τη διάθεση επαρκούς εκπαιδευτικού υλικού σε ασθενείς και συνταγογράφους.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σίδηρο για την αντιμετώπιση έλλειψης σιδήρου στις περιπτώσεις όπου τα πόσιμα σκευάσματα δεν είναι επαρκή ή δεν είναι καλώς ανεκτά παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, με την επιφύλαξη των περιορισμών, των προειδοποιήσεων, των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, των πρόσθετων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης και των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.