

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

### Vispārējs kopsavilkums par dzelzi saturošu intravenozi lietojamu zāļu zinātnisko novērtējumu (skatīt I pielikumu)

Francijas zāļu aģentūrai (ANSM) 2011. gadā radās bažas par paaugstinātas jutības reakciju attīstības risku attiecībā uz dzelzi saturošām intravenozi lietojamām zālēm, kas indicētas dzelzs deficīta gadījumos, kad iekšēja lietošana ir nepietiekama vai slikti panesama, jo īpaši hroniskas nieru slimības (HNS) pacientiem (ar hemodialīzi), bet arī stāvoklī pirms vai pēc operācijas, vai arī gadījumos, kad traucēta uzsūkšanās zarnās. Īpaši šis risks tika saistīts ar zemas molekulas dzelzs dekstrānu (LMWID) saturošām zālēm, jo īpaši grūtniecēm, kurām novēroja dzemdes hipertoniiju.

Ņemot vērā iepriekš minēto, 2011. gada 7. decembrī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, Francija pieprasīja CHMP izvērtēt iepriekš minētās bažas par paaugstinātu jutību un tās ietekmi uz ieguvuma un risku attiecību dzelzi saturošām intravenozi lietojamām zālēm, kā arī sniegt komitejas atzinumu par nepieciešamajiem pasākumiem, lai nodrošinātu tās drošu un efektīvu lietošanu, un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības darbība ir jāaglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Šajā procedūrā iesaistītie dzelzs preparāti ir dzelzs glikonāts (nātrija dzelzs(III) glikonāts), dzelzs saharoze, dzelzs dekstrāns, dzelzs karboksimaltoze un dzelzs(III) izomaltozīds 1000.

Paaugstināta jutība (dēvēta arī par alerģisku reakciju) attiecas uz normālās imūnsistēmas izraisītām nevēlamām reakcijām, tostarp alerģijām un autoimūnām reakcijām. Šīs reakcijas var kaitēt, radīt diskomfortu vai atsevišķos gadījumos būt letālas. Viens no veidiem, kā klasificēt paaugstinātas jutības reakcijas, ir saskaņā ar *Ring and Messmer*<sup>1</sup> definīciju. Saskaņā ar šo definīciju I pakāpe izpaužas ar ādas simptomiem un/vai vieglu drudzi, II pakāpe — ar izmērāmiem, bet ne dzīvību apdraudošiem simptomiem, sirds-asinsvadu sistēmas reakcijām (tahikardiju, hipotensiju), kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem (sliktu dūšu) un elpošanas darbības traucējumiem. III pakāpes simptomi izpaužas ar šoku, dzīvību apdraudošas gludās muskulatūras spazmām (bronhu, dzemdes), IV pakāpe — ar sirds darbības un/vai elpošanas apstāšanos.

CHMP pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekiem iesniegt detalizētu analīzi, kas klasificēta saskaņā ar *Ring* un *Messmer* klasifikāciju, lai pārskatītu alerģisko reakciju attīstības riskus.

CHMP pārskatīja visu no preklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem pieejamo informāciju, publicēto literatūru un pēcreģistrācijas pieredzi par paaugstinātas jutības reakcijām uz dzelzi saturošām intravenozi lietojamām zālēm.

### Preklīniskie pētījumi

Ir veikti tikai daži preklīniskie pētījumi ar zemas molekulas dzelzs dekstrāniem (LMWID), dzelzs(III) izomaltozīdu 1000, un reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie dati atsaucas tikai uz pētījumiem par drošuma atradnēm, kas saistītas ar imunogēismu. Par dzelzs glikonātu (nātrija dzelzs glikonātu) tika iesniegts starp 20. gadsimta septiņdesmitajiem gadiem un 1996. gadu veiktās toksikoloģijas programmas pārskats, lai pamatotu nātrija dzelzs glikonāta kompleksa reģistrāciju. Attiecībā uz dzelzs karboksimaltozi un dzelzs saharozi pētījumos ar dzīvniekiem, jūras cūciņām, ievadot dzelzs dekstrāna antivielas saturošu imūno serumu, novēroja acīmredzamas ādas reakcijas pēc dekstrāna ievadīšanas (pozitīva kontrole). Taču pēc dzelzs karboksimaltozes vai dzelzs saharozes ievadīšanas ādas reakcijas netika novērotas. Turklāt dažādu reģistrēto intravenozi lietojamo dzelzs preparātu *in vitro* reaktivitāte uz antivielām pret dekstrānu tika testēta reversas radiālās imūndifūzijas pārbaudēs.

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

Literatūrā ir dokumentēta dažādu dzelzs savienojumu citotoksicitāte. Citotoksicitāte attīstās visā skābekļa aktīvo formu (*ROS*) veidošanās procesā. Citotoksicitāte ir raksturīga dažādiem dzelzs kompleksiem, tomēr šis efekts ir saistīts ar savienojuma un līdz ar to arī pārklājumam izmantoto ogļhidrātu stabilitāti. Tomēr esošo preklīnisko datu apspriešana neviesa skaidrību attiecībā uz imunogēnību, tādēļ esošie preklīniskie dati neļāva izdarīt nekādus precīzus secinājumus. *CHMP* secinājumi tika izdarīti, pamatojoties uz klīniskajiem un farmakovigilances datiem.

## Klīniskais drošums

### Klīniskie pētījumi

#### *Dzelzs(III) hidroksīda dekstrāna komplekss*

Ar zemas molekulas dzelzs(III) hidroksīda dekstrāna kompleksu reģistrācijas apliecības īpašnieks ir veicis tikai divus pētījumus.

Ir veikts publicētās literatūras sistemātisks pārskats, kā arī iekļauts nejaušināts klīniskais pētījums un citu pētījumu projekti, tostarp nekontrolēti retrospektīvi un perspektīvi pētījumi, ja tajos ziņots par zāļu nevēlamajām blakusparādībām saistībā ar zemas molekulas dzelzs dekstrāna (*LMWID*) kompleksa lietošanu.

Kopumā identificētas 33 publikācijas, kurās ziņots par *LMWID* drošumu. Lielākā to daļa attiecās uz pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS) un ārstēšanu pacientiem, kuriem veic hronisku hemodialīzi (HD). Citas pacientu grupas ietvēra tādus pacientus ar mājās veiktu pilnu parenterālu ēdināšanu, kuri nespēj panest vai nereaģē uz iekšķīgi lietotu dzelzi, bērnus ar iekaisīgu zarnu slimību (IZS), pacientus ar vēzi un grūtnieces. Tika izmantotas dažādas devas, t. i., no 100 mg uzturošās devas HD gadījumā līdz lielām paātrinātām kopējo devu infūzijām (*TDIs*). Lielākā daļa pētījumu bija retrospektīvi.

Lielākajā daļā publikāciju vairums anafilaktoīdo reakciju, par kurām ziņotas saistībā ar *LMWID*, tika klasificētas kā I-II smaguma pakāpes reakcijas saskaņā ar *Ring* un *Messmer* klasifikāciju. Tomēr *Fishbane* un līdzautoru 1996. gada publikācijā ir ziņots par vienu IV pakāpes (sirdsdarbības apstāšanās) un pavisam par 15 paaugstinātas jutības, galvenokārt II–III pakāpes reakcijām (7,3 %) HP populācijā (*Haddad et al., 2009*), no kurām visas attīstījās kontroldevas lietošanas laikā.

*LMWID* grupā, salīdzinot ar dzelzs saharozes grupu, novēroja kopējo nevēlamo blakusparādību augstāku sastopamību uz pacientu un iedarbību, bet atšķirību starp dzelzs saharozes un dzelzs glikonāta grupām (*Ganguli et al., 2008*) HNS populācijā nenovēroja.

Attiecībā uz dzelzs deficīta anēmiju bija trīs publikācijas, kurās netika ziņots par anafilaktoīdām reakcijām.

Saskaņā ar *Khalil et al. (2011)* iekaisīgo zarnu slimības populācijā 6 % no IZS pacientiem izjuta anafilaktoīdas reakcijas (I–II pakāpes reakcijas saskaņā ar *Ring* un *Messmer* klasifikāciju).

#### *Dzelzs(III) izomaltozīds 1000*

Ir pabeigti tikai trīs pētījumi par dzelzs(III) izomaltozīdu 1000, un 11 pētījumi joprojām notiek. Visi pētījumi ir veikti, piemērojot protokolu, kurā nav paredzēta kontroldeva.

Šajos pabeigtajos pētījumos trīs pacienti ir izjutuši, iespējams, alerģiska rakstura nevēlamās blakusparādības. Divas zāļu nevēlamās blakusparādības no analizētajiem vai pabeigtajiem pētījumiem ir iekļautas alerģisko reakciju analīzē pēc *Ring* un *Messmer* klasifikācijas. No pašlaik vēl notiekošajiem klīniskajiem pētījumiem ir ziņas tikai par divām smagām nevēlamām blakusparādībām. Tātad,

pētījumos ir konstatēti četri alerģisko reakciju gadījumi, kas, iespējams, saistīti ar dzelzs(III) izomaltozīdu 1000. Pētījumos ar dzelzs(III) izomaltozīdu 1000 bija iesaistīti apmēram 260 pacientu (pētījumos izvērtēja arī drošuma parametrus). Kopumā no klīniskiem pētījumiem ir pieejami tikai ļoti ierobežoti dati par drošumu. Tādēļ tikai no šiem pētījumiem nevar izdarīt secinājumus par drošumu.

#### *Nātrijs dzelzs(III) glikonāts*

Lai izvērtētu nātrijs dzelzs glikonāta kā pirmās rindas preparāta efektivitāti un drošumu dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai nieru hemodialīzes pacientiem ar papildu rekombinētā cilvēku eritropoetīna lietošanu, veica vienu galveno un vienu atbalstošu kontrolētu pētījumu ar pieaugušajiem.

Galvenajā kontrolētajā pētījumā nātrijs dzelzs(III) glikonātu saņēma kopumā 88 pacienti. Trīs pacienti izjuta alerģiskas reakcijas, kā rezultātā pārtrauca zāļu lietošanu. Visās ārstniecības grupās visbiežākās pacientu izjustās zāļu nevēlamās blakusparādības bija hipotensija (48,7 %), slikta dūša (31,9 %), vemšana (22,1 %) un krampji. Jāatzīmē, ka hipotensija, slikta dūša, vemšana un krampji ir simptomi, ko bieži novēro saistībā ar hemodialīzi. Reakciju saistība ar injekcijas vietu izjuta 32 no 88 pacientiem.

Tika iesniegta arī publicētā literatūra. No visiem iesniegtajiem pētījumiem ziņots tikai par vienu dzīvību apdraudošu reakciju (*Michael et al., 2002*). Šī reakcija attīstījās pacientam, kuram iepriekš bijušas vairākas ar zālēm saistītas alerģijas, tostarp anafilakse no dzelzs dekstrāna. Turklāt aprakstīti tikai trīs pacienti ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar nātrijs dzelzs(III) glikonāta intravenozu lietošanu. Vienā no šiem gadījumiem bija anafilaktoīda reakcija, otrā — smaga alerģiska reakcija. Būtu interesanti atzīmēt, ka šiem pacientiem attiecīgi bija alerģija pret penicilīnu un alerģija pret lateksu. CHMP apsprieda iespējamību, ka pacientiem ar alerģijām (īpaši 1. tipa alerģijām) var būt paaugstināts nopietnu alerģisko reakciju attīstības risks uz intravenozu dzelzs preparātu ievadīšanu.

Iesniegtie dati par drošumu grūtniecēm un gadījumos, kad traucēta uzsūkšanās zarnās, bija ierobežoti. Viens pētījums parādīja, ka lēna nātrijs dzelzs(III) glikonāta ievadīšana izraisīja mazāk alerģisku reakciju nekā tā ievadīšanā īsākā laika periodā.

#### *Dzelzs(III) karboksimaltoze*

Reģistrācijas apliecības īpašnieka 29 sponsorētajos 1. līdz 3. fāzes pētījumos dažādās terapijas jomās (nefroloģijā, ginekoloģijā, gastroenteroloģijā, neiroloģijā, kardioloģijā un dzelzs deficīta anēmijas terapijā) kopumā tika iesaistīti 13 134 pacienti, no kuriem 6608 saņēma dzelzs(III) karboksimaltozi un tos salīdzināja ar tiem, kuri saņēma citus parenterāli ievadāmus dzelzs preparātus.

No visiem pētījumiem ir ziņots par kopumā 36 paaugstinātas jutības gadījumiem 35 pacientiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ziņoja, ka 25 gadījumi bija saistīti ar dzelzs(III) karboksimaltozi (20 I pakāpes, divi II pakāpes, divi III pakāpes un viens IV pakāpes), divi gadījumi, maz ticams, bija saistīti ar dzelzs(III) karboksimaltozi (viens II pakāpes un viens IV pakāpes), deviņi gadījumi nebija saistīti ar dzelzs(III) karboksimaltozi (seši I pakāpes, viens II pakāpes un divi III pakāpes). Visi pacienti atlaba pēc šā paaugstinātas jutības gadījuma. Vienam no pacientiem šī paaugstinātā jutība attīstījās pēc pirmās un pēc otrās injekcijas. Nenovēroja paaugstinātas jutības gadījumu saistību ar atbildes reakciju uz devu vai devas ievades veidu (neatšķaidītā bolus injekcijā, salīdzinot ar atšķaidītu infūziju).

#### *Dzelzs saharoze*

Tika iesniegti 22 klīniskie pētījumi. Šajos klīniskajos pētījumos visās pētījuma grupās kopumā tika iekļauti/ārstēti vairāk nekā 8000 pacientu, no kuriem gandrīz puse (n=4048) kontrolzāļu veidā vai kā atsaucis (salīdzinājuma) terapiju saņēma dzelzs saharozi. Citi kontroles grupu pacienti tika sagrupēti tādos, kuri saņēma citus intravenozus dzelzs preparātus (n=3364), iekšķīgi lietojamus dzelzs preparātus (n=887), placebo (n=256) vai standarta medicīnisko aprūpi [(SMA), n=159]. Dažos pētījumos

izmantoja tikai dzelzs saharozi, dažos pētījumos iekļāva placebo grupu vai standarta medicīnas aprūpes grupu un dažos pētījumos salīdzināšanai izmantoja citu aktīvo vielu.

Saskaņā ar ziņojumiem pēc *Ring* and *Messmer* klasifikācijas 20 pacienti atveseļojās bez komplikācijām un viens gadījums (viens pacients, I pakāpe) notika pēdējās pārbaudes laikā. Saskaņā ar *Ring* un *Messmer* algoritmu 15 gadījumi, kurus nevērtēja kā smagus, tika kodēti kā I vai II pakāpes gadījumi. Tika ziņots par sešiem smagiem gadījumiem, t. i., par vienu I pakāpes gadījumu, diviem III pakāpes gadījumiem un trīs IV pakāpes gadījumiem. Ziņotais ar dzelzs saharozi saistītais paaugstinātas jutības gadījumu biežums analizētajos klīniskajos pētījumos (0,27 %) bija ievērojami mazāks nekā paaugstinātas jutības attīstības risks attiecīgā pamata populācijā (1,2–16,8 %).

### Pēcreģistrācijas pieredze

Galvenie dati par drošumu, kurus izmantoja *CHMP* vērtējumā un secinājumos, bija visu savienojumu pēcreģistrācijas dati.

#### *Dzelzs(III) hidroksīda dekstrāna komplekss*

Kopš reģistrācijas 2012. gada 29. februārī ir saņemti ziņojumi par kopumā 587 gadījumiem, iegūstot nevēlamo zāļu blakusparādību ziņošanas rādītāju 0,003 % (kas atbilst 1093 ziņojumiem par gadījumiem uz 100 000 pacientdienām). Par lielāko daļu gadījumu ziņots kā par nopietniem (366/587; 62 %).

Kopumā ir ziņots par 168 pirmreizējiem imūnsistēmas darbības traucējumu gadījumiem (28,6 %) orgānu sistēmu klasifikācijas (*System Organ Class – SOC*) ietvaros, tostarp par 147 nopietniem gadījumiem. Visi gadījumi šajā *SOC* ir klasificēti pēc *Ring* un *Messmer* klasifikācijas.

Lielākā daļa gadījumu tika klasificēti kā III pakāpes (53 %), pēc tam sekoja II pakāpes (32 %) gadījumi. Ziņojumos, kas klasificēti kā III pakāpes, visbiežāk minēts termins "anafilaktiskais šoks", un šo gadījumu rezultāts bija atveseļošanās vai atveseļošanās nav notikusi (tikai vienā gadījumā) vai rezultāts nav zināms (astoņos gadījumos). Seši gadījumi (4 %) klasificēti kā IV pakāpes (divi ziņotie anafilaktiskā šoka gadījumi beidzās letāli un četros anafilaktiskā šoka gadījumos notika sirdsdarbības apstāšanās (visi pacienti pilnībā atveseļojās)).

Dažos gadījumos (108 gadījumos no 168 gadījumiem) ziņots par aizkavētu reakcijas attīstīšanos. Aptuveni 90 % gadījumu, kuros ziņots par aizkavētu reakcijas attīstīšanos, tā parādījās 10 minūšu laikā pēc zāļu ievadīšanas, un aptuveni vienai trešdaļai tā parādījās kontroldevas laikā. Tikai vienā gadījumā ir ziņots par vēlīnu reakcijas attīstību (sākums pēc vienas dienas). Par pretalerģijas zāļu lietošanu ziņots 94 gadījumos no 168 gadījumos.

Visi pirmreizējie nopietnie gadījumi, kas nav saistīti ar imūnsistēmas darbības traucējumiem, ir pārskatīti saskaņā ar vispārpieņemtās terminoloģijas kritērijiem III–V pakāpes nevēlamajām blakusparādībām (*CTCAE*), lai neizlaistu nevienu potenciāli nopietnu alerģisku reakciju (n=219 papildu gadījumi).

Klasificējot visus gadījumus, par kuriem, saskaņā ar *CTCAE*, nebija ziņots kā par imūnsistēmas reakcijām, aptuveni 20 % klasificēja kā III pakāpi. Lielāko daļu gadījumu nevarēja novērtēt kā potenciāli nopietnas alerģiskas reakcijas.

Sešus gadījumus klasificēja kā V pakāpi, un tiem visiem bija letāls iznākums sirdsdarbības apstāšanās, hipotensijas vai asinsrites apstāšanās dēļ.

### *Dzelzs(III) izomaltozīds 1000*

Līdz 2012. gada 29. februārim ir saņemti ziņojumi par kopumā 26 paaugstinātas jutības gadījumiem, iegūstot nevēlamo zāļu blakusparādību ziņošanas rādītāju 0,02 %.

Par lielāko daļu gadījumu ziņoja ka par nopietniem, un par pieciem gadījumiem ir ziņots kā par pirmreizējiem imūnsistēmas darbības traucējumiem. No šiem gadījumiem par četriem ir ziņots kā par nopietniem, un tikai par vienu nav ziņots kā par nopietnu.

Pēc *Ring* un *Messmer* klasifikācijas trīs gadījumus klasificēja kā II pakāpes anafilaktoīdas reakcijas un vienu gadījumu — kā III pakāpes reakciju. Divos gadījumos nebija ziņu par simptomiem, par to, vai šī reakcija tikusi ārstēta un vai tās parādīšanās laiks sakrita ar gadījuma ziņošanas dienu, apgrūtinot šo gadījumu klasificēšanu. Visi pieci pacienti pilnībā atveseļojās.

Kopumā saistībā ar dzelzs(III) izomaltozīdu 1000 kopumā ir saņemti 26 spontāni ziņojumi. No tiem 17 ziņojumi tika uzskatīti par nopietniem, no kuriem, kā minēts iepriekš, pieci bija saistīti ar imūnsistēmas darbības traucējumiem. No tiem trīs klasificēti kā anafilaktoīdas reakcijas. Divi no šiem trim anafilaktoīdo reakciju gadījumiem attīstījās pacientiem ar Krona slimību.

### *Dzelzs glikonāts (nātrija dzelzs(III) glikonāts)*

Turpmāku analīzi veica spontāniem vai sagaidāmiem, medicīniski apstiprinātiem vai neapstiprinātiem, līdz 2011. gada 15. decembrim reģistrētiem gadījumiem. Ņēma vērā tikai gadījumus, kuros nātrija dzelzs(III) glikonātu lietoja parenterāli. Kopumā tika reģistrēti 1649 gadījumi, tostarp 546 nopietni un 1103 mazāk nopietni, kas atbilda 6179 zāļu nevēlamajām blakusparādībām.

Attiecībā uz alerģiskām reakcijām kopumā konstatēja 846 gadījumus/1524 zāļu nevēlamās blakusparādības, no kurām aptuveni puse bija nopietnas, bet puse — mazāk nopietnas.

Nātrija dzelzs(III) glikonātu pamatā izrakstīja dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai un retos gadījumos — anēmijas ārstēšanai grūtniecības laikā.

No 20 pacientiem, kuriem attīstījās IV pakāpes reakcija, sešiem (6) pacientiem iestājās nāve. No šiem sešiem pacientiem, pieciem pacientiem nāve iestājās dažas dienas pēc pēdējās injekcijas no nealerģiskas reakcijas (piemēram, amputācijas komplikācijām, septiska šoka, bronