

II lisa

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubade
tingimuste muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Intravenoosset rauda sisaldavate ravimite teaduslike järelduste üldkokkuvõte (vt I lisa)

2011. aastal tundis Prantsusmaa Raviamet (ANSM) muret ülitundlikkusreaktsioonide riski suhtes, mis kaasnes intravenoosset rauda sisaldavate ravimitega, mis olid näidustatud rauapuuduse korral juhtudel, kui suukaudsest manustamisest ei piisa või kui selline moodus on raskesti talutav, eriti kroonilise neeruhaigusega patsientidel (hemodialüüs), kuid ka operatsioonieelsetes ja -järgsetes olukordades ning soolestiku imendumishäirete puhul. Risk oli eriti suur väikese molekulmassiga rauddekstraani sisaldavate ravimite korral, eriti rasedate puhul, kellel oli diagnoositud emaka hüpertoonia.

Eespool toodut silmas pidades palus Prantsusmaa 7. detsembril 2011 inimravimite komiteel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel hinnata eespool mainitud huvipunkte, kus käsitleti intravenoosset rauda sisaldavate ravimitega seonduvat ülitundlikkust ja selle mõju kasulikkuse ja riski tasakaalule, ning avaldada arvamust ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalike meetmete ning selle kohta, kas kõnealuste ravimite müügiluba tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Protsessis kasutatavad rauakompleksid on raudglükonaat (naatrium-raudglükonaat), raudsahharoos, rauddekstraan, raudkarboksümaltoos, ja raud(III)-isomaltosiid 1000.

Ülitundlikkuse (allergiliste reaktsioonide) all mõeldakse normaalses immuunsüsteemis tekkivaid soovimatuid reaktsioone (sh allergiaid ja autoimmuunsust). Sellised reaktsioonid võivad olla tervistkahjustavad, ebameeldivad või harvem fataalsed. Üks võimalus ülitundlikkusreaktsioonide klassifitseerimiseks on Ringi ja Messmeri¹ definitsiooni kasutamine. Selle definitsiooni kohaselt täheldatakse I astme korral nahasümptomeid ja/või väikest palavikureaktsiooni; II astme korral täheldatakse möödetaavaid, kuid mitte eluohtlikke sümptomeid, kardiovaskulaarset reaktsiooni (tahhükardiat, hüpotensiooni), gastrointestinaalseid (iiveldus) ja respiratoorseid häireid; III astme sümptomid on šokk, silelihaste (bronhide, emaka) eluohtlikud spasmid; ning IV astme sümptomid on südameseiskus ja/või hingamisseiskus.

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjatel esitada Ringi ja Messmeri definitsioonil põhineva allergiliste reaktsioonide üksikasjaliku riskianalüüsi.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, mis pärinesid intravenoosset rauda sisaldavate ravimite ülitundlikkusreaktsioonidega seonduvatest prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest, avaldatud kirjandusest ning turustamisjärgsest kogemusest.

Prekliinilised uuringud

Väikse molekulmassiga rauddekstraanide ja raud-(III)isomaltosiid 1000 mõju on uuritud vähestes prekliinilistes uuringutes ning müügiloa hoidjate esitatud andmetes viidati vaid vastavatele immunogeensuse ohutustulemustele. Naatrium-raudglükonaadi kompleksi registreerimise toetamiseks esitati ülevaade 1970. aastatel alustatud ja 1996. aastal lõpetatud raudglükonaadi (naatrium-raudglükonaat) mõjusid uurivast toksikoloogiaprogrammist. Raud-karboksümaltoosi ja raudsahharoosiga tehtud loomkatsetes merisigadega, kellele oli manustatud rauddekstraani antikehasid sisaldavat immuunseerumit, täheldati pärast dekstraani manustamist selget nahareaktsiooni (positiivne kontroll). Pärast raud-karboksümaltoosi või raudsahharoosi manustamist nahareaktsioone ei täheldatud. Lisaks katsetati pöördradiaalse immunodifusiooni analüüsimeetodi abil mitmete turustatavate intravenoossete rauavalmististe *in vitro* reaktsioonivõimet antidekstraani antikehade suhtes.

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

Kirjanduses on dokumenteeritud mitmesuguste rauakomplekside tsütotoksilisus. Tsütotoksilisust vahendatakse hapniku reaktiivsete vormide tekkimisel. Kuigi tsütotoksilisus on iseloomulik mitmesugustele rauakompleksidele, on mõju seotud siiski kompleksi stabiilsuse ja seetõttu kattematerjalis kasutatava süsivesikuga. Et olemasolevate prekliiniliste andmete läbivaatamine ei andnud immunogeensuse küsimusele selget vastust, ei saa olemasolevate prekliiniliste andmete põhjal kindlaid järeldusi teha; inimravimite komitee järeldused tehti kliiniliste ja ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal.

Kliiniline ohutus

Kliinilised uuringud

Raud(III)-hüdroksiiddekstraani kompleks

Müügiloa hoidja viis väikese molekulmassiga raud(III)-hüdroksiiddekstraani kompleksiga läbi ainult kaks uuringut.

Süsteematiselt vaadati läbi asjakohane avaldatud kirjandus ning lisati randomiseeritud kliiniline uuring ja muud uuringuviisid (sh kontrollimata retrospektiivsed uuringud ja perspektiivuuringud), kui neis käsitleti ravimi kõrvaltoimeid, mida seostatakse väikse molekulmassiga rauddekstraani kompleksiga.

Kokku tuvastati 33 väikse molekulmassiga rauddekstraani ohutust kajastavat väljaannet. Enamikus neist vaadeldi kroonilise neeruhaigusega patsiente ja kroonilise hemodialüüsiga patsientide ravi. Teised patsientide rühmad hõlmasid kodusel täielikul parenteraalsel toitmisel patsiente; patsiente, kes ei talu raua suukaudset manustamist või kellele selline ravi ei mõju; põletikulise soolehaigusega lapsi, vähiga patsiente ja rasedaid. Kasutati erinevaid režiime, alustades hemodialüüsi 100 mg säilitusannustega ja lõpetades suurte kiirendatud kumulatiivse annuse infusioonidega. Suurem osa uuringuid olid retrospektiivsed.

Suurem osa enamikus väljaannetes vaadeldud väikse molekulmassiga rauddekstraaniga seonduvatest anafülaktoidsetest reaktsioonidest kuulusid Ringi ja Messmeri klassifikatsiooni I–II astme reaktsioonide hulka. Siiski teatasid Fishbane ja kolleegid (1996) ühest IV astme juhtumist (südameseiskus) ning kokku teatati viieteistkümnest ülitundlikkuse juhtumist, mis olid peamiselt II–III astme reaktsioonid ja moodustasid 7,3% kõigist juhtumitest (Haddad *et al*, 2009) ning mis kõik esinesid hemodialüüsi populatsioonis katseannuse juures.

Raudsahharoosi patsientide rühmaga võrreldes tuvastati väikse molekulmassiga rauddekstraani patsientide rühma puhul suurem kõrvalnähtude üldarv patsiendi ja ekspositsiooni kohta, kuid kroonilise neeruhaigusega patsientide populatsioonis ei täheldatud raudsahharoosi ja raudglükonaadi vahel mingit erinevust (Ganguli *et al*, 2008).

Rauavaegusaneemiat kajastanud kolmes väljaandes ei mainitud ühtegi anafülaktoidset reaktsiooni.

Põletikulise soolehaigusega patsientide populatsioonis esines Ringi ja Messmeri I–II astme anafülaktoidseid reaktsioone 6% patsientidest (Khalil *et al*, 2011).

Raud(III)isomaltosiid 1000

Figure: 1. Raud(III)isomaltosiid 1000 edukalt lõpetatud uuringuid on vaid kolm ning hetkel on veel pooleli üksteist uuringut. Kõigi uuringute puhul järgiti uuringuplaani, mis ei kirjeldanud katseannust.

Figure: 2. Edukalt lõpetatud uuringutes osalenud kolmel patsiendil esines ravimi kõrvaltoimeid (potentsiaalselt allergilist laadi). Kahte ravimi kõrvaltoime juhtumit käsitleti ka analüüsitud või edukalt lõpetatud uuringute allergiliste reaktsioonide analüüsis, milles lähtuti Ringi ja Messmeri klassifikatsioonist. Poolleliolevate kliiniliste uuringute raames on teatatud ainult kahest raskest kõrvaltoimest. Seega on uuringute käigus leitud neli allergilise reaktsiooni juhtumit, mis võivad raud(III)-isomaltosiid 1000-ga seotud olla. Kokku osales raud(III)-isomaltosiid 1000 kliinilistes uuringutes (kus hinnati ka ohutusnäitajaid) umbkaudu 260 patsienti. Kokkuvõtvalt võib öelda, et kliinilistest uuringutest on hetkel saadud väga vähe ohustusteavet. Seetõttu ei saa nende uuringute põhjal veel ohutust käsitlevaid järeldusi teha.

Naatrium-raudglükonaat

Ühe täiskasvanuid hõlmanud kontrollitud põhiuuringu ja ühe kontrollitud tugi-uuringu raames hinnati naatrium-raudglükonaadi kui rauavaegusaneemia esmaravimi efektiivsust ja ohutust renaalsete hemodialüüsi patsientidel, kellele manustati täiendavalt rekombinantset inimerütropoetiini.

Kontrollitud põhiuuringus manustati naatrium-raudglükonaati kokku 88 patsiendile. Kolmel patsiendil esines allergilisi reaktsioone ning nad lõpetasid ravimi kasutamise. Kõigi ravirühmade lõikes enim esinenud kõrvalnähtudeks olid hüpotensioon (48,7%), iiveldus (31,9%), oksendamine (22,1%) ja krambid. Siiski ei tohi unustada, et hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja krambid on tihti ka hemodialüüsiga seostatavad sümptomid. 32 patsiendil 88-st esines süstekoha reaktsioon.

Esitati ka avaldatud kirjandus. Esitatud uuringute raames anti teada vaid ühest eluohtlikust reaktsioonist (Michael *et al*, 2002). See reaktsioon tekkis patsiendil, kellel oli varemgi esinenud mitmeid ravimiallergiaid (sh rauddekstraanist tingitud anafülaksia). Teatati vaid kolmest patsiendist, kellel esines intravenoosse naatrium-raudglükonaadiga seonduvaid raskeid kõrvalnähte. Ühel juhul oli tegu anafülaktoidse reaktsiooni ning teisel juhul tõenäoliselt raske allergilise reaktsiooniga. Vajalik on mainida, et antud patsientidest ühel oli penitsilliini- ja teisel lateksiallergia. Inimravimite komitee kaalus võimalust, et (eriti I tüübi) allergiatega patsientidel võib esineda suurenenud risk intravenoosse raua raskete allergiliste reaktsioonide tekkeks.

Ohutu kasutamise kohta raseduse ja soolestiku imendumishäirete korral on väga vähe andmeid. Ühest uuringust selgus, et naatrium-raudglükonaadi aeglase manustamisega kaasnes vähem allergilisi reaktsioone kui siis, kui seda tehti lühema aja jooksul.

Raud-karboksümaltoos

Müügiloa hoidja poolt sponsoreeritud 29-s I–III faasi uuringus, kus uuriti erinevaid ravivaldkondi (nefroloogia, günekoloogia, gastroenteroloogia, neuroloogia, kardioloogia ja rauavaegusaneemia) osales kokku 13 134 patsienti, kellest 6608 on saanud raud-karboksümaltoosi ja keda võrreldi teisi parenteraalseid rauaannuseid saavate patsientidega.

Kõigi uuringute lõikes teatati 36 ülitundlikkuse kõrvalnähtu, mis esinesid kokku 35 patsiendil.

Müügiloa hoidja andmetel olid raud-karboksümaltoosiga seotud 25 kõrvalnähtu (20 I astme kõrvalnähtu, 2 II astme kõrvalnähtu, 2 III astme kõrvalnähtu ja 1 IV astme kõrvalnäht), 2 kõrvalnähtu polnud raud-karboksümaltoosiga tõenäoliselt seotud (1 II astme kõrvalnäht ja 1 IV astme kõrvalnäht) ning 9 kõrvalnähtu ei olnud raud-karboksümaltoosiga seotud (6 I astme kõrvalnähtu, 1 II astme kõrvalnäht ja 2 III astme kõrvalnähtu). Kõik patsiendid taastusid ülitundlikkuse kõrvalnähtu. Ühel patsiendil kordus ülitundlikkuse kõrvalnäht pärast esimest ja teist süsti. Ülitundlikkuse kõrvalnähtu korral ei täheldatud mingit reaktsiooni annusele ega seost manustamisviisiga (lahjendamata boolusinjektsiooni ja lahjendatud infusiooni võrdlus).

Raudsahharoos

Esitati 22 kliinilist uuringut. Nende kliiniliste uuringute kõigis harudes osales/raviti enam kui 8000 patsienti, kellest peaaegu pooltele (N = 4048) manustati raudsahharoosi kas uuringuravimina või võrdlusravi raames. Teised kontrollpatsiendid jaotati rühmadesse selle järgi, kas nad said muid i.v. rauavalmistisi (N = 3364), suukaudselt manustatavat rauda (N = 887), platseebot (N = 256) või tavalist ravi [(SMC), N = 159]. Ühtedes uuringutes vaadeldi vaid raudsahharoosi, teised hõlmasid platseebot või standardse meditsiiniabi haru ja kolmandates uuringutes kasutati võrdlusravimina mõnda muud toimeainet.

Vastavalt Ringi ja Messmeri klassifikatsiooni aruannetele taastusid 20 patsienti ilma jääknähtudeta ning ühte juhtumit (I aste, 1 patsient) viimase järelkontrolli ajal alles uuriti. Vastavalt Ringi ja Messmeri algoritmile liigitati kõik 15 kergemat juhtumit kas I või II astme alla. 6 rasket juhtumit liigitati järgmiselt: üks I astme, kaks III astme ja kolm IV astme juhtumit. Analüüsitud kliiniliste uuringute raames raudsahharoosi ülitundlikkusega seonduvate kõrvaltoimete arv oli märkimisväärselt väiksem kui ülitundlikkuse esinemise risk vastavates taustpopulatsioonides (1,2–16,8%).

Turustamisjärgne kogemus

Peamised ohutusandmed, millest inimravimite komitee hindamisel ja järelduste tegemisel lähtus, olid kõigi komplekside turustamisjärgsed andmed.

Raud(III)-hüdrosiiddekstraani kompleks

Müügiloa väljastamisest alates kuni 29. veebruarini 2012 on esitatud kokku 587 juhtumiaruannet, mis annab ravimi kõrvaltoimetest teatamise määraks 0,003% (ehk 1093 juhtumiaruannet 100 000 patsiendipäeva kohta). Suurem osa teatatud juhtumitest olid rasked (366/587; 62%).

Kokku teatati 168-st immuunsüsteemi häirete juhtumist (28,6%), mille põhiline kõrvalnäht kuulus organsüsteemi klassi (SOC), sh teatati 147 raskest juhtumist. Kõik selle organsüsteemi klassi raames vaadeldud juhtumid liigitati Ringi ja Messmeri klassifikatsiooni alusel.

Enamik juhtumitest klassifitseeriti III astme (53%) ja II astme (32%) juhtumitena. III astme juhtumeid käsitlevate aruannetes oli levinuimaks sümptomiks „anafülaktiline šokk“ ning antud juhtumid lõppesid kas taastumise, mittetaastumise (ainult 1 juhul) või teadmata lõpptulemusega (8 juhul). Kuus juhtumit (4%) klassifitseeriti IV astme juhtumitena: 2 anafülaktilise šoki juhtumit, mis lõppesid surmaga, ning 4 anafülaktilise šoki juhtumit, mis lõppesid südameseiskusega (kõik 4 patsienti taastusid täielikult).

Osadel juhtudel (108 juhul 168-st) on teada ka reaktsioonivastuse aeg. Umbes 90% nendest juhtudest, mille reaktsioonivastuse aeg oli teada, ilmnas reaktsioon esimene 10 minuti jooksul pärast ravimi manustamist, ning umbes kolmandikul juhtudest ilmnas see katseannuse ajal. Hilist reaktsiooni täheldati vaid ühel juhul (reaktsioon tekkis päev hiljem). Allergiavastasest ravist teatati 94 juhul 168-st.

Kõik teatatud rasked juhtumid, mille peamine kõrvalnäht ei seostunud immuunsüsteemi häiretega, on läbi vaadatud vastavalt kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (CTCAE) III–V astmele, et vältida raskekujuliste potentsiaalsete allergiliste reaktsioonide ülevaatamist (N = 219 lisajuhtumit).

Kõigi nende juhtumite klassifitseerimisel, millest ei teatatud kui immuunreaktsioonidest, liigitati CTCAE kohaselt umbes 20% III astme juhtumite alla. Enamikku juhtumitest ei saanud hinnata potentsiaalselt raskete allergiliste reaktsioonidena.

Kuus juhtumit klassifitseeriti V astme juhtumitena, mis lõppesid kõik kas südameseiskusest, hüpotensioonist või vereringe puudulikkusest tingitud surmaga.

Raud(III)isomaltosiid 1000

Alates 29. veebruarist 2012 on esitatud kokku 26 ülitundlikkust käsitlevat aruannet, mis annab ravimi kõrvaltoimetest teatamise määraks 0,02%.

Suurem osa teatatud juhtumitest olid rasked ning viie teatatud juhtumi peamine kõrvalnäht seondus immuunsüsteemi häiretega. Üks antud juhtumitest oli kerge ning neli olid rasked.

Ringi ja Messmeri klassifikatsiooni alusel klassifitseeriti kolm juhtumit II astme anafülaktoidsete reaktsioonidena ning üks juhtum III astme reaktsioonina. Kahel juhul ei teatatud mingitest sümptomitest ning ei antud teada, kas reaktsiooni raviti; lisaks teatati vaid kõrvalnähu ilmlemise päeval toimunud reaktsioonivastusest, mistõttu osutus nende kõrvalnähtude klassifitseerimine keerukaks. Kõik viis patsienti taastusid täielikult.

Kokku esitati raud(III)-isomaltosiid 1000 kohta 26 spontaanset aruannet. Neist 17 peeti raskeks ning neist viis liigitati immuunsüsteemi häirete alla, nagu eespool mainitud. Neist 3 klassifitseeriti anafülaktoidsete reaktsioonidena. Kaks eespool mainitud 3-st anafülaktoidsest reaktsioonist ilmnemiseid Crohni tõvega patsientidel.

Raudglükonaat (naatrium-raudglükonaat)

Järgmiste analüüside raames vaadeldi spontaanseid või valitud juhtumeid, mis olid meditsiiniliselt kinnitatud või mitte ning mida oli jälgitud 15. detsembrini 2011. Arvesse võeti vaid neid juhtumeid, kus naatrium-raudglükonaati manustati parenteraalselt. Kokku vaadeldi 1649 juhtumit (sh 546 rasket ja 1103 kerget), mille raames esines 6179 ravimi kõrvaltoime juhtu.

Figure: 3. Allergilisi reaktsioone esines 846 juhtumi puhul: tuvastati 1524 ravimi kõrvaltoime/kõrvalnähu juhtu, millest umbes pooled olid rasked ja pooled kerged.

Figure: 4. Naatrium-raudglükonaati määrati peamiselt rauavaegusaneemia raviks, harvadel juhtudel ka raseduse käigus esinenud aneemia raviks.

Figure: 5. 20 patsiendist, kellel tekkis IV astme reaktsioon, surid kuus (6). Nendest 6 patsiendist 5 surid mitteallergilise reaktsiooni tõttu, mis ilmnemise mõned päevad pärast viimast süsti (nt amputatsiooniga kaasnenud tüsistused, septiline šokk, bronhopulmonaarse haiguse tüsistused, rütmihäired ja kopsuveresoonte emboolia).

Figure: 6. Üks patsient, kellel oli eelnevaid allergiaid ja kellel ilmnemiseid täpsustamata rasked tüsistused pärast dekstraani manustamist, sai naatrium-raudglükonaadi üleannuse ja suri naatrium-raudglükonaadi infusiooni päeval ägeda müokardi infarkti tõttu.

Figure: 7. 20 patsiendist, kellel esines IV astme anafülaktiline reaktsioon, 35 protsendil (7/20) oli ka varem ülitundlikkusreaktsioone esinenud. See tõsiasi toetab järeldust, et teadaolevate allergiate ja immuunsüsteemi või põletikulise haigusseisundiga (nt süsteemse erütematoosluupuse või reumatoidartriidiga) patsientidel esineb suurem ülitundlikkusreaktsioonide oht.

Umbes kolmandikul kõigist juhtudest (223/846) taastusid patsiendid pärast ravimi võtmise lõpetamist. 3% juhtudest, kui naatrium-raudglükonaati uuesti manustati, kogesid patsiendid sama tüüpi ravimi kõrvaltoimeid (valdavalt oli tegu allergiliste reaktsioonidega, mille sümptomid ei süvenenud). Naatrium-raudglükonaadi taasmanustamisel süvenesid ainult ühe patsiendi sümptomid: teisel manustamisel esines infusioonikohas nõrk nahareaktsioon, seejärel ilmnemiseid hüpotensioon, sünkoop, iiveldus ja oksendamine. Kõik need patsiendid taastusid pärast ravimi võtmise lõpetamist.

Ülitundlikkusreaktsioonide juhtumid hõlmasid ka rasedaid. Vähemalt üks anafülaktiline reaktsioon ilmnis 19 rasedal. Need 19 patsienti taastusid pärast naatrium-raudglükonaadi võtmise lõpetamist (kas korrektiivse ravi abil või ilma selleta). Enamikule neist manustati ainult ühte infusiooni. Umbes 80% juhtudest pole raseduse tulemus teada. Ent kuna üsasisene vastuvõtlikkus naatrium-raudglükonaadi suhtes on väga piiratud, tundub väärengute teke ebatõenäoline.

Kokku 846-st allergilise reaktsiooni juhtumist said 55 patsienti (6,5%) enne esimest intravenoosset infusiooni naatrium-raudglükonaadi katseannuse. Tundub, et katseannus ei hoia ära raskete reaktsioonide esinemist. Lisaks võib katseannus anda selle määrajale petliku kindlustunde, et allergilise reaktsiooni esinemine on ebatõenäoline.

Raud-karboksümaltoos

31. detsembriks 2011 tuvastati kokku 236 ülitundlikkusega seonduvat juhtumit (üldise kokkupuuteajaga 393 160 patsiendiaastat). See teeb ülitundlikkuse kõrvalnähtude sagedusmääraks 0,060%, mis on väiksem kui kliiniliste uuringute käigus leitud sagedusmäär.

Turustamisjärgsete ülitundlikkuse juhtumite analüüsist selgus, et 178 raskest juhtumist 33 juhtumiga kaasnes haiglaravi vajadus ja et 178 raskest juhtumist 31 juhtumit olid eluohtlikku laadi (neist 6 patsiendil oli ka varem allergiaid esinenud). Teatati ka ühest surmajuhtumist.

Suurem osa hüpotensiooniga seostatavatest kõrvalnähtudest (26,1%) ilmnis 5–30 minutit pärast raud-karboksümaltoosiga ravimist, millele järgnesid üsna kiiresti ülitundlikkusega seostatavad kõrvalnähud, mis ilmnesisid pärast infusiooni/süsti (15,9%).

Ei tundu olevat kindlat mustrit või ennustatavat annust või infusioonikiirust, mis nende kõrvalnähtude esinemise tõenäosust mõjutaks. Olulise tõsiasjana tuleb välja tuua see, et suuremad individuaalsed annused ei tundu olevat seotud kõrvalnähtude sageduse või raskusega.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et turustamisjärgsed andmed vastavad raud-karboksümaltoosi teadaolevale ohutusprofiilile. Kokku teatati 236 ülitundlikkusreaktsioonide juhtumist (peamiselt I ja II astme juhtumid). Kokku teatati 34-st III astme (14,4%) ja 2-st IV astme (0,8%) juhtumist. Kõik antud juhtumite patsiendid taastusid. Teatati ka ühest surmajuhtumist.

Raudsahharoos

Müügiloo hoidja andmebaasist tuvastati kokku 317 ülitundlikkuse juhtumit, mis esinesid 13 824 369 patsiendiaasta jooksul (lõpptähtajaga 31. detsember 2011). Enamik patsiente oli naised.

8 juhul kokku 51-st eluohtlikust juhtumist (15,7%; 8/51 juhtumist, üks IV astme juhtum) oli patsiendil ka varem allergiaid esinenud. Allergia eelsoodumuse või diagnoositud astmaga võib kaasneda raskem reaktsioon.

Enne kõrvalnähtude esinemist manustatud annus varieerub laialt nii kliinilise uuringu andmebaasis kui ka turustamisjärgse ohutuse andmebaasis. Ei esine kindlat mustrit või ennustatavat annust ning suuremad individuaalsed annused ei tundu olevat seotud kõrvalnähtude sageduse või raskusega.

Ei esine kindlat mustrit või ennustatavat annust või annustamissuhet, mis nende kõrvalnähtude esinemist mõjutaks. Olulise tõsiasjana tuleb välja tuua see, et suuremad individuaalsed annused ei tundu olevat seotud kõrvalnähtude sageduse või raskusega.

Suurem osa ülitundlikkusega seostatavatest kõrvalnähtudest (15,1%) ilmnis 1–24 tundi pärast raudsahharoosiga ravimist, millele järgnesid üsna kiiresti ülitundlikkusega seostatavad kõrvalnähud, mis ilmnesisid 5–30 minuti jooksul (13,9%).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et turustamisjärgsete andmete põhjal anti teada 317 ülitundlikkuse juhtumist (sagedusmäär 0,0022%). Kui tulemus on teada, taastus enamik patsiente ilma jääknähtudeta

(94,8%). Müügiloa hoidja andmetel anti teada 9-st surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonide juhtumist, kuus (1,9%, 6/317) olid omavahel seotud.

Katseannus

Mõnede hinnatud parenteraalset rauda sisaldavate ravimite puhul soovitatakse enne lõppannuse manustamist manustada katseannus. Kuna turustamisjärgse aruandluse andmetest selgus, et edukas katseannus võib anda toote manustamisega tegelevatele tervishoiutöötajatele petliku kindlustunde, ei tohiks katseannust manustada. Selle asemel tuleks igal raua manustamisel olla eriti ettevaatlik (ka korduva manustamise puhul). Kokkuvõtvalt soovitab inimravimite komitee intravenoosset rauda sisaldavate ravimite puhul katseannuseid mitte kasutada.

Riski minimeerimise meetmed ja muud ravimiohutusega seonduvad tegevused

Riski minimeerimise meetmete raames pidas inimravimite komitee vajalikuks tagada see, et kogu antud toodete ohutu kasutamise seisukohast oluline teave kohaldatakse kõigile müügiloa saanud toodetele, ning leppis seega kokku sõnastuses, mida kasutatakse kõigis asjakohastes (sh rasedust käsitlevates) lõikudes, kus käsitletakse ülitundlikkusreaktsioonide riski.

Inimravimite komitee kiitis heaks tervishoiutöötajate otseteatis, et edastada käesoleva analüüsi tulemused ja teatada tervishoiutöötajaid nende toodete uuendatud manustamisviisist väljaõppinud personali ning elustamisseadmetega varustatud keskkonnas ja et rõhutada ülitundlikkusreaktsioonide riski.

Lisaks palus inimravimite komitee müügiloa hoidjatel esitada iga-aastased ülitundlikkuse juhtumiaruannete kumulatiivseid analüüsid, kõik surmaga lõppenud juhtumid ja kõik rasedusega seonduvad juhtumid ning iga-aastased kasutamisanndmed. Inimravimite komiteega nõu pidanud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kiitis selle soovitusel samuti heaks.

Lisaks peab inimravimite komitee vajalikuks juba olemasoleva riskijuhtimiskavaga toodete uuendatud riskijuhtimiskavade esitamist; ELi riskijuhtimiskavata ravimite puhul palub inimravimite komitee müügiloa hoidjatel selle esitada.

Lisaks nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et riskijuhtimiskava raames tuleb esitada ka müügiloa väljastamise järgsete ohutusuringute plaan, et tagada ülitundlikkusreaktsioonidega kaasnevate ohutusküsimuste tõhusam kirjeldus. Inimravimite komiteega nõu pidanud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kiitis selle soovitusel samuti heaks.

Lisaks palub inimravimite komitee riskijuhtimiskava raames esitada nii ravimit määravatele arstidele kui ka patsientidele mõeldud teabematerjalid, kus tuuakse välja ülitundlikkusreaktsioonidega seonduvad riskid ja hoiatused (nt riiklikul tasandil rakendatava kontrollnimekirja kujul).

Üldine järeldus

Komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed intravenoosset rauda sisaldavate ravimite ülitundlikkusreaktsioonidega seonduvate prekliiniliste ja kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ning turustamisjärgse kogemuse kohta.

Et käesoleva hinnangu järeldused tehti peamiselt turustamisjärgsete andmete põhjal, polnud võimalik antud rauakomplekside ülitundlikkusreaktsioone eristada. Seetõttu kohalduvad inimravimite komitee järeldused kõigile selles esildises hinnatud rauakompleksidele.

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et intravenooset rauda sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kuna ravimi kasulikkus kaalub jätkuvalt üles riskid, mis kaasnevad rauapuuduse raviga juhul, kui suukaudselt manustamisest ei piisa või kui selline moodus on raskesti talutav. Lisaks leppis inimravimite komitee kokku teistes ravimiteabe muudatustes, täiendavates ravimiohutusega seonduvates tegevustes ja riski minimeerimise meetmetes, et vähendada ülitundlikkuse kõrvalnähtude riski kõigi patsientide puhul (sh raseduse ajal manustamise korral). Konkreetselt raseduse puhul – kuna suukaudselt manustatavat rauda võidakse raseduse esimesel trimestril hästi taluda – soovitas inimravimite komitee rasedatele intravenoosseid rauakomplekse raseduse varajastes etappides mitte anda. Raseduse hilisemates etappides võib intravenoosseid rauavalmistisi anda alles pärast emale ja lootele avalduvate riskide põhjalikku kaalumist. Teadaolevate allergiate ja immuunsüsteemi või põletikulise haigusseisundiga (nt süsteemse erütematoosluupuse või reumatoidartriidiga) patsientidel võib nende ravimite manustamisel risk suureneada, kuna esineb nende seisundi halvenemise oht (erandiks on juhud, kui ravimi kasulikkus kaalub üles kaasnevad riskid). Kõnealuseid rauakomplekse tuleb alati manustada sellises keskkonnas, mille personal suudab tuvastada ja ravida ülitundlikkusreaktsioone ning kus asuvad elustamisvahendid. Lisaks on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida nii intravenooset rauda sisaldava ravimi manustamise ajal kui ka vähemalt 30 minuti jooksul pärast igit manustamist.

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et katseannuse teave pole sobilik, sest see võib tekitada tervishoiutöötajates petliku kindlustunde.

Inimravimite komitee kiitis heaks tervishoiutöötajate otseteateise, et edastada käesoleva analüüsi tulemused.

Lisaks otsustas inimravimite komitee, et müügiloa hoidjatel tuleb esitada iga-aastased ülitundlikkuse juhtumiaruannete kumulatiivseid analüüsid, kõik surmaga lõppenud juhtumid ja kõik rasedusega seonduvad juhtumid koos kasutamisanndmetega, kasutades seejuures sama andmete esitamise tähtpäeva, sama kokkupuute definitsiooni, sama kõrvalnähu definitsiooni ning hinnates kõrvalnähu raskust Ringi ja Messmeri klassifikatsiooni alusel. Müügiloa hoidjad peaksid täiendama oma riskijuhtimiskava, esitama riskijuhtimiskava raames müügiloa väljastamise järgsete ohutusuuringute plaani, et tagada ülitundlikkusreaktsioonidega kaasnevate ohutusküsimuste tõhusam kirjeldus, ning esitama nii ravimit määravatele arstidele kui ka patsientidele mõeldud teabematerjalid. Antud teabematerjalid peaksid kuuluma ka riskijuhtimiskavasse, tuues välja ülitundlikkusreaktsioonidega seonduvad riskid ja hoiatused.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Komitee jõudis järeldusele, et intravenooset rauda sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal rauapuuduse ravimisel olukordades, kus raua suukaudselt manustamisest ei piisa või kui selline moodus on raskesti talutav, jääb tavaliste kasutamistingimuste juures positiivseks. Siiski tuleb seejuures arvestada kokku lepitud piirangute, hoiatuste, ravimiteabe muudatuste, täiendavate ravimiohutusega seonduvate tegevuste ja riski minimeerimise meetmetega.

Euroopa Ravimiameti esitatud müügiloa tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- Komitee lähtus intravenooset rauda sisaldavate ravimite käsitlemisel direktiivi 2001/83/EÜ artiklist 31.

- Komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed intravenoosset rauda sisaldavate ravimite ülitundlikkusreaktsioonidega seonduvate prekliiniliste ja kliiniliste uuringute, farmakoloogilis-epidemioloogiliste uuringute, avaldatud kirjanduse ning turustamisjärgse kogemuse kohta.
- Komitee jõudis järeldusele, et intravenoosset rauda sisaldavate ravimite kasulikkus kaalub jätkuvalt üles riskid, mis kaasnevad rauapuuduse raviga juhul, kui suukaudsest manustamisest ei piisa või kui selline moodus on raskesti talutav.
- Lisaks rõhutas komitee, et intravenoosset rauda sisaldavate ravimite manustamisega peaks tegelema vaid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone tuvastada ja hallata suutev personal ning antud ravimeid tuleks manustada vaid siis, kui elustamisseadmed on vahetus läheduses. Lisaks on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida nii intravenoosset rauda sisaldava ravimi manustamise ajal kui ka vähemalt 30 minuti jooksul pärast igit manustamist.
- Komitee jõudis järeldusele, et ülitundlikkuse risk on suurem teadaolevate allergiatega (sh ravimiallergiatega) patsientidel, immuunsüsteemi või põletikulise haiguseisundiga (nt süsteemse erütematoosluupuse või reumatoidartriidiga) patsientidel ning patsientidel, kellel on varem esinenud raskekujulist astmat, ekseemi või mõnda muud atoopilist allergiat. Selliste patsientide puhul tuleks intravenoosset rauda sisaldavaid ravimeid kasutada vaid siis, kui selle kasulikkus kaalub üles võimalikud riskid.
- Komitee jõudis hetkel olemasolevaid ohutusandmeid analüüsid järeldusele, et soodsa kasulikkuse ja riski tasakaalu säilitamiseks peaksid kõnealused intravenoosset rauda sisaldavad ravimid olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone antud ravimi toimeainele või abiainetele, ning patsientidele, kellel esines allergilisi reaktsioone teistele parenteraalsetele rauda sisaldavatele ravimitele. Lisaks rõhutas inimravimite komitee, et neid tooteid ei tohiks anda rasedatele esimese trimestri ajal. Ravi peaks toimuma ainult teise ja kolmanda trimestri ajal ning vaid juhul, kui ravimi kasulikkus kaalub selgelt üles emale ja lootele avalduvad riskid.
- Komitee jõudis järeldusele, et müügiloa hoidjatel tuleb rakendada täiendavaid riski minimeerimise meetmeid (nt patsientidele ja tervishoiutöötajatele temaatilisi materjale jagada). Kõik nende toodete müügiloa hoidjad peaksid esitama iga-aastase ülitundlikkusreaktsioonide aruande. Lisaks palus inimravimite komitee korraldada müügiloa väljastamise järgsed ohutusuurinud, et ülitundlikkusreaktsioonidega kaasnevaid ohutusküsimusi põhjalikumalt hinnata, ning välja töötada patsientidele ja ravimit määravatele arstidele mõeldud pädevad teabematerjalid.

Komitee jõudis järeldusele, et intravenoosset rauda sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal rauapuuduse ravimisel olukordades, kus raua suukaudsest manustamisest ei piisa või kui selline moodus on raskesti talutav, jääb tavaliste kasutamistingimuste juures positiivseks. Siiski tuleb seejuures arvestada kokku lepitud piirangute, hoiatuste, ravimiteabe muudatuste, täiendavate ravimiohutusega seonduvate tegevuste ja riski minimeerimise meetmetega.