

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение (вж. Приложение I)

През 2011 г. Френската агенция за лекарствата (ANSM) изразява опасения по отношение на риска от реакции на свръхчувствителност на лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение, показани при желязодефицитни състояния, когато пероралният път е недостатъчен или се понася лошо, особено при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) (хемодиализа), но и в пред- или постоперативни ситуации, или в случай на нарушения в чревната абсорбция. Този риск засяга по-специално продукти, съдържащи железен декстран с ниско молекулно тегло (LMWID), особено при бременни жени, при които се наблюдава маточна хипертония.

С оглед на гореизложеното на 7 декември 2011 г. Франция отправя искане към CHMP, съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО, да оцени посочените опасения по отношение на свръхчувствителността и нейното влияние върху съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение и да даде становище относно необходимите мерки за осигуряване на безопасна и ефективна употреба, както и за това дали разрешението за употреба за тези продукти трябва да бъде запазено, променено, спряно или оттеглено.

Железните комплекси, участващи в тази процедура, са железен глюконат (натриев железен глюконат), желязна захароза, железен декстран, желязна карбоксималтоза и железен (III) изомалтозид 1000.

Свръхчувствителност (също алергични реакции) означава нежелани реакции, предизвикани от нормалната имунна система, включително алергии и автоимунитет. Тези реакции могат да бъдат увреждащи, да предизвикват неудобство или понякога да бъдат с фатален изход. Един от начините за класифициране на реакциите на свръхчувствителност е според определението на Ring и Messmer¹. Според тази дефиниция степен I определя кожни симптоми и/или леко повишена температура; степен II определя измерими симптоми, но не животозастрашаващи, сърдечно-съдова реакция (тахикардия, хипотония), стомашно-чревно смущение (гадене) и респираторни реакции; като степен III симптоми се определят удар, животозастрашаващи спазми на гладката мускулатура (бронхите, матката); и в степен IV попадат удар, сърдечен и/или респираторен арест.

CHMP отправя искане към притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) да представят подробен анализ, класифициран според Ring и Messmer, за целите на прегледа на риска от алергични реакции.

CHMP разглежда всички налични данни от предклинични и клинични проучвания, публикуваната литература и постмаркетинговия опит по отношение на реакциите на свръхчувствителност на лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение.

Предклинични проучвания

Проведени са само няколко предклинични проучвания с железни декстриани с ниско молекулно тегло (LMWID), железен (III) изомалтозид 1000 и в подадените от ПРУ данни са посочени само проучвания с констатации за безопасността, свързани с имуногенност. За железен глюконат (натриев железен глюконат) е представен преглед на програмата по токсикология, извършен в периода между 1970 и 1996 г. в подкрепа на регистрацията на комплекса натриев железен глюконат. За желязна карбоксималтоза, както и желязна захароза, в проучвания с животни в

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

морски свинчета, на които е прилаган имунен серум, съдържащ антитела срещу железен декстран, след приложение на декстран се наблюдава ясно изразена кожна реакция (положителна контрола). При приложение на желязна карбоксималтоза или желязна захароза обаче не са наблюдавани кожни реакции. Освен това е изследвана *in vitro* реактивността на различни предлагани на пазара препарати, съдържащи желязо, за интравенозно приложение към антидекстран антитела в обратна радиална имунодифузия.

Цитотоксичността на различни железни комплекси е документирана в литературата. Цитотоксичността се осъществява чрез образуването на реактивни кислородни видове (ROS). Тази цитотоксичност е характерна за различни железни комплекси, въпреки това ефектът е свързан със стабилността на комплекса и следователно на въглехидрата, използван за покритието. Обсъждането на съществуващите предклинични данни обаче не изяснява въпроса с имуногенността, следователно съществуващите предклинични данни не позволяват категорични заключения. Заключениета на CNMP са направени въз основа на клинични данни и данни от проследяване на лекарствената безопасност.

Клинична безопасност

Клинични проучвания

Комплекс желязо (III)-хидроксид декстран

ПРУ провежда само две проучвания с комплекса желязо (III)-хидроксид декстран с ниско молекулно тегло.

Извършен е систематичен преглед на съответната публикувана литература и са включени рандомизирани клинични проучвания и други дизайни на проучванията, включително неконтролирани ретроспективни и проспективни проучвания, в случай че съобщават за нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на желязо декстранов комплекс с ниско молекулно тегло (LMWID).

Установени са общо 33 публикации, съдържащи съобщения относно безопасността на LMWID. В по-голямата си част те засягат пациенти с хронично бъбречно заболяване и лечение на пациенти, подложени на хемодиализа (ХД). Други групи от пациенти включват: преминалите на цялостно парентерално хранене в домашни условия; пациенти, които не могат да понасят или да отговорят на перорален прием на желязо; деца с възпалително заболяване на червата (IBD); пациенти с рак; и бременни жени. Използвани са различни схеми на лечение от 100 mg поддържащи дози при ХД до много ускорени инфузии на тоталната доза (TDIs). По-голямата част от проучванията са ретроспективни.

В повечето публикации по-голямата част на анафилактоидните реакции, съобщавани с LMWID, са класифицирани като стадий I-II по тежест според класификацията на Ring и Messmer. Въпреки това в публикацията на Fishbane и колеги (1996) има съобщение за една реакция, стадий IV (сърдечен арест), и общо петнадесет реакции на свръхчувствителност (7,3%), главно стадий II-III, съобщени при пациентите на ХД (Haddad и съавт., 2009), всичките появяващи се по време на тест дозата.

Установена е по-висока честота на всички нежелани събития на пациент и експозицията в рамките на LMWID групата в сравнение с групата на желязна захароза, но не се наблюдава разлика между желязната захароза и железния глюконат (Ganguli и съавт. 2008) при ХБЗ популацията.

При желязодефицитна анемия е имало три публикации без съобщени анафилактоидни реакции.

В популация с възпалително заболяване на червата, съгласно Khalil и съавт. (2011), при 6% от пациентите с IBD се появяват анафилактоидни реакции (Ring и Messmer степен -II).

Железен (III) изомалтозид 1000

Има само три завършени проучвания, включващи железен (III) изомалтозид 1000, и единадесет, които все още продължават. Всички проучвания са проведени с прилагане на протокол, който не включва тест доза.

Трима пациенти в завършените проучвания са получили нежелани лекарствени реакции от потенциален алергичен характер. Две нежелани лекарствени реакции от анализирани или завършени проучвания са включени в анализа на алергичните реакции според класификацията на Ring и Messmer. В рамките на текущите клинични проучвания са съобщени само две сериозни нежелани реакции. По този начин в изпитванията са открити четири случая на алергични реакции, вероятно свързани с железен (III) изомалтозид 1000, от около 260 пациенти, включени в клинични проучвания по отношение на железен (III) изомалтозид 1000 (проучвания, които оценяват и параметрите за безопасност). В обобщение, има само много ограничени данни за безопасността от клинични проучвания. Следователно въз основа единствено на тези изследвания не могат да се направят заключения за безопасността.

Натриев железен глюконат

Проведени са едно основно и едно поддържащо контролирано проучване при възрастни за оценка на ефикасността и безопасността на натриев железен глюконат като първа линия на лечение на желязодефицитна анемия при пациенти с бъбречна хемодиализа на допълнителен рекомбинантен човешки еритропоетин.

В основното контролирано проучване общо 88 пациенти са получавали натриев железен глюконат. Трима пациенти са получили алергични реакции, водещи до прекратяване на употребата на продукта. Най-честите нежелани лекарствени реакции, получавани от пациентите във всички групи на лечение, са хипотония (48,7%), гадене (31,9%), повръщане (22,1%) и спазми. Трябва да се отбележи, че хипотония, гадене, повръщане и спазми често са симптоми, свързани с хемодиализата. Тридесет и двама от 88 пациенти са получили реакция на мястото на инжектиране.

Предоставена е и публикувана литература. Сред всички представени проучвания се съобщава само една животозастрашаваща реакция (Michael и съавт. 2002). Тази реакция е наблюдавана при пациент с анамнеза за алергия към множество лекарства, включително анафилаксия към железен декстран. Освен това са описани само три случая на пациенти със сериозни нежелани събития, свързани с интравенозно прилаган натриев железен глюконат. Един от тези случаи е анафилактоидна реакция, а другият е вероятна сериозна алергична реакция. Интересно е да се отбележи, че тези пациенти са имали съответно алергия към пеницилин и латекс. CHMP обсъди възможността пациентите с алергии (особено тип 1-алергии) да са изложени на повишен риск от сериозни алергични реакции към интравенозно желязо.

