

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2011 m. Prancūzijos vaistų agentūrai (ANSM) iškilo abejonių dėl intraveninių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, keliamo padidėjusio jautrumo reakcijų pavojaus; šie preparatai skirti vartoti esant geležies trūkumui, kai per burną vartojamų preparatų nepakanka arba jie prastai toleruojami, ypač sergant lėtine inkstų liga (LIL) (kai pacientams atliekama hemodializė), taip pat esant poreikiui prieš operacijas ir po jų arba turint žarnyno absorbcijos sutrikimų. Ypač didelį nerimą kėlė preparatų, kurių sudėtyje yra mažos molekulinės masės geležies dekstrano (MMMGD), keliamas tokių reakcijų pavojus nėščioms moterims, kurioms nustatyta gimdos hipertoniija.

Atsižvelgdama į tai, kas paminėta pirmiau, 2011 m. gruodžio 7 d. Prancūzija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtus nerimą keliančius klausimus dėl padidėjusio jautrumo ir jo poveikio intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, naudos ir rizikos santykiui ir pateikti savo nuomonę dėl priemonių, kurios būtinos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą jų vartojimą, bei išreikšti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimą, sustabdyti jo galiojimo, pakeisti jo sąlygų, ar šį leidimą reikėtų palikti galioti.

Su šia procedūra susiję šie geležies kompleksai: geležies gliukonatas (natrio geležies gliukonatas), geležies cukrozė, geležies dekstranas, geležies karboksimaltozė ir geležies (III) izomaltozidas 1000.

Padidėjęs jautrumas (dar vadinamas alerginėmis reakcijomis) reiškia nepageidaujamas reakcijas, kurias sukelia nesutrikusi imuninė sistema, įskaitant alergijas ir autoimunitetą. Šios reakcijos gali sukelti tam tikrus pažeidimus, nemalonius pojūčius, o retkarčiais ir mirtį. Vienas iš padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacijos būdų pagrįstas *Ring* ir *Messmer*¹ vartojama apibrėžtimi. Pagal šią apibrėžtį I laipsnio padidėjusio jautrumo reakcijos – tai odos simptomai ir (arba) nestiprus karščiavimas; II laipsnis – tai pakankamai stiprūs, bet pavojaus gyvybei nekeliantys simptomai, širdies ir kraujagyslių sistemos reakcija (tachikardija, hipotenzija), virškinimo trakto sutrikimas (pykinimas) ir kvėpavimo sistemos reakcijos; III laipsnio reakcijų simptomai – šokas, lygiųjų raumenų (bronchų, gimdos) spazmai; o IV laipsnio – širdies ir (arba) kvėpavimo sustojimas.

CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojų pateikti išsamia, remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija atliktą analizę, kad galėtų peržiūrėti minėtų vaistinių preparatų keliamą alerginių reakcijų pavojų.

CHMP peržiūrėjo visus turimus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, paskelbtos literatūros ir po preparatų pateikimo rinkai surinktus duomenis apie intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, sukeliamas padidėjusio jautrumo reakcijas.

Ikiklinikiniai tyrimai

Buvo atlikti tik keli ikiklinikiniai tyrimai su mažos molekulinės masės geležies dekstranais (MMMG), geležies (III) izomaltozidu 1000, o rinkodaros leidimo turėtojų pateiktoje informacijoje buvo nurodyti tik tie tyrimai, kurių metu surinkti saugumo duomenys yra tiesiogiai susiję su imunogenišku. Dėl geležies gliukonato (natrio geležies gliukonato), pateikta nuo 8-o dešimtmečio iki 1996 m. vykdytos toksikologijos programos, kuria siekta pagrįsti natrio geležies gliukonato komplekso registraciją, apžvalga. Dėl geležies karboksimaltozės ir geležies cukrozės, atliekant gyvūnų tyrimus su jūrų kiaulytėmis, kurioms prieš tai buvo sušviršksta imuninio serumo su geležies dekstrano antikūnais, sušvirškštus dekstrano, pasireiškė ryški odos reakcija (teigiama kontrolinė reakcija). Tačiau sušvirškštus geležies karboksimaltozės arba geležies cukrozės, odos reakcijų nebuvo. Be to, taikant atvirkštinės

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

radialinės imunodifuzijos metodu iširtas įvairių rinkoje esančių intraveninių geležies preparatų *in vitro* reaktyvumas į dekstraną veikiančius antikūnus.

Įvairių geležies kompleksų citotoksiškumą patvirtina literatūroje pateikiami duomenys. Citotoksiškumas pasireiškia susidarant reaktyvioms deguonies formoms (RDF). Nors toks citotoksiškumas būdingas įvairiems geležies kompleksams, šis poveikis susijęs su komplekso stabilumu, o todėl ir su dangalui naudojamu angliavandeniu. Tačiau aptarus esamus ikiklinikinių tyrimų duomenis, išspręsti imunogeniškumo klausimo nepavyko, todėl esami ikiklinikinių tyrimų duomenys nesuteikė galimybės padaryti jokių tvirtų išvadų; CHMP išvados parengtos remiantis klinikinių tyrimų ir farmakologinio budrumo duomenimis.

Klinikinis saugumas

Klinikiniai tyrimai

Geležies (III) hidroksido dekstrano kompleksas

Rinkodaros leidimo turėtojas atliko tik du tyrimus su mažos molekulinės masės geležies (III) hidroksido dekstrano kompleksu.

Buvo atlikta sisteminga tiesiogiai susijusios paskelbtos literatūros peržiūra, į kurią buvo įtraukti atsitiktinių imčių ir kitų modelių klinikiniai tyrimai, įskaitant nekontroliuojamus retrospektyvinius ir perspektyvinius tyrimus, kuriuose buvo pateikta informacija apie vartojant mažos molekulinės masės geležies dekstrano (MMMGD) kompleksą pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV).

Nustatytos iš viso 33 publikacijos, kuriose buvo pateikta informacija apie MMMGD saugumą. Didžioji jų dauguma buvo susijusios su lėtine inkstų liga (LIL) sergančiais pacientais ir pacientų, kuriems taikoma ilgalaikė hemodializė, gydymu. Kitos publikacijose minimos pacientų grupės – tai pacientai, kuriems namų sąlygomis taikoma visiška parenterinė mityba; pacientai, kurie netoleruoja geriamosios geležies arba kurių gydymas tokios farmacinės formos geležies preparatais neveiksmingas; vaikai, kuriems diagnozuota uždegiminė žarnyno liga (UŽL); vėžiu sergantys pacientai; nėščios moterys. Buvo taikomi įvairūs dozavimo režimai – nuo 100 mg palaikomųjų dozių atliekant hemodializę iki labai pagreintų visos dozės infuzijų (VDI). Dauguma tyrimų buvo retrospektyviniai.

Daugumoje publikacijų dauguma anafilaktoidinių reakcijų, pasireiškusių vartojant MMMGD, pagal sunkumą buvo priskirtos prie I–II laipsnio reakcijų pagal *Ring* ir *Messmer* klasifikaciją. Nepaisant to, *Fishabane* ir jo kolegų (1996) publikacijoje buvo užfiksuota viena IV laipsnio reakcija (širdies sustojimas), o pacientų, kuriems buvo atliekama hemodializė, populiacijoje nustatyta iš viso penkiolika padidėjusio jautrumo reakcijų (7,3 %) (daugiausia II–III laipsnio) (*Haddad et al*, 2009); visos jos pasireiškė leidžiant bandomąją preparato dozę.

Bendras nepageidaujamų reiškinių (NR) skaičius vienam pacientui ir pagal suvartotą preparato kiekį MMMGD grupėje buvo didesnis, nei geležies cukrozės grupėje, tačiau jokių skirtumų tarp geležies cukrozę ir geležies gliukonata vartojusių LIL sergančių pacientų nenustatyta (*Ganguli et al*, 2008).

Peržiūrėtos trys publikacijos, susijusios su geležies trūkumo sukelta mažakraujyste, tačiau jose anafilaktoidinių reakcijų nebuvo užfiksuota.

Khalil et al (2011) duomenimis, UŽL sergančių pacientų populiacijoje anafilaktoidinės reakcijos pasireiškė 6 % pacientų (I–II laipsnio pagal *Ring* ir *Messmer* klasifikaciją).

Geležies (III) izomaltozidas 1000

Šiuo metu užbaigti tik trys tyrimai, kuriuos atliekant buvo vartojamas geležies (III) izomaltozidas 1000; dar vienuolika tyrimų tebevykdomi. Visi tyrimai buvo atliekami pagal protokolą, kuriame nebuvo numatyta bandomoji dozė.

Trims pacientams, kurie dalyvavo jau užbaigtuose tyrimuose, pasireiškė NRV, kurios galėjo būti alerginio pobūdžio. Į remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija atliktą alerginių reakcijų, kurios pasireiškė atliekant analizuotus ar jau užbaigtus tyrimus, analizę buvo įtrauktos dvi NRV. Tebevykdomų klinikinių tyrimų metu buvo užregistruotos tik dvi rimtos nepageidaujamos reakcijos. Taigi, atliekant šiuos tyrimus buvo nustatyti keturi alerginių reakcijų, kurios galėjo būti susijusios su geležies (III) izomaltozidu 1000, atvejai. Tiek atvejų užfiksuota maždaug 260 pacientų, kurie buvo įtraukti į su geležies (III) izomaltozidu 1000 susijusius klinikinius tyrimus (tyrimus, kurių metu taip pat vertinti saugumo parametrai), populiacijoje. Taigi, su saugumu susijusių klinikinių tyrimų duomenų yra labai nedaug. Todėl remiantis vien šiais tyrimais jokių išvadų dėl saugumo padaryti negalima.

Natrio geležies gliukonatas

Siekiant įvertinti natrio geležies gliukonato, kaip pirmosios geležies trūkumo sukeltos mažakraujystės gydymo priemonės, veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, kuriems taikoma inkstų hemodializė ir kurie vartoja rekombinantinio žmogaus eritropoietino papildus, su suaugusiais buvo atliktas vienas pagrindinis ir vienas papildomas kontroliuojamas tyrimas.

Atliekant pagrindinį kontroliuojamą tyrimą, natrio geležies gliukonatą vartojo iš viso 88 pacientai. Trims pacientams pasireiškė alerginės reakcijos, dėl kurių gydymas geležies preparatu buvo nutrauktas. Dažniausi NR visose gydymo grupėse buvo hipotenzija (48,7 %), pykinimas (31,9 %), vėmimas (22,1 %) ir spazmai. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir spazmai dažnai susiję su hemodialize. Trisdešimt dviem pacientams iš 88 pasireiškė reakcija injekcijos vietoje.

Taip pat pateikta paskelbta literatūra. Iš visų pateiktų tyrimų buvo pateikta informacija tik apie vieną pavojų gyvybei kelusią reakciją (*Michael et al*, 2002). Ši reakcija pasireiškė pacientui, kuriam praeityje nustatytos alerginės reakcijos į kelis vaistus, įskaitant anafilaksinę reakciją į geležies dekstraną. Be to, buvo aprašyti tik trys pacientai, kuriems pasireiškė rimti NR, susiję su intraveniniu natrio geležies gliukonatu. Vienu iš šių atvejų pasireiškė anafilaktoidinė reakcija, o kitu – galima rimta alerginė reakcija. Tikriausiai reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad šie pacientai buvo alergiškai atitinkamai penicilinui ir lateksui. CHMP aptarė, ar gali būti, kad alergijomis (būtent 1 tipo alergijomis) sergantiems pacientams kyla didesnis rimtų alerginių reakcijų į intraveninę geležį pavojus.

Duomenų apie šio geležies preparato saugumą nėštumo laikotarpiu ir turint žarnyno absorbcijos sutrikimų pateikta labai nedaug. Iš vieno tyrimo duomenų matyti, kad lėtai suleistas natrio geležies gliukonatas sukėlė mažiau alerginių reakcijų, nei jį suleidus per trumpesnį laiką.

Geležies karboksimaltozė

Dvidešimt devyniuose rinkodaros leidimo turėtojų užsakymu atliktuose įvairių terapinių sričių (nefrologijos, ginekologijos, gastroenterologijos, neurologijos, kardiologijos ir geležies trūkumo sukeltos mažakraujystės) 1–3 fazių tyrimuose dalyvavo iš viso 13 134 pacientai, iš kurių 6 608 vartojo geležies karboksimaltozė; jų duomenys buvo lyginami su pacientų, kurie vartojo kitus parenterinius geležies preparatus, duomenimis.

Atlikus visus tyrimus, buvo užregistruoti iš viso trisdešimt šeši 35 pacientams pasireiškę padidėjusio jautrumo reiškiniai.

Rinkodaros leidimo turėtojas pranešė, kad 25 reiškiniai buvo susiję su geležies karboksimaltoze (20 – I laipsnio, 2 – II laipsnio, 2 – III laipsnio ir 1 – IV laipsnio); taip pat užregistruoti 2 reiškiniai, kurių sąsaja su geležies karboksimaltoze mažai tikėtina (1 – II laipsnio ir 1 – IV laipsnio); 9 reiškiniai buvo nesusiję su geležies karboksimaltoze (6 – I laipsnio, 1 – II laipsnio ir 2 – III laipsnio). Visi pacientai po patirto padidėjusio jautrumo reiškinio pasveiko. Vienam pacientui padidėjusio jautrumo reiškinys nustatytas ir po pirmos, ir po antros injekcijos. Jokių dozės ir atsako sąsajų ar padidėjusio jautrumo reiškinų ryšio su vartojimo metodu nenustatyta.

Geležies cukrozė

Pateikti dvidešimt du klinikiniai tyrimai. Šių klinikinių tyrimų metu prie įvairių tyrimo atšakų buvo priskirta (gydoma) per 8 000 pacientų, iš kurių beveik pusė (N=4 048) vartojo geležies cukrozę – arba kaip bandomąjį preparatą, arba kaip referencinį (palyginamą) vaistą. Kitų kontrolinių grupių pacientai vartojo kitus intraveninius geležies preparatus (N=3 364), geriamąją geležį (N=887), placebo (N=256) arba jiems buvo taikoma standartinė medicininė priežiūra (N=159). Atliekant kai kuriuos tyrimus, buvo vartojama tik geležies cukrozė, kai kurių tyrimų metu buvo suformuota placebo arba standartinės medicininės priežiūros tyrimo atšaka, o kai kurių tyrimų metu kaip palyginamąjį preparatą tiriamieji vartojo kitą veikliąją medžiagą.

Remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija parengtų ataskaitų duomenimis, dvidešimt pacientų pasveiko be jokių pasekmių, o vienu atveju paskutinio kontrolinio patikrinimo metu pacientas vis dar jautė nepageidaujamą reakciją (I laipsnis, 1 pacientas). Pagal *Ring* ir *Messmer* algoritmą 15 ne rimtų atvejų buvo užkoduoti kaip I arba II laipsnio atvejai. Šeši rimti atvejai buvo užfiksuoti taip: 1 – kaip I laipsnio, 2 – kaip III laipsnio ir 3 – kaip IV laipsnio atvejai. Su padidėjusiu jautrumu susijusių reiškinų, kurie užregistruoti vartojant geležies cukrozę analizuotų klinikinių tyrimų metu (0,27 %), dažnis buvo gerokai mažesnis, nei padidėjusio jautrumo reiškinų pavojus atitinkamose bendrosiose populiacijose (1,2–16,8 %).

Po preparatų pateikimo rinkai surinkti duomenys

Pagrindiniai saugumo duomenys, kuriais CHMP naudojosi rengdamas vertinimą ir išvadas, buvo po preparatų pateikimo rinkai surinkti duomenys apie visus kompleksus.

Geležies (III) hidrokso deksrano kompleksas

Nuo rinkodaros leidimo suteikimo iki 2012 m. vasario 29 d. gauti iš viso 587 pranešimai apie individualius atvejus; pranešimų apie NRV rodiklis siekė 0,003 % (tai atitinka 1093 pranešimus apie individualius atvejus 100 000 pacientų dienų). Dauguma reiškinų buvo užregistruoti kaip rimti atvejai (366 iš 587; 62 %).

Iš viso 168 atvejais buvo pranešta apie pirminį reiškinį, priskiriamą prie organų sistemų klasės (OSK) „Imuninės sistemos sutrikimai“ (28.6%), įskaitant 147 rimtus atvejus. Visi prie šios OSK prisikiriami atvejai buvo suskirstyti remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija.

Dauguma atvejų buvo priskirti prie III laipsnio (53 %), šiek tiek mažiau – prie II laipsnio (32 %). Prie III laipsnio priskirtuose pranešimuose dažniausiai nurodytas terminas buvo anafilaksinis šokas; šiais atvejais gydymo rezultatai buvo tokie: pasveiko, nepasveiko (tik 1 atvejis) arba nežinoma (8 atvejai). Šeši atvejai (4 %) buvo priskirti prie IV laipsnio (2 atvejais pranešta apie anafilaksinį šoką, dėl kurio pacientai mirė, o 4 atvejais pacientams dėl anafilaksinio šoko sustojo širdis (visi pacientai visiškai pasveiko).

Kai kuriais atvejais (108 iš 168) pranešimuose buvo nurodytas laikas iki reakcijos pradžios. Maždaug 90 % atvejų, kai buvo nurodytas laikas iki reakcijos pradžios, reakcija pasireiškė per pirmas 10

minučių nuo preparato suleidimo, o maždaug trečdaliu atvejų ji pasireiškė leidžiant bandomąją dozę. Tik vienu atveju reakcija buvo priskirta prie vėliau prasidėjusių reiškinių (pasireiškė po vienos dienos). Devyniasdešimt keturiais atvejais iš 168 buvo taikomas antialerginis gydymas.

Visi rimti atvejai, kuriais pirminis reiškinys buvo ne imuninės sistemos, o kitos OSK sutrikimas, buvo peržiūrėti pagal bendrus III–V laipsnio nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (BNRTK, angl. *common terminology criteria for adverse events*, CTCAE), siekiant nepraleisti nė vienos sunkios galimos alerginės reakcijos (n=219 papildomų atvejų).

Klasifikuojant visus atvejus, kurie buvo užregistruoti ne kaip imuninės reakcijos, pagal BNRTK, maždaug 20 % buvo priskirti prie III laipsnio. Didžiosios daugumos atvejų nebuvo galima priskirti prie galimų rimtų alerginių reakcijų.

Šeši atvejai buvo priskirti prie V laipsnio reakcijų; visais atvejais pacientai mirė dėl širdies sustojimo, hipotenzijos arba kraujotakos nepakankamumo.

Geležies (III) izomaltozidas 1000

Nuo 2012 m. vasario 29 d. gauti iš viso 26 pranešimai apie individualius padidėjusio jautrumo atvejus; pranešimų apie NRV rodiklis siekė 0,02 %.

Dauguma reiškinių buvo užregistruoti kaip rimti atvejai, penkiais atvejais užfiksuotas pirminis reiškinys buvo imuninės sistemos sutrikimas. Iš jų, vienas užregistruotas kaip nerimtas atvejis, o keturi – kaip rimti.

Remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija, trys atvejai priskirti prie II laipsnio anafilaktoidinių reakcijų, o vienas atvejis – prie III laipsnio. Dviem atvejais pranešimuose nebuvo pateikta informacijos apie simptomus ir ar dėl reakcijos pacientams buvo taikomas gydymas arba kada užregistruotasis reiškinys prasidėjo (nurodyta tik jo diena), todėl šiuos reiškinius buvo sunku klasifikuoti. Visi penki pacientai visiškai pasveiko.

Taigi, vartojant geležies (III) izomaltozidą 1000, pateikti iš viso 26 spontaniniai pranešimai. Iš šių atvejų, 17 buvo rimti; iš jų penki buvo imuninės sistemos sutrikimai, kaip nurodyta pirmiau. Iš jų, 3 buvo priskirti prie anafilaktoidinių reakcijų. Dvi iš šių 3 anafilaktoidinių reakcijų pasireiškė Krono liga sergantiems pacientams.

Geležies gliukonatas (natrio geležies gliukonatas)

Toliau pateikiamos iki 2011 m. gruodžio 15 d. užfiksuotų mediciniškai patvirtintų arba nepatvirtintų atvejų, apie kuriuos pranešta spontaniniu pranešimu arba gauta informacijos pateikus prašymą, analizės. Iš viso užregistruoti 1649 atvejai, įskaitant 546 rimtus ir 1103 nerimtus atvejus, kurie atitinka 6179 NRV.

Kalbant apie alergines reakcijas, nustatyti iš viso 846 atvejai (1524 NRV/NR), iš kurių maždaug pusė buvo rimti atvejai, o kita pusė – nerimti.

Natrio geležies gliukonatas daugiausia buvo išrašomas gydant geležies trūkumo sukeltą mažakraujystę ir tik retais atvejais buvo skiriamas gydant nėščiąjų mažakraujystę.

Iš 20 pacientų, kuriems pasireiškė IV laipsnio reakcija, 6 (šeši) pacientai mirė. Iš šių 6 pacientų, 5 pacientai mirė nuo nealerginės reakcijos, praėjus kelioms dienoms nuo paskutinės injekcijos (pvz., nuo amputacijos komplikacijų, sepsinio šoko, bronchų ir plaučių ligos komplikacijų, rbdomiolizės ir plaučių embolijos). Vienam pacientui, kuriam anksčiau buvo diagnozuotos alergijos, o suleidus dekstrano išsivystė prie kitų reiškinių grupių nepriskiriamos sunkios komplikacijos, buvo suleista per didelė natrio

geležies gliukonato dozė, ir jis mirė nuo ūmaus miokardo infarkto tą dieną, kai jam buvo atlikta natrio geležies gliukonato infuzija.

Iš 20 pacientų, kuriems pasireiškė IV laipsnio anafilaksinė reakcija, 35 % (7 iš 20) pacientų praeityje buvo nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos. Tai patvirtina išvadą, kad pacientams, kuriems nustatytos alergijos ir kurie serga imuninėmis arba uždegiminėmis ligomis (pvz., sisteminė raudonąja vilklige, reumatoidiniu artritu), kyla didesnis padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus.

Maždaug trečdaliu visų atvejų (223 iš 846) nutraukus gydymą šiuo vaistu, pacientai pasveiko. Tais 3 % atvejų, kai pacientams buvo pakartotinai suleista natrio geležies gliukonato, jiems pasireiškė tokios pačios NRV, daugiausia alerginės reakcijos be simptomų pasunkėjimo. Tik vienam pacientui pakartotinai suleidus natrio geležies gliukonato pasireiškę simptomai pasunkėjo: suleidus preparato antrą kartą, nedidelė odos reakcija infuzijos vietoje peraugo į hipotenziją, sinkopę, pykinimą ir vėmimą. Visi šie pacientai nutraukus gydymą šiuo geležies preparatu pasveiko.

Tarp pacientų, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, buvo nėščiųjų. Devyniolikai nėščių moterų pasireiškė bent viena anafilaksinė reakcija. Šios 19 pacienčių pasveiko nutraukus gydymą natrio geležies gliukonatu, taikant korekcinį gydymą arba jo netaikant. Daugumai iš jų buvo atlikta tik viena infuzija. Maždaug 80% iš šių atvejų, nėštumo baigtis nežinoma. Tačiau dėl labai nedidelės natrio geležies gliukonato ekspozicijos *in utero* apsigimimų galimybė atrodo mažai tikėtina.

Iš 846 atvejų, kai pacientams pasireiškė alerginė reakcija, 55 pacientams (6,5 %) prieš atliekant pirmą intraveninę infuziją, buvo atliktas natrio geležies gliukonato dozės bandymas. Atrodo, kad bandomoji dozė nepadeda išvengti sunkių reakcijų. Be to, bandomoji dozė gali suklaidinti vaistą išrašantį gydytoją, kuris gali suprasti, jog tokiu atveju alerginės reakcijos neturėtų būti.

Geležies karboksimaltozė

Iki 2011 m. gruodžio 31 d., po to, kai preparatas buvo vartojamas iš viso 393 160 pacientų metų, nustatyti iš viso 236 su padidėjusiu jautrumu susiję atvejai. Tai atitinka 0,06 % padidėjusio jautrumo reiškinių dažnio rodiklį, kuris yra mažesnis už klinikinių tyrimų metu nustatytą dažnio rodiklį.

Atlikus po preparatų pateikimo rinkai užregistruotų padidėjusio jautrumo atvejų sunkumo analizę, nustatyta, kad 33 iš 178 rimtų atvejų pacientus teko hospitalizuoti, o 31 iš 178 rimtų atvejų pacientų gyvybei iškilo pavojus; iš jų 6 pacientams praeityje buvo diagnozuota alergija. Taip pat užregistruotas vienas mirtinas atvejis.

Dauguma su padidėjusiu jautrumu susijusių NR (26,1 %) prasidėjo praėjus 5–30 minučių nuo geležies karboksimaltozės suleidimo; su padidėjusiu jautrumu susijusių reiškinių, kurie prasidėjo atliekant infuziją arba injekciją, užregistruota šiek tiek mažiau (15,9 %).

Atrodo, kad nėra jokio nuoseklumo ar infuzijos dozės ar greičio, pagal kuriuos būtų galima numatyti šių reiškinių tikimybę, ir svarbu tai, kad didesnės pavienės dozės nesusijusios su didesniu šių reiškinių dažniu ar sunkumu.

Taigi, po preparatų pateikimo rinkai surinkti duomenys neprieštarauja žinomoms geležies karboksimaltozės saugumo charakteristikoms. Užregistruoti iš viso 236 padidėjusio jautrumo reakcijų atvejai (daugiausia I ir II laipsnio). Nustatyti iš viso 34 III laipsnio reiškiniai (14,4 %) ir 2 IV laipsnio reiškiniai. Visi pacientai, kuriems pasireiškė šios reakcijos, pasveiko. Taip pat buvo užregistruotas vienas mirtinas atvejis.

Geležies cukrozė

Rinkodaros leidimo turėtojo duomenų bazėje nustatyti iš viso 317 padidėjusio jautrumo atvejų, kurie pasireiškė per 13 824 369 pacientų metų (kirpinio data – 2011 m. gruodžio 31 d.). Dauguma pacientų buvo moterys.

Aštuoniais atvejais iš visų 51 pavojaus gyvybei kėlusiu atveju (15,7 %; 8 atvejai iš 51; vienas priskirtas prie IV laipsnio reakcijų), pacientams praeityje buvo diagnozuota alergija. Polinkis į alergiją arba diagnozuota astma gali lemti sunkesnę reakciją.

Dozės, kurios buvo suleistos prieš pat prasidedant tokiems nepageidaujamiems reiškiniams, labai skyrėsi ir klinikinių tyrimų, ir po preparatų pateikimo rinkai surinktų saugumo duomenų atveju. Atrodo, kad nėra jokio nuoseklumo ar dozių, pagal kurias būtų galima numatyti šiuos nepageidaujamus reiškinis, o ir didesnės pavienės dozės nesusijusios su padidėjusiu šių reiškinų dažniu ar sunkumu.

Nėra jokio nuoseklumo ar dozės ar vartojimo ypatumų, pagal kuriuos būtų galima numatyti šių reiškinų tikimybę, ir svarbu tai, kad didesnės pavienės dozės nesusijusios su didesniu šių reiškinų dažniu ar sunkumu

Dauguma su padidėjusiu jautrumu susijusių reiškinų (15,1 %) prasidėjo praėjus 1–24 val. nuo geležies cukrozės suleidimo; su padidėjusiu jautrumu susijusių reiškinų, kurie prasidėjo praėjus 5–30 min., užregistruota tiek tiek mažiau.

Taigi, po preparatų pateikimo rinkai buvo užregistruoti 317 padidėjusio jautrumo atveju (dažnio rodiklis – 0,0022 %). Tais atvejais, apie kurių baigtį žinoma, dauguma pacientų pasveiko be pasekmių (94,8 %). Pasak rinkodaros leidimo turėtojo, nuspręsta, kad iš 9 mirtinų padidėjusio jautrumo reakcijų atveju, apie kuriuos buvo pranešta, šeši atvejai (1,9 %, 6 iš 317) buvo susiję.

Bandomoji dozė

Kai kurių vertintų parenterinių preparatų su geležimi informaciniuose dokumentuose rekomenduojama prieš suleidžiant galutinę preparato dozę, suleisti bandomąją jo dozę. Iš po preparatų pateikimo rinkai surinktų duomenų matyti, kad sėkmingai išbandyta bandomoji dozė gali suklaidinti šiuos preparatus leidžiančius specialistus, todėl jokia bandomoji dozė neturėtų būti taikoma. Užuot suleidus bandomąją dozę, kaskart leidžiant geležies preparatus, net jei tai daroma ne pirmą kartą, reikia būti atsargiems. Taigi, CHMP rekomenduoja vartojant intraveninius preparatus su geležimi neleisti bandomosios jų dozės.

Rizikos mažinimo priemonės ir kita farmakologinio budrumo veikla

CHMP laikėsi nuomonės, jog įgyvendinant rizikos mažinimo priemones reikia užtikrinti, kad visų registruotų preparatų informaciniuose dokumentuose būtų pateikta informacija, tiesiogiai susijusi su saugiu šių preparatų vartojimu, todėl sutarė dėl visų atitinkamų skyrių, kuriuose kalbama apie padidėjusio jautrumo reakcijų pavojų, įskaitant skyrius, kuriuose pateikta informacija apie nėštumą, formuluotės.

CHMP patvirtino tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo numatoma informuoti apie šios peržiūros rezultatus ir kuriame pateikiama informacija sveikatos priežiūros specialistams apie modernų šių preparatų vartojimo metodą tokioje vietoje, kur yra atitinkamai parengtų darbuotojų bei gaivinimo įranga, ir atkreipiamas dėmesys į padidėjusio jautrumo reakcijų pavojų.

Be to, CHMP pareikalavo, kad rinkodaros leidimo turėtojai kasmet teiktų metines suvestines pranešimų apie padidėjusio jautrumo atvejus, visų mirtinų atveju ir visų nėštumo atveju apžvalgas kartu su vartojimo duomenimis. Tokią rekomendaciją pateikė ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas konsultacijos, kuri buvo surengta CHMP prašymu, metu.

Taip pat CHMP sutarė, kad turi būti pateiktas atnaujintas preparatų, kurių rizikos valdymo planas (RVP) jau buvo parengtas, RVP; CHMP reikalauja, kad rinkodaros leidimo turėtojai pateiktų vaistinių preparatų, kurių ES RVP dar nebuvo parengtas, RVP.

Be to, PRAC pareikalavo kartu su rizikos valdymo planu pateikti poregistracinio saugumo tyrimo (PASS) protokolą, kuriame būtų išsamiau apibūdinti nerimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijų keliantys saugumo klausimai. Tokią rekomendaciją pateikė ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas konsultacijos, kuri buvo surengta CHMP prašymu, metu.

Galiausiai CHMP pareikalavo, kad rizikos valdymo plane būtų pateikta vaistus išrašantiems gydytojams ir pacientams skirta šviečiamoji medžiaga, kurioje būtų atkreipiamas dėmesys į padidėjusio jautrumo reakcijų keliamą riziką ir su ja susijusius įspėjimus (pvz., joje pateikiant kontrolinį sąrašą, kuris turi būti įgyvendintas nacionaliniu lygmeniu).

Bendroji išvada

Komitetas peržiūrėjo visus turimus su padidėjusio jautrumo reakcijomis susijusius ikiklinikinių, klinikinių tyrimų, paskelbtos literatūros ir po preparatų pateikimo rinkai surinktus duomenis apie intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, saugumą.

Kadangi šio vertinimo išvados parengtos remiantis daugiausia po preparatų pateikimo rinkai surinktais duomenimis, jokių skirtumų tarp šių geležies kompleksų pagal padidėjusio jautrumo reakcijas nenustatyta. Taigi, CHMP išvados taikytinos visiems šios kreipimosi procedūros metu vertintiems geležies kompleksams.

CHMP priėjo prie išvados, kad intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, nes jų nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką gydant geležies trūkumą, kai per burną vartojamų preparatų nepakanka arba jie prastai toleruojami. Be to, CHMP sutarė dėl kitų preparato informacinių dokumentų pakeitimų, papildomos farmakologinio budrumo veiklos ir rizikos mažinimo priemonių, kuriomis siekiama išspręsti padidėjusio jautrumo reiškinių pavojaus visiems pacientams, įskaitant nėščiąsias, klausimą. Dėl nėštumo, kadangi pirmą nėštumo trimestrą geriamoji geležis gali būti gerai toleruojama, CHMP rekomendavo nėščioms moterims intraveninių geležies kompleksų nevertoti ankstyvose nėštumo stadijose. Vėlesnėse nėštumo stadijose vartoti intraveninius geležies preparatus galima, bet tik atidžiai įvertinus motinai ir vaisiui keliamą riziką. Šie preparatai gali padidinti pacientams, kuriems diagnozuotos alergijos ir imuninės arba uždegiminės ligos (pvz., sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas), keliamą pavojų, nes jų būklė gali pasunkėti, todėl šie preparatai turėtų būti vartojami tik nusprendus, kad jų nauda yra didesnė už tokiems pacientams keliamą riziką. Visais atvejais šie geležies kompleksai turi būti leidžiami į veną tik tokioje vietoje, kur yra darbuotojų, galinčių atpažinti ir gydyti padidėjusio jautrumo reakcijas, bei galima pasinaudoti gaivinimo įranga. Taip pat rekomenduojama kaskart leidžiant intraveninį geležies preparatą ir ne mažiau kaip 30 minučių nuo procedūros pabaigos atidžiai stebėti, ar pacientams neatsirado padidėjusio jautrumo požymių.

CHMP priėjo prie išvados, kad informacija apie bandomąją dozę netinkama, nes ji gali suklaidinti sveikatos priežiūros specialistus.

CHMP patvirtino pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo numatoma informuoti apie šios peržiūros rezultatus.

CHMP taip pat sutarė, kad rinkodaros leidimo turėtojai turi teikti metines suvestines pranešimų apie padidėjusio jautrumo atvejus, visų mirtinų atvejų ir visų nėštumo atvejų apžvalgas kartu su vartojimo duomenimis, laikydami to paties galutinio duomenų įrašymo termino, vartodami tokią pat vaisto vartojimo masto apibrėžtį, tokią pat reiškinio apibrėžtį ir skirstydami reakcijas pagal sunkumą remiantis *Ring* ir *Messmer* klasifikacija. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojai turi iš dalies pakeisti rizikos valdymo planą, kartu su rizikos valdymo planu pateikti poregistracinio saugumo tyrimo (PASS) protokolą, kuriame būtų įvardyti nerimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijų keliantys saugumo

klausimai, bei pateikti vaistus išrašantiems gydytojams ir pacientams skirtą šviečiamąją medžiagą. Šią šviečiamąją medžiagą taip pat reikia įtraukti į rizikos valdymo planą, taip atkreipiant dėmesį į padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir su ja susijusius įspėjimus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, rizikos ir naudos santykis, kai jie vartojami esant geležies trūkumui, kai pacientams geriamosios geležies nepakanka arba jie jos netoleruoja, tebebus teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, įspėjimai, padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių sutarta.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus su padidėjusio jautrumo reakcijomis susijusius ikiklinikinių, klinikinių ir farmakologinių epidemiologinių tyrimų, paskelbtos literatūros ir po preparatų pateikimo rinkai surinktus duomenis apie intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, saugumą;
- komitetas laikosi nuomonės, kad intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką gydant geležies trūkumą, kai per burną vartojamų preparatų nepakanka arba jie prastai toleruojami;
- be to, komitetas pabrėžė, kad intraveniniai geležies preparatai turi būti vartojami tik tuomet, kai yra įvertinti ir kontroliuoti anafilaksines (anafilaktoidines) reakcijas mokančių darbuotojų, kurie gali nedelsiant suteikti pagalbą, ir yra galimybė tuoj pat pasinaudoti gaivinimo įranga; kaskart leidžiant intraveninį geležies preparatą ir ne mažiau kaip 30 minučių nuo procedūros pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar pacientui neatsirado padidėjusio jautrumo požymių;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad pacientams, kuriems diagnozuotos alergijos (įskaitant alergiją vaistams), ir pacientams, sergantiems imuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (pvz., sisteminė raudonąja vilklige, reumatoidiniu artritu), taip pat pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuota sunki astma, egzema ar kitos atopinės alergijos), kyla didesnis padidėjusio jautrumo pavojus. Šie pacientai intraveninius geležies preparatus turi vartoti tik nusprendus, kad jų nauda yra akivaizdžiai didesnė už jų keliamą riziką;
- komitetas laikėsi nuomonės, jog atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, siekiant išsaugoti palankų šių intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, naudos ir rizikos santykį, į jų kontraindikacijų sąrašą reikia įtraukti pacientus, kuriems praeityje pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos į šių preparatų veikliąją medžiagą arba bent vieną pagalbinę medžiagą, taip pat pacientus, kuriems pasireiškė alerginės reakcijos į kitus parenterinius preparatus su geležimi. Be to, CHMP pabrėžė, kad šių preparatų negalima vartoti nėščioms moterims pirmąjį nėštumo trimestrą; gydymas šiais preparatais turi būti taikomas tik antrą ar trečią trimestrą, nusprendus, kad gydymo nauda yra akivaizdžiai didesnė jo keliamą riziką motinai ir vaisiui;

- komitetas priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, pvz., išplatinti informaciją pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams. Visi šių preparatų rinkodaros leidimo turėtojai turi teikti suvestines metines ataskaitas apie padidėjusio jautrumo reakcijas. Be to, CHMP pareikalavo atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, siekiant išsamiau įvertinti nerimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijų keliantį saugumo klausimą, taip pat parengti pacientams ir vaistus išrašantiems gydytojams skirtą šviečiamąją medžiagą;

todėl komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies, rizikos ir naudos santykis, kai jie vartojami esant geležies trūkumui, kai pacientams geriamosios geležies nepakanka arba jie jos netoleruoja, tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, įspėjimai, padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.