

II. Melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd I. melléklet)

2011-ben a francia gyógyszerügynökség (ANSM) részéről aggályok merültek fel az orális kezelés elégtelensége vagy nem megfelelő tolerálhatósága esetén, főként krónikus vesebetegeknél (hemodialízis), műtét előtt és után, valamint bélfelszívódási zavarokban előforduló vashiány kezelésére javallott, vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek okozta túlérzékenységi reakciók kockázatával kapcsolatban. A kockázat különösen az alacsony molekulatömegű vas-dextránt (low molecular-weight iron-dextran, LMWID) tartalmazó készítmények esetében adott okot aggodalomra, elsősorban méh hipertóniában szenvedő terhes nőknél.

A fentiek figyelembevételével 2011. december 7-én Franciaország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a túlérzékenységgel kapcsolatos fenti aggályokat, illetve annak hatását a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és adjon ki véleményt a biztonságos és hatásos alkalmazás biztosításához szükséges intézkedésekről, valamint arról, hogy ezen készítmények forgalomba hozatali engedélye fenntartandó, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó.

Az ebben az eljárásban használt vaskomplexek közé tartoznak a következők: vas-glukonát (nátrium-vas-glukonát), vas-szacharóz, vas-dextrán, vas-karboximaltóz és vas (III)-izomaltozid 1000.

A túlérzékenység (más néven: allergiás reakciók) az egészséges immunrendszer nemkívánatos reakcióira vonatkozik, beleértve az allergiákat és az autoimmunitást is. Ezek a reakciók károsak, kellemetlenek, illetve esetenként halálosak is lehetnek. A túlérzékenységi reakciók besorolásának egyik módja Ring és Messmer¹ meghatározása szerint történik. E meghatározás szerint az I. stádiumban bőrtünetek és/vagy hőemelkedés jelentkezik; a II. stádiumban mérhető, de nem életveszélyes tünetek, kardiovaszkuláris reakciók (tachycardia, hipotónia), gyomor-bélrendszeri panaszok (hányinger) és légzési problémák fordulnak elő; a III. stádiumban fellépő tünetek közé tartoznak a sokk és a sima izomzat (hörgők, méh) életveszélyes spazmusa; a IV. stádiumban légzés- és/vagy szívleállás léphet fel.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy készítsenek részletes elemzést a Ring és Messmer szerinti besorolás alapján az allergiás reakciók kockázatának felülvizsgálata céljából.

A CHMP áttekintette a preklinikai és klinikai vizsgálatok, a közzétett szakirodalom és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek által okozott túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatban elérhető összes rendelkezésre álló adatot.

Preklinikai vizsgálatok

Az alacsony molekulatömegű vas-dextránnal (LMWID), illetve vas (III)-izomaltoziddal mindeddig csupán néhány preklinikai vizsgálatra került sor, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokban csak az immunogenitás szempontjából fontos biztonságossági vizsgálatokat jelölték meg. A vas-glukonát (nátrium-vas-glukonát) esetében egy áttekintést nyújtottak be a 70-es évek és 1996 között végzett, a nátrium-vas-glukonát komplex regisztrálását támogató toxikológiai programról. A vas-karboximaltózzal és vas-szacharózzal elvégzett állatkísérletes vizsgálatokban a vas-dextrán elleni antitesteket tartalmazó immunszérummal kezelt tengerimalacoknál a dextrán beadása után egyértelmű bőrreakciókat figyeltek meg (pozitív kontroll). A vas-karboximaltóz, illetve a vas-szacharóz alkalmazása esetében azonban bőrreakciók nem jelentkeztek. Emellett a különböző,

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

forgalomban lévő intravénás vaskészítményeknek a dextrans elleni antitestekkel szembeni *in vitro* reaktivitását reverz radiális immundiffúziós vizsgatokban tesztelték.

A különböző vaskomplexek citotoxicitása a szakirodalomban dokumentált. A citotoxicitást a reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species, ROS) keletkezése okozza. Ez a citotoxicitás a különböző vaskomplexeknek felel meg, de a hatás a komplex, és következésképpen a bevonathoz használt szénhidrát stabilitásával függ össze. Ennek ellenére a meglévő preklinikai adatok tárgyalása nem tisztázta az immunogenitással kapcsolatos kérdést, ezért a meglévő preklinikai adatok nem teszik lehetővé egyértelmű következtetések levonását; a CHMP a klinikai és farmakovigilancia adatok alapján vonta le következtetéseit.

Klinikai biztonságosság

Klinikai vizsgálatok

Vas (III)-hidroxid-dextrán komplex

Az alacsony molekulatömegű vas (III)-hidroxid-dextrán komplexszel a forgalomba hozatali engedély jogosultjai csupán két vizsgálatot végeztek.

Sor került a vonatkozó publikált szakirodalom szisztematikus áttekintésére, amelynek során olyan randomizált klinikai vizsgálatokat, illetve egyéb vizsgálatokat vettek figyelembe (beleértve a nem kontrollált retrospektív és prospektív vizsgálatokat is), amelyek alacsony molekulatömegű vas-dextrán (LMWID) komplex alkalmazásával kapcsolatos gyógyszer-mellékhatásokról számoltak be.

Összesen 33, az LMWID biztonságosságával összefüggő publikációt találtak. E publikációk legnagyobb része krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő betegekre és hosszú távú hemodialízis (HD) kezelésben részesülő betegekre vonatkozott. Az egyéb betegcsoportok a következők voltak: otthoni teljes parenterális táplálásra szoruló, az orális vaskészítményeket nem toleráló vagy azokra nem reagáló betegek, gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekek, daganatos betegek és terhes nők. Különböző rezsimeket alkalmaztak, a HD mellett adott 100 mg-os fenntartó dózisoktól a gyorsított nagy összdózisú infúzióig (TDI). Ezek többsége retrospektív vizsgálat volt.

A publikációk legnagyobb részében az LMWID vonatkozásában jelentett anafilaxiás reakciók többsége az I-II. súlyossági osztályba tartozott a Ring és Messmer szerinti besorolás alapján. Mindemellett a Fishbane és munkatársai (1996) által közzétett cikkben egy IV. súlyossági osztályba sorolt mellékhatásról (szívinfarktus) is beszámoltak; a HD populációban összesen tizenöt (7,3%), főként II-III. stádiumú túlérzékenységi esetet jeleztek (Haddad és *mtsai*, 2009), amelyek mindegyike a teszt dózis alkalmazásakor fordult elő.

Az LMWID csoportban a nemkívánatos események betegenkénti összes száma és az expozíció magasabb volt, mint a vas-szacharózzal kezelt csoportban, de a krónikus vesebetegségben szenvedők esetében nem volt különbség a vas-szacharózzal, illetve a vas-glukonáttal (Ganguli és *mtsai*, 2008) kezelt csoportok között.

A vashiányos anémiára vonatkozóan három publikációt találtak, amelyekben nem számoltak be anafilaxiás reakciókról.

Khalil és *mtsai*. (2011) publikációja szerint a gyulladós bélbetegségben szenvedő populációban a betegek 6%-ánál fordult elő anafilaxiás reakció (I-II. súlyossági osztályba tartozó reakció a Ring és Messmer szerinti besorolás alapján).

Vas (III)-izomaltozid 1000

A vas (III)-izomaltozid 1000 készítménnyel kapcsolatban csupán három vizsgálatot fejeztek be, míg tizenegy vizsgálat folyamatban van. A vizsgálatokat olyan protokoll szerint végezték, amelyben nem alkalmaztak tesztdózist.

A már befejezett vizsgálatokban három beteg tapasztalt potenciálisan allergiás jellegű mellékhatást. Az elemzett vagy befejezett vizsgálatokból két mellékhatást vettek figyelembe a Ring és Messmer osztályozás szerint besorolt allergiás reakciók elemzésében. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban csak két súlyos mellékhatást jelentettek. Az említett vizsgálatokban tehát négy olyan allergiás reakcióról számoltak be, amelyek valószínűleg a vas (III)-izomaltozid 1000 készítménnyel függnek össze. Ezt a négy esetet a vas (III)-izomaltozid 1000 készítménnyel végzett (szintén biztonságossági paramétereket értékelő) klinikai vizsgálatokban részt vevő összesen mintegy 260 fős populáción belül azonosították. Összefoglalva, a klinikai vizsgálatok alapján csupán igen korlátozott biztonsági adatok állnak rendelkezésre. Ezért kizárólag az említett vizsgálatok alapján nem vonhatók le következtetések a biztonságosságra vonatkozóan.

Nátrium-vas-glukonát

A vashiányos anémia elsővonalbeli kezelésében alkalmazott nátrium-vas-glukonát hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából egy pivotális, valamint egy kiegészítő kontrollált vizsgálatot végeztek hemodializált, kiegészítő rekombináns humán eritropoetint kapó felnőtt betegeknek.

A pivotális kontrollos vizsgálatban összesen 88 beteget kezeltek nátrium-vas-glukonáttal. Három beteg tapasztalt olyan allergiás reakciót, amely a készítmény alkalmazásának megszakításához vezetett. A betegek által leggyakrabban tapasztalt mellékhatások minden kezelési csoportban a következők voltak: hipotónia (48,7%), hányinger (31,9%), hányás (22,1%), görcsök. Érdeemes megjegyezni, hogy a hipotónia, a hányinger, a hányás és a görcsök gyakran a hemodialízissel összefüggő tünetek. A 88 beteg közül harminckettő az injekció helyén kialakuló reakciót tapasztalt.

A közzétett irodalmat is rendelkezésre bocsátották. A rendelkezésre bocsátott vizsgálatokban csak egy életveszélyes reakcióról számoltak be (Michael és *mtsai*. 2002). Ez olyan betegnél fordult elő, aki korábban több gyógyszerrel szemben is allergiát mutatott, beleértve a vas-dextránnal szembeni anafilaxiás reakciót is. Ezenkívül csupán három betegnél fordult elő súlyos nemkívánatos esemény az intravénás nátrium-vas-glukonát alkalmazása esetén. Ezek közül az egyik anafilaxiás reakció, egy másik pedig valószínűleg súlyos allergiás reakció volt. Érdeemes megjegyezni, hogy az egyik beteg penicillin-, míg a másik latex-allergiában szenvedett. A CHMP megtárgyalta annak lehetőségét, hogy az allergiában szenvedő betegek (különösen 1-es típusú allergiák) esetében nagyobb lehet az intravénás vassal szembeni súlyos allergiás reakciók kockázata.

A terhesség és bélfelszívódási zavar esetén gyűjtött biztonsági adatok nagyon korlátozottak voltak. Egy vizsgálat azt mutatta, hogy a nátrium-vas-glukonát lassú alkalmazása esetén kevesebb allergiás reakció fordult elő, mint akkor, amikor a készítményt rövidebb idő alatt adták be.

Vas-karboximaltóz

A 29, forgalomba hozatali engedély jogosultjai által szponzorált, I-III. fázisú, különböző terápiás területeken (nefrológia, nőgyógyászat, gasztroenterológia, neurológia, kardiológia, illetve vashiányos anémia) végzett vizsgálatban összesen 13 134 beteg vett részt, amelyből 6 608 beteg kapott vas-karboximaltózt - őket egyéb parenterális vaskészítményekkel kezelt betegekkel hasonlították össze.

Minden vizsgálatot figyelembe véve, 35 betegnél 36 túlérzékenységi reakció fordult elő.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai arról számoltak be, hogy 25 reakció (húsz I. súlyossági osztályba sorolt, kettő II. súlyossági osztályba sorolt, kettő III. súlyossági osztályba sorolt, valamint

egy IV. súlyossági osztályba sorolt reakció) összefüggött, míg kettő reakció (egy II. súlyossági osztályba sorolt, valamint egy IV. súlyossági osztályba sorolt) valószínűleg nem függött össze, kilenc reakció (hat I. súlyossági osztályba sorolt, egy II. súlyossági osztályba sorolt, valamint két III. súlyossági osztályba sorolt) pedig nem függött össze a vas-karboximaltózzal. Minden beteg felépült a túlérzékenységi reakció után. Az egyik beteg esetében a túlérzékenységi reakció az első, illetve a második injekció után lépett fel. A szóban forgó túlérzékenységi reakciók esetében nem figyeltek meg dózis-választ vagy az alkalmazás módszerével való összefüggést (hígítatlan bólus injekció, illetve hígított infúzió).

Vas-szacharóz

Huszonkét klinikai vizsgálatot nyújtottak be. Ezekben több mint 8 000 beteg vett részt/esett át a kezelésen a különböző kezelési csoportokban; a betegek több mint fele (N=4048) vas-szacharózt kapott, mint vizsgálati terméket vagy mint referenciakezelést (összehasonlító készítményt). A többi kontroll beteget a következő csoportok egyikébe sorolták: intravénás vaskészítményekkel (N=3364), orális vaskészítményekkel (N=887), illetve placebóval kezelt (N=256) vagy standard orvosi ellátásban részesülő csoport [(standard medical care, SMC), N=159]. Néhány vizsgálatban kizárólag vas-szacharózt, másokban placebót vagy standard orvosi ellátást alkalmaztak, megint másokban pedig egyéb hatóanyagot használtak összehasonlító készítményként.

A Ring és Messmer besorolás alapján készült jelentések szerint húsz beteg következmény nélkül felépült, míg egy eset még folyamatban volt az utolsó utánkövető vizit időpontjában (I. súlyosságú, 1 beteg). A Ring és Messmer algoritmus szerint a 15 nem súlyos esetet az I. vagy II. súlyossági osztályba sorolhatónak tekintettek. A 6 súlyos eset közül egyet az I. súlyossági osztályba, kettőt a III. súlyossági osztályba, míg hármat a IV. súlyossági osztályba tartozónak tekintettek. Az elemzett klinikai vizsgálatokban a vas-szacharózzal összefüggésben jelzett túlérzékenységi reakciók gyakorisága (0,27%) lényegesen alacsonyabb volt, mint az ennek megfelelő háttérpopulációban jelzett túlérzékenységi reakciók kockázata (1,2-16,8%).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A CHMP értékelésében és a következtetések levonásában felhasznált legfontosabb biztonsági adatokat a komplexekkel kapcsolatban a forgalomba hozatal után gyűjtött adatok képezték.

Vas (III)-hidroxid-dextrán komplex

Az engedély 2012. február 29-én történt kiadása óta összesen 587 esetet jelentettek be, ami alapján a bejelentett gyógyszer-mellékhatások aránya 0,003%-ra volt tehető (ami 1093 bejelentett esetet jelent 100 000 beteg-napra). A bejelentett esetek többsége súlyos volt (587-ből 366; 62%).

Összesen 168 (28,6%), az immunrendszeri betegségek szervosztályán belül egy elsődleges eseményt mutató esetet jelentettek, beleértve 147 súlyos esetet is. Ezen a szervosztályon belül minden esetet a Ring és Messmer rendszer alapján osztályoztak.

Az esetek többségét a III. súlyossági osztályba tartozónak tekintették (53%); a második helyen a II. súlyossági osztályba tartozó esetek álltak (32%). A III. súlyossági osztályba tartozó eseteknél a leggyakrabban használt kifejezés az „anafilaxiás sokk” volt; ezen esetek eredménye „felépült”, „nem épült fel” (csak 1 eset) vagy „ismeretlen” (8 eset) lehetett. Hat esetet (4%) IV. súlyossági osztályba tartozónak tekintettek (2 bejelentett anafilaxiás sokk halálhoz, míg 4 anafilaxiás sokk szívroálláshoz vezetett (az utóbbiak mind teljesen felépültek)).

Egyes esetekben (a 168 betegből 108-nál) a reakció kialakulásáig eltelt időt is jelentették. Azon esetek körülbelül 90%-ánál, amelyeknél a reakció kialakulásáig eltelt időt jelentették, a reakció a készítmény

alkalmazásától számított 10 percen belül jelent meg, míg az esetek egyharmadánál a teszt dózis beadásakor fordult elő. A reakció csak egy esetben alakult ki később (egy nap után). A 168 eset közül 94-ben alkalmaztak allergia elleni kezelést.

Minden súlyos esetet, amelynél az immunrendszeri betegségektől eltérő elsődleges eseményeket jeleztek, a III-V. súlyosságú nemkívánatos események közös terminológia kritériumai (CTCAE) alapján tekintettek át, hogy egyetlen lehetséges súlyos allergiás reakciót se hagyjanak figyelmen kívül (n=219 további eset).

Az olyan esetek közül, amelyeket nem immunreakcióként jelentettek, a CTCAE alapján körülbelül 20%-ot a III. súlyossági osztályba soroltak be. Az esetek túlnyomó részét nem lehetett potenciális súlyos allergiás reakciónak tekinteni.

Hat esetet az V. súlyossági osztályba soroltak be; ezek szíveállás, hipotónia vagy keringési elégtelenség következtében halálhoz vezettek.

Vas (III)-izomaltozid 1000

2012. február 29-e óta összesen 26 túlérzékenységi esetet jelentettek, ami alapján a gyógyszer-mellékhatások aránya 0,02% volt.

Az esetek többségét súlyos mellékhatásként jelentették, míg öt esetet az immunrendszeri betegségeken belüli elsődleges eseménynek tekintettek. Ezek közül egyet nem súlyosnak, négyet súlyosnak minősítettek.

A Ring és Messmer osztályozás alapján három esetet a II. súlyossági osztályba sorolható anafilaxiás reakciónak, míg egy esetet a III. súlyossági osztályba sorolható reakciónak tekintettek. Két esetben egyetlen tünetet sem jelentettek, és nem jelezték, hogy biztosítottak-e kezelést a reakcióra, illetve nem jelentették az olyan eseteket sem, amikor a reakció kialakulásáig eltelt idő nem esett egybe a jelentett esemény napjával; mindez megnehezítette az események osztályozását. Mind az öt beteg teljesen felépült.

Következésképpen összesen 26 spontán esetet jelentettek a vas (III)-izomaltozid 1000 készítmény esetében. Ezek közül 17 esetet tekintettek súlyosnak; amint azt említettük, az utóbbiak közül öt immunrendszeri betegség volt. Ebből az ötből hármat anafilaxiás reakciónak tekintettek. A három anafilaxiás reakció közül kettő Crohn-betegségben szenvedő betegeknél fordult elő.

Vas-glukonát (nátrium-vas-glukonát)

A 2011. december 15-ig bejegyzett, spontán vagy bekért, orvosilag igazolt vagy nem igazolt eseteken a következő elemzéseket végezték. Kizárólag azokat az eseteket vették figyelembe, amelyekben a nátrium-vas-glukonátot parenterálisan alkalmazták. Összesen 1649 esetet (ezen belül 546 súlyos, illetve 1103 nem súlyos esetet) jegyezték fel, ami 6179 gyógyszer-mellékhatásnak felel meg.

Ami az allergiás reakciókat illeti, összesen 846 esetet / 1524 gyógyszer-mellékhatást/nemkívánatos eseményt azonosítottak, amelyek körülbelül fele súlyos, fele pedig nem súlyos volt.

A nátrium-vas-glukonátot elsősorban a vashiányos anémia, ritkán a terhesség ideje alatt fellépő anémia kezelésére írták fel.

A IV. súlyossági osztályba sorolható reakciót mutató 20 beteg közül hat (6) meghalt. E 6 beteg közül 5 nem allergiás reakció következtében halt meg az utolsó injekció beadását követő néhány napban (pl. az amputáció szövődményei, szeptikus sokk, bronchopulmonalis betegség szövődményei, rhabdomyolysis és tüdőembólia). Egy beteg, akinél korábban allergiák és MNS súlyos szövődmények

fordultak elő a dextrán beadása után, nátrium-vas-glukonát túladagolást kapott infúzióként, és még ugyanazon a napon akut szívinfarktuszban meghalt.

A IV. súlyossági osztályba sorolt anafilaxiás reakciót mutató 20 beteg 35%-ánál (20-ból 7-nél) fordultak elő korábban túlérzékenységi reakciók. Ez alátámasztja azt a következtetést, miszerint az ismerten allergiában és immun- vagy gyulladásos betegségben (pl. szisztémás lupus erythematosus, reumatoid arthritis) szenvedő betegek esetében magasabb a túlérzékenységi reakciók kockázata.

Az összes beteg körülbelül egyharmada (846-ból 223) felépült a kezelés megszakítása után. A nátrium-vas-glukonáttal újramezelt esetek 3%-ánál ugyanolyan típusú gyógyszer-mellékhatások, főként allergiás reakciók fordultak elő, a tünetek súlyosbodása nélkül. A nátrium-vas-glukonát újbóli bevezetése után csak egy betegnél súlyosbodtak a tünetek: a 2. dózis alkalmazása után enyhe bőrreakció lépett fel az injekció beadásának helyén, majd hipotónia, ájulás, hányinger és hányás fordult elő. A gyógyszer alkalmazásának megszakítása után minden beteg felépült.

A túlérzékenységi reakciókat tapasztaló betegek között terhes nők is voltak. A 19 terhes nőnél legalább egy anafilaxiás reakció fordult elő. A nátrium-vas-glukonát alkalmazásának megszakítása után ez a 19 beteg felépült akár korrekciós kezeléssel, akár anélkül. Többségük csak egy infúziót kapott. Az esetek körülbelül 80%-ánál a terhesség kimenetele nem ismert. Ennek ellenére, a nátrium-vas-glukonát nagyon korlátozott *in utero* expozíciójának köszönhetően kevésbé valószínű, hogy az újszülötteknél rendellenességek alakuljanak ki.

A 846 allergiás reakciót mutató beteg közül 55 (6,5%) az első intravénás infúzió beadása előtt egy nátrium-vas-glukonát teszt dózist kapott. Úgy tűnik, hogy a teszt dózis nem akadályozza meg a súlyos reakciók kialakulását. Ezenkívül a teszt dózis azt a hamis biztonságérzetet keltheti a felíró orvosban, hogy az allergiás reakció előfordulása nem valószínű.

Vas-karboximaltóz

2011. december 31-ig összesen 236 túlérzékenységi reakcióval összefüggő esetet azonosítottak 393 160 betegév teljes expozíciót figyelembe véve. Ez a túlérzékenységi reakciók 0,060%-os előfordulási gyakoriságának felel meg, amely nem éri el a klinikai vizsgálatokban megállapított gyakoriságot.

A forgalomba hozatal után jelzett túlérzékenységi esetek súlyosságát vizsgáló elemzés kimutatta, hogy a 178 súlyos eset közül 33 hospitalizációt igényelt, 31 reakció pedig életveszélyes volt, amelyek közül 6 betegnél már korábban is előfordult allergiás reakció. Egy halálos kimenetelű esetről is beszámoltak.

A túlérzékenységgel összefüggő nemkívánatos események többsége (26,1%) a vas-karboximaltóz kezelés alkalmazásától számított 5-30 percen belül fordult elő; ezeket szorosan követik azok a túlérzékenységgel összefüggő nemkívánatos események, amelyek az infúzió/injekció beadásának ideje alatt fordultak elő (15,9%).

Úgy tűnik, nem létezik olyan szabályszerűség, prediktív értékű dózis vagy infúziós sebesség, amelyhez az események előfordulási valószínűsége köthető, és ami szintén fontos, hogy a magasabb egyedi dózisok láthatólag nem hozhatók összefüggésbe az események nagyobb gyakoriságával vagy súlyosságával.

Következésképpen a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok összhangban vannak a vas-karboximaltóz ismert biztonságossági profiljával. Összesen 236 túlérzékenységi reakcióról számoltak be (főként I. és II. súlyossági osztály). Összesen harmincnégy III. (14,4%), illetve kettő IV. súlyossági osztályba sorolt (0,8%) reakciót jeleztek. Ezek a betegek mind felépültek. Egy halálos kimenetelű esetről is beszámoltak.

Vas-szacharóz

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisa alapján összesen 317 túlérzékenységi esetet azonosítottak, amelyek 13 824 369 betegévben fordultak elő (a 2011. december 31-i határnapiig). A szóban forgó betegek többsége nő volt.

Az összesen 51 életveszélyes esetből 8 betegnél (15,7%, ezen belül egy IV. súlyossági osztályba sorolt eset) korábban már előfordult allergia. Az allergiára való hajlam vagy az ismert asztma súlyosabb reakcióhoz vezethet.

A reakciókat közvetlenül megelőző dózis mind a klinikai vizsgálatok adatbázisa, mind a forgalomba hozatalt követően gyűjtött biztonságossági adatok szerint nagymértékben változó. Úgy tűnik, nem létezik semmiféle szabályszerűség vagy prediktív értékű dózis, és a magasabb egyedi dózisok láthatólag nem hozhatók összefüggésbe az események nagyobb gyakoriságával vagy súlyosságával.

Úgy tűnik, nem létezik olyan szabályszerűség, prediktív értékű dózis vagy alkalmazási módszer, amelyhez az események előfordulási valószínűsége köthető, és ami szintén fontos, hogy a magasabb egyedi dózisok láthatólag nem hozhatók összefüggésbe az események nagyobb gyakoriságával vagy súlyosságával.

A túlérzékenységi reakciók többsége (15,1%) a vas-szacharóz kezeléstől számított 1-24 órán belül fordult elő; ezeket szorosan követik a kezeléstől számított 5-30 percen belül kialakuló túlérzékenységi reakciók (13,9%).

Következésképpen, ami a forgalomba hozatal után gyűjtött adatokat illeti, 317 túlérzékenységi esetről számoltak be (0,0022%-os gyakoriság). Az ismert kimenetelű eseteknél a betegek többsége (94,8%) következmény nélkül felépült. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai szerint a 9 halálos kimenetelű túlérzékenységi esetből hat (1,9%, 317-ből 6) egymással kapcsolatban állónak tekinthető.

Teszt dózis

A vizsgált, vasat tartalmazó parenterális készítmények esetében létezik egy javaslat, miszerint a végleges alkalmazás előtt teszt dózist kell beadni. Mivel a forgalomba hozatal után gyűjtött adatok azt mutatták, hogy a sikeres teszt dózis hamis biztonságérzetet kelthet a készítményt alkalmazó szakemberekben, nem kell teszt dózist alkalmazni. Ehelyett minden vaskészítmény beadásakor óvatosan kell eljárni, még ismételt alkalmazás esetén is. Következésképpen a CHMP azt javasolta, hogy a vasat tartalmazó intravénás készítmények esetében teszt dózist ne alkalmazzanak.

Kockázatminimalizáló intézkedések és egyéb farmakovigilancia tevékenységek

A kockázatminimalizáló intézkedések részeként a CHMP szükségesnek vélte, hogy a szóban forgó készítmények biztonságos használatára vonatkozó fontos információk szerepeljenek az összes engedélyezett készítményen, ezért elfogadta a túlérzékenységi reakciók kockázatával foglalkozó részek megfogalmazását, beleértve a terhességre vonatkozó részt is.

A CHMP elfogadott egy, az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC), amely ismerteti az egészségügyi szakemberekkel a jelen felülvizsgálat eredményét és a legfrissebb információkat a szóban forgó termékek alkalmazására vonatkozóan (olyan környezetben történő alkalmazás, ahol képzett személyzet és megfelelő újraélesztő berendezések állnak rendelkezésre), továbbá felhívja a figyelmet a túlérzékenységi reakciók kockázatára.

Ezenkívül a CHMP felszólította a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy nyújtsák be a bejelentett túlérzékenységi reakciók, halálos esetek és terhességi esetek éves összesített áttekintését,

valamint az évekre lebontott felhasználási adatokat. Ezt az ajánlást a PRAC is javasolta a CHMP által kért konzultáció során.

A CHMP egyetértett azzal, hogy azon termékek esetében, amelyekre már létezik egy kockázatkezelési terv, frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani; azon gyógyszerek esetében, amelyek esetében nem létezik EU kockázatminimalizálási terv, a CHMP arra szólítja fel a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy nyújtsanak be ilyen tervet.

A PRAC azt kérte továbbá, hogy nyújtsák be az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (Post Authorisation Safety Study, PASS) tervét a kockázatkezelési tervvel együtt, a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos biztonsági aggályok jobb megértése érdekében. Ezt az ajánlást a PRAC is javasolta a CHMP által kért konzultáció során.

Végül a CHMP azt kérte, hogy a kockázatkezelési tervvel együtt a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos kockázatok és figyelmeztetéseket hangsúlyozó, a felíró orvosoknak, valamint a betegeknek szánt oktatási anyagokat is nyújtsanak be (pl. országos szinten alkalmazandó ellenőrző lista).

Általános következtetés

A bizottság áttekintette a preklinikai és klinikai vizsgálatok, a közzétett szakirodalom és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatban elérhető összes rendelkezésre álló adatot a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan.

Mivel ennek az értékelésnek a következtetései főként a forgalomba hozatal után gyűjtött adatokon alapulnak, a túlérzékenységi reakciókat illetően nem azonosíthatók eltérések a szóban forgó vaskomplexek között. Ezért a CHMP következtetései az ebben a betérjesztésben értékelt minden vaskompleyre alkalmazhatók.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, mivel a vashiány kezelésében az előnyök továbbra is felülmúlják a kockázatokat, ha a szájon át történő alkalmazás elégtelen vagy nem megfelelően tolerált. A CHMP továbbá jóváhagyta a terméktájékoztató egyéb módosításait is, a kiegészítő farmakovigilancia tevékenységeket és a kockázatminimalizáló intézkedéseket, amelyek a túlérzékenységi reakciók kockázatára irányulnak minden beteg esetében, beleértve a terhesség ideje alatt történő alkalmazást is. Kifejezetten a terhesség esetében: mivel az orális vaskészítmények jól tolerálhatók a terhesség első harmadában, a CHMP azt tanácsolta, hogy a terhesség korai szakaszában ne alkalmazzanak intravénás vaskomplexeket. A terhesség későbbi szakaszában alkalmazhatók intravénás vaskészítmények, de csak az anyát és a magzatot érintő kockázatok alapos mérlegelése után. Az ismert allergiában és immun- vagy gyulladásszerű betegségeken (pl. szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) szenvedő betegeknél nagyobb lehet a kockázat, amikor ezeket a készítményeket kapják, mivel állapotuk rosszabbodhat, kivéve, ha az előnyök vélhetően felülmúlják a kockázatokat az érintett betegek esetében. Az említett vaskomplexeket mindig olyan környezetben kell beadni, ahol a személyzet képes felismerni és kezelni a túlérzékenységi reakciókat, és újraélesztő berendezések is rendelkezésre állnak. Javasolt továbbá az intravénás vaskészítmények minden beadása közben és azután legalább 30 percen keresztül szorosan nyomon követni a túlérzékenységi jelek előfordulását.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a teszt dózisra vonatkozó információk nem megfelelőek, mivel hamis biztonságérzetet kelthetnek az egészségügyi szakemberekben.

A CHMP elfogadott egy, az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC), amely segítségével a jelen felülvizsgálat eredményei közölhetők.

A CHMP továbbá elfogadta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak be kell nyújtaniuk a bejelentett túlérzékenységi reakciók, halálos esetek és terhességi esetek éves összesített áttekintését, valamint az évekre lebontott felhasználási adatokat; ezekben ugyanazt az adatgyűjtés-lezárási pontot, az expozíciónak és az eseménynek ugyanazt a meghatározását, valamint a Ring és Messmer besorolásnak megfelelő súlyossági osztályozást kell használni. A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak továbbá módosítaniuk kell a kockázatkezelési tervüket. Ezzel együtt egy PASS protokollt is be kell nyújtaniuk, amelyben ismertetik a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos biztonsági aggályokat, illetve a felíró orvosoknak és a betegeknek szóló oktatási anyagokat is rendelkezésre kell bocsátaniuk. Az utóbbiakat a kockázatkezelési tervhez kell csatolni, és azokban ki kell emelni a túlérzékenységi reakciók kockázatát és a vonatkozó figyelmeztetéseket.

Előny-kockázat profil

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett továbbra is kedvező olyan vashiányos állapotokban, ahol az orális vaskészítmények nem elegendők vagy nem tolerálhatók, feltéve, hogy a korlátozásokat, a figyelmeztetéseket, a terméktájékoztató módosításait, további farmakovigilancia tevékenységeket és az egyeztetett kockázatminimalizáló intézkedéseket végrehajtják/betartják.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerekre vonatkozóan indított eljárást.
- A bizottság áttekintette a preklinikai és klinikai vizsgálatok, a farmakoepidemiológiai vizsgálatok, a közzétett szakirodalom és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatban elérhető összes rendelkezésre álló adatot a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan.
- A bizottság véleménye szerint a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat olyan vashiány kezelésében, amelynél az orális alkalmazás elégtelen vagy nem megfelelően tolerált.
- A bizottság továbbá hangsúlyozta, hogy az intravénás vaskészítmények csak abban az esetben alkalmazhatók, ha képzett személyzet áll rendelkezésre, amely képes felmérni és kezelni az anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat, illetve ha újraélesztő berendezések is haladéktalanul elérhetők. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az intravénás vaskészítmény beadása közben és azután legalább 30 percen keresztül a túlérzékenységre utaló jelek azonosítása érdekében.
- A bizottság úgy vélte, hogy a túlérzékenység kockázata magasabb az ismert allergiában (ideértve a gyógyszerallergiákat is) és az immun- vagy gyulladásoz betegségekben (pl. szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) szenvedő betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akiknél korábban súlyos asztma, ekcéma vagy egyéb atópiás allergia fordult elő. Ezeknél a betegeknél a vasat tartalmazó intravénás készítmények csak abban az esetben használandók, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatokat.
- A bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok fényében - a kedvező előny-kockázat profil megőrzése érdekében - az említett vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek nem javallottak azoknál a betegeknél, akiknél korábban a készítmények

hatóanyagával vagy segédanyagaival szembeni túlérzékenységi reakciók fordultak elő, valamint azoknál, akiknél egyéb, vasat tartalmazó parenterális készítményekkel szembeni allergiás reakciók alakultak ki. A CHMP továbbá hangsúlyozta, hogy ezeket a készítményeket nem szabad a terhesség első harmadában lévő nőknek adni; a kezelés kizárólag a második vagy a harmadik harmadban alkalmazható, ha az előnyök egyértelműen meghaladják mind az anyát, mind a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

- A bizottság azt is megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre, például a betegek és az egészségügyi szakemberek tájékoztatására is szükség van. A szóban forgó készítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak a bejelentett túlérzékenységi reakciók éves összesített áttekintését is el kell készíteniük. A CHMP továbbá azt kérte, hogy egy PASS tervet is készítsenek a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos biztonsági aggályok további értékelése céljából, illetve dolgozzák ki a betegeknek és a felíró orvosoknak szánt, megfelelő oktatási anyagokat.

A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a vasat tartalmazó intravénás gyógyszerek előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett továbbra is kedvező olyan vashiányos állapotokban, ahol az orális vaskészítmények nem elegendők vagy nem tolerálhatók, feltéve, hogy a korlátozásokat, a figyelmeztetéseket, a terméktájékoztató módosításait, további farmakovigilancia tevékenységeket és az egyeztetett kockázatminimalizáló intézkedéseket végrehajtják/betartják.