Данните, предоставени относно безопасността по време на бременност и нарушения в чревната абсорбция, са много ограничени. Едно проучване показва, че бавното прилагане на натриев железен глюконат води до по-малко алергични реакции, отколкото ако това е направено за по-кратък период от време.

Желязна карбоксималтоза

Общо 13 134 пациенти са участвали в 29 спонсорирани от ПРУ фаза 1 до 3 проучвания в различни терапевтични области (нефрология, гинекология, гастроентерология, неврология, кардиология и желязодефицитна анемия), от които 6608 са получили желязна карбоксималтоза и са сравнени с пациентите, които получават други парентерални продукти, съдържащи желязо.

За всички проучвания са съобщени общо 36 събития на свръхчувствителност, настъпили при 35 пациенти.

ПРУ съобщава, че 25 събития са свързани с желязна карбоксималтоза (20 от степен I, 2 от степен II, 2 от степен III и 1 от степен IV), две събития вероятно са свързани с желязна карбоксималтоза (1 от степен II и 1 от степен IV), 9 събития не са свързани с желязна карбоксималтоза (6 от степен I, 1 от степен II и 2 от степен III). Всички пациенти са се възстановили от събитието на свръхчувствителност. За един пациент събитието на свръхчувствителност настъпва след първата и втората инжекция. При събития на свръхчувствителност не е наблюдавана връзка доза-отговор или връзка с начина на приложение (неразреден разтвор като болусна инжекция спрямо инфузия на разреден разтвор).

Желязна захароза

Подадени са двадесет и две клинични проучвания. Над 8000 пациенти участват/са лекувани във всички рамена на тези клинични изпитвания, от които почти половината (N = 4048) получават желязна захароза като изследван продукт или като сравнително лечение (контрола). Други контролни пациенти са групирани при пациентите, получаващи други IV препарати, съдържащи желязо (N = 3 364), перорално желязо (N = 887), плацебо (N = 256) или стандартната медицинска грижа [(СМГ), N = 159]. Някои проучвания са проведени само с желязна захароза, други включват плацебо рамо или рамо със стандартна медицинска грижа, а някои проучвания имат друго активно вещество като лекарство за сравнение.

Според съобщенията на класификацията на Ring и Messmer двадесет пациенти са се възстановили без последствия, а в момента на последното проследяване има един текущ случай (степен I, 1 пациент). Според алгоритъма на Ring и Messmer 15 несериозни случая са кодирани или като случаи степен I, или като степен II. Шестте сериозни случая са съобщени като 1 случай степен I, 2 случая степен III и 3 случая степен IV. Честотата на събития, свързани със свръхчувствителност, съобщени с желязна захароза в анализираниите клинични изпитвания (0,27%), е значително по-малка в сравнение с риска от случаи на свръхчувствителност за съответните фонові популации (1,2-16,8%).

Постмаркетингов опит

За всички комплекси основните данни за безопасност, използвани в оценката и заключенията на CHMP, са данни след пускането на пазара.

Комплекс желязо (III)-хидроксид декстран

От момента на разрешаването до 29 февруари 2012 г. са получени съобщения за общо 587 случая, даващи честота на съобщаване на нежелани лекарствени реакции от 0,003% (което съответства на 1093 съобщения за отделни случаи за 100 000 пациентодини). По-голямата част от случаите са съобщени като сериозни (366/587, 62%).

Съобщени са общо 168 случая с първично събитие в рамките на нарушения на имунната система (28,6%), според класификацията на MedDRA по системно-органни класове (СОК), включително 147 сериозни. Всички случаи по тези СОК са класифицирани според класификацията на Ring и Messmer.

По-голямата част от случаите са класифицирани като степен III (53%), следвани от степен II (32%). За съобщения, класифицирани като степен III, най-често съобщаваният термин е „анафилактичен шок“ и изходът от тези случаи е възстановяване, отсъствие на възстановяване (само 1 случай) или неизвестен изход (8 случая). Шест случая (4%) са класифицирани като степен IV (2 съобщени анафилактични шока, водещи до фатален изход, и 4 анафилактични шока,

водещи до спиране на сърдечната дейност (при всички пациенти е настъпило пълно възстановяване).

За някои случаи (108 от 168) е съобщено времето до началото на реакцията. В около 90% от случаите, в които е съобщено времето до начало на реакцията, реакцията настъпва в рамките на първите 10 минути от приложението, а в около една трета от случаите реакцията е настъпила по време на тест дозата. Само в един случай началото е отчетено като късно настъпващо събитие (начало след един ден). Антиалергично лечение е съобщено за 94/168 случая.

Всички сериозни случаи, съобщени с първично събитие, различно от нарушенията на имунната система, са прегледани в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ) степен III-V, с цел да не се наблюдават никакви потенциални сериозни алергични реакции (N = 219 нови случая).

Когато се класифицират всички случаи, които не са съобщени като имунни реакции, според СТСАЕ приблизително 20% са класифицирани като степен III. Повечето случаи не могат да бъдат оценени като потенциални сериозни алергични реакции.

Шест случая са класифицирани като степен V и всичките водят до фатален изход поради спиране на сърдечната дейност, хипотония или циркулаторна недостатъчност.

Железен(III) изомалтозид 1000

Считано от 29 февруари 2012 г., са получени общо 26 съобщения за отделни случаи на свръхчувствителност, даващи честота на съобщаване на нежелани лекарствени реакции от 0,02%.

По-голямата част от случаите са съобщени като тежки, а пет случая са съобщени с първично събитие в рамките на нарушенията на имунната система. От тях едно е съобщено като несериозно, а четири – като сериозни.

Според класификацията на Ring и Messmer три случая са класифицирани като степен II анафилактоидни реакции и един случай като степен III. В два случая не са съобщени симптоми и дали е предоставено лечение на реакцията, нито дали времето до началото на реакцията е различно от деня на съобщаване на събитието, което затруднява класифицирането на тези събития. Всичките петима пациенти са постигнали пълно възстановяване.

В заключение, съобщени са общо 26 спонтанни съобщения с железен (III) изомалтозид 1000. От тях 17 се считат за сериозни, пет от които в рамките на нарушението на имунната система, както е посочено по-горе. От тях 3 са класифицирани като анафилактоидни реакции. Две от тези 3 анафилактоидни реакции настъпват при пациенти с болест на Крон.

Железен глюконат (натриев железен глюконат)

Извършени са следните анализи на спонтанно или целенасочено подбрани случаи, потвърдени или непотвърдени от медицинска гледна точка, регистрирани до 15 декември 2011 г. Взети са под внимание само случаите, при които натриев железен глюконат е прилаган парентерално. Регистрирани са общо 1649 случая, включително 546 тежки и 1103 леки, съответстващи на 6179 нежелани лекарствени реакции.

Що се отнася до алергичните реакции, установени са общо 846 случая/1524 нежелани лекарствени реакции/нежелани събития, от които приблизително половината са сериозни, а останалите – несериозни.

Натриев железен глюконат е основно предписван за лечение на желязодефицитна анемия и по-рядко за лечение на анемия по време на бременност.

Сред 20 пациенти, при които е наблюдавана реакция от стадий IV, шестима (6) са починали. От тези 6 пациенти, петима са починали от неалергична реакция няколко дни след последната инжекция (напр. усложнения на ампутация, септичен шок, усложнения на бронхопулмонални заболявания, рабдомиолиза и белодробна емболия). Един пациент с предишни алергии и тежки NOS усложнения след приложение на декстран получава предозиране на натриев железен глюконат и умира от остър миокарден инфаркт в деня на инфузията на натриев железен глюконат.

Между 20-те пациенти, които са получили анафилактична реакция степен IV, 35% (7/20) от пациентите имат анамнеза за реакции на свръхчувствителност. Това подкрепя заключението, че при пациентите с известни алергии и с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит) рискът от реакции на свръхчувствителност се повишава.

В около една трета от всички случаи (223/846) пациентите са се възстановили след спирането на лекарството. В 3% от случаите, в които натриев железен глюконат е приложен повторно, пациентите са изпитали един и същ тип нежелана лекарствена реакция, главно алергични реакции без влошаване на симптомите. Само един пациент е получил влошаване на симптомите при повторното въвеждане на натриев железен глюконат: незначителна кожна реакция на мястото на инжектиране след това хипотония, синкоп, гадене и повръщане при второто приложение. Всички тези пациенти са се възстановили след изчистване на организма от продукта.

Бременните жени са засегнати от случаите на реакции на свръхчувствителност. При деветнадесет бременни жени е наблюдавана най-малко по една анафилактична реакция. Тези 19 пациентки са се възстановили при изчистване на натриевия железен глюконат със или без корекционно лечение. Повечето са получили само една инфузия. В около 80% от случаите изходът от бременността е неизвестен. Поради много ограничената експозиция на натриев железен глюконат *в утробата* рискът за новородените от развитие на някаква аномалия изглежда малко вероятен.

Сред 846 случая с алергична реакция, 55 пациенти (6,5%) са получили тест доза на натриев железен глюконат преди първата интравенозна инфузия. Тест дозата, изглежда, не предотвратява появата на сериозни реакции. Освен това тест дозата може да даде на предписващия заблуждаващо чувство на увереност, че е малко вероятно да настъпи алергична реакция.

Желязна карбоксималтоза

До 31 декември 2011 г. са установени общо 236 случая, свързани със свръхчувствителност, за обща експозиция от 393 160 пациентогодини. Това съответства на коефициент на честота на събития на свръхчувствителност от 0,060%, който е по-нисък от коефициента на честота, установен в клиничните изпитвания.

Анализ на тежестта на случаите на свръхчувствителност след пускането на пазара показва 33 случая от 178-те сериозни случая, изискващи хоспитализация, 31 случая от 178-те сериозни случая с животозастрашаващо естество, от които 6 пациенти с анамнеза за алергия. Съобщава се и за фатален случай.

По-голямата част от нежеланите събития, свързани със свръхчувствителност (26,1%), настъпват между 5 до 30 минути след лечение с желязна карбоксималтоза, плътно следвана от НС, свързани със свръхчувствителност, настъпили по време на инфузия/инжектиране (15,9%).

Не личи да има последователен модел, предсказуема доза или скорост на инфузия, свързани с възможността тези събития да настъпят, и е важно да се отбележи, че по-големите индивидуални дози не изглежда да са свързани с повишена честота или тежест на събитията.

В заключение, постмаркетинговите данни са в съответствие с познатия профил на безопасност на желязна карбоксималтоза. Съобщени са общо 236 случая на реакции на свръхчувствителност (главно степен I и II). Съобщени са общо 34 случая степен III (14,4%) и 2 степен IV (0,8%). Всички пациенти са се възстановили. Съобщава се и за фатален случай.

Желязна захароза

Установени са общо 317 случая на свръхчувствителност от базата данни на ПРУ, които са настъпили при 13 824 369 пациентогодини (крайна дата 31 декември 2011 г.). По-голямата част от пациентите са жени.

В 8 от общо 51 животозастрашаващи случая (15,7%; 8/51 случая, един е оценен като степен IV), пациентът е с анамнеза за алергия. Предразположеност към алергия или известна астма може да доведе до по-тежка реакция.

Дозата непосредствено преди събитията както в базата данни от клинични изпитвания, така и в базата данни за безопасността след пускане на пазара варира в широки граници. Липсва последователен модел или предсказуема доза и по-големите индивидуални дози не изглежда да са свързани с повишена честота и тежест на събитията.

Липсва последователен модел, предсказуема доза или връзка с приложението по отношение появата на тези събития и е важно да се отбележи, че по-големите индивидуални дози не изглежда да са свързани с по-голяма честота или тежест на събитията.

По-голямата част от събитията, свързани със свръхчувствителност (15,1%), се наблюдава в периода между 1 и 24 часа след лечение с желязна захароза, плътно следвани от събития, свързани със свръхчувствителност, които се появяват между 5 и 30 минути (13,9%).

В заключение, по отношение на постмаркетинговите данни са съобщени 317 случая на свръхчувствителност (коефициент на честота 0,0022%). Когато изходът е известен, повечето пациенти са се възстановили без последствия (94,8%). Според ПРУ от съобщените 9 фатални случая на реакции на свръхчувствителност, шест (1,9%, 6/317) се считат за свързани.

Тест доза

Някои от оценените парентерални продукти, съдържащи желязо, имат препоръка за тест доза, която да се приложи преди окончателното приложение. Тъй като постмаркетинговите данни показват, че успешната тест доза може да даде заблуждаваща увереност на специалистите, предприемащи прилагането на продукта, тест доза не трябва да се прилага. Вместо това трябва да се внимава при всяко приложение на желязо, дори в случаите на многократно приложение. В заключение, СНМР препоръчва да не се прилага тест доза за който и да било от продуктите, съдържащи желязо, за интравенозно приложение.

Мерки за свеждане на риска до минимум и други дейности за проследяване на лекарствената безопасност

Като част от мерките за свеждане на риска до минимум СНМР счита за необходимо да се гарантира, че цялата необходима информация за безопасната употреба на тези продукти се прилага за разрешените продукти, а текстът на всички точки относно риска от реакции на свръхчувствителност, включително точките за бременност, е съответно съгласуван.

СНМР одобри пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да се съобщят резултатите от настоящото преразглеждане и да се съобщи на медицинските специалисти актуализираният начин на приложение на тези продукти в обстановка, където са налични обучен

персонал и апарати за реанимация, както и да се подчертае рискът от реакциите на свръхчувствителност.

В допълнение CHMP изиска ПРУ да представят годишни кумулативни прегледи на съобщенията за случаи на свръхчувствителност, всички фатални случаи и всички случаи на бременност, заедно с годишни данни за употребата. Тази препоръка е съобщена и от PRAC по време на консултацията по искане на CHMP.

CHMP се съгласи също с необходимостта от актуализиран план за управление на риска, който да бъде представен за продуктите, за които вече има план за управление на риска; за лекарствените продукти, за които няма план на ЕС за свеждане на риска до минимум, CHMP изиска ПРУ да представят такъв.

Освен това PRAC изисква протоколът на проучването за безопасност след пускането на пазара (PASS) да бъде подаден в рамките на представянето на плана за управление на риска, за да се характеризират по-добре опасенията по отношение на безопасността за реакциите на свръхчувствителност. Тази препоръка е съобщена и от PRAC по време на консултациите по искане на CHMP.

Накрая, CHMP изиска в рамките на плана за управление на риска да бъдат представени образователни материали за предписващите лекари и за пациентите, в които се посочват рисковете и предупрежденията за реакции на свръхчувствителност (напр. чрез контролен списък, който да се прилага на национално ниво).

Общо заключение

Комитетът разгледа всички налични данни от предклинични и клинични проучвания, публикуваната литература, постмаркетинговия опит относно безопасността на лекарствените продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение по отношение на реакциите на свръхчувствителност.

Тъй като заключенията от тази оценка са главно от постмаркетинговите данни, не може да бъде определено разграничаване между тези желязни комплекси по отношение на реакциите на свръхчувствителност. Затова заключенията на CHMP са приложими за всички желязни комплекси, оценени в това сезиране.

CHMP заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение е положително, тъй като ползите продължават да превишават рисковете при лечение на желязодефицит, когато пероралният път е недостатъчен или се понася лошо. Освен това CHMP постигна съгласие относно други промени в информацията за продукта, допълнителни дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерки за свеждане на риска до минимум за справяне с риска от събития на свръхчувствителност за всички пациенти, включително приложение по време на бременност. По-специално за бременността, тъй като пероралният прием на желязо може да се понася добре през първия триместър на бременността, CHMP препоръча интравенозните желязни комплекси да не се дават на бременни жени в ранните етапи на бременността. В по-късните етапи на бременността интравенозните желязни препарати могат да се прилагат, но след внимателна преценка на рисковете за майката и плода. При пациенти с известни алергии и с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит) рискът може да се повиши при употреба на тези продукти, тъй като съществува вероятност заболяването да се влоши, освен ако не се смята, че за тези пациенти ползата превишава рисковете. Всички приложения на тези желязни комплекси трябва да се дават в присъствие на персонал, който е в състояние да разпознае и лекува реакции на свръхчувствителност, и при наличие на апарати за реанимация. Препоръчва се внимателно

наблюдение за признаци на свръхчувствителност по време и най-малко 30 минути след всяко прилагане на интравенозен продукт, съдържащ желязо.

CHMP заключи, че информацията за тест дозата не е подходяща, тъй като може да даде фалшиво успокоение на медицинските специалисти.

CHMP одобри пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да се съобщят резултатите от настоящото преразглеждане.

CHMP постигна също съгласие, че ПРУ трябва да подават годишни кумулативни прегледи на съобщения на случаи на свръхчувствителност, всички фатални случаи и всички случаи на бременност, заедно с използването на данни, като се използва една и съща точка за блокиране на данните, същото определение за експозиция, същото определение за събитие и класификацията на тежестта според класификация на Ring и Messmer. ПРУ трябва да изменят и своя план за управление на риска, да предоставят протокол на PASS в рамките на представянето на плана за управление на риска, за да се характеризират опасенията за безопасността по отношение на реакциите на свръхчувствителност, както и да предоставят образователни материали за предписващите лекари и пациентите. Последните трябва да бъдат включени в плана за управление на риска, като се подчертаят рисковете и предупрежденията на реакции на свръхчувствителност.

Съотношение полза/риск

Комитетът заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение при желязодефицитни състояния, когато пероралният прием на желязо не е достатъчен или не се понася, остава положително при нормални условия на употреба, при спазване на ограниченията, предупрежденията, промените в информацията за продукта, договорените допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерки за свеждане на риска до минимум.

Основания за промяна на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение.
- Комитетът разглежда всички налични данни от предклинични и клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, постмаркетинговия опит относно безопасността на лекарствените продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение по отношение на реакциите на свръхчувствителност.
- Комитетът счита, че ползите от лекарствените продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение продължават да превишават рисковете за лечение на желязодефицитни състояния, когато пероралният път е недостатъчен или се понася лошо.
- Комитетът освен това подчерта, че интравенозни продукти, съдържащи желязо, следва да се прилагат само когато е на разположение персонал, обучен за оценка и лечение на анафилактични/анафилактоидни реакции, както и апарати за реанимация. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на свръхчувствителност по време и най-малко 30 минути след всяко прилагане на интравенозен продукт, съдържащ желязо.

- Комитетът счита, че рискът от свръхчувствителност е по-голям при пациенти с известни алергии (включително лекарствени алергии) и при пациенти с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит), както и при пациенти с анамнеза за тежка астма, екзема или друга атопична алергия. При тези пациенти интравенозни желязни продукти трябва да се използват само ако е ясно преценено, че ползата превишава потенциалния риск.
- Комитетът счита, че с оглед на наличните към момента данни за безопасност, за да се поддържа благоприятно съотношение полза/риск, тези лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение трябва да бъдат противопоказани при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на тези продукти, както и при пациенти, които са получили алергични реакции към други парентерални продукти, съдържащи желязо. В допълнение, CHMP подчерта, че тези продукти не трябва да се дават на бременни жени в първия триместър на бременността; лечението трябва да бъде ограничено до втория или третия триместър, ако е ясно преценено, че ползата превишава потенциалните рискове както за майката, така и за плода.
- Комитетът заключи, че са необходими допълнителни мерки за намаляване на риска, например информация за пациентите и медицинските специалисти. Кумулативно годишно отчитане на реакциите на свръхчувствителност трябва да бъде предприето от всички ПРУ на тези продукти. Освен това CHMP поиска провеждането на PASS за допълнителна оценка във връзка с опасенията за безопасността на реакциите на свръхчувствителност, както и подходящи образователни материали, които да бъдат разработени за пациентите и предписващите лекари.

В резултат, Комитетът заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи желязо, за интравенозно приложение при желязодефицитни състояния, когато пероралният прием на желязо не е достатъчен или не се понася, остава положително при нормални условия на употреба, при спазване на ограниченията, предупрежденията, промените в информацията за продукта, договорените допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерките за свеждане на риска до минимум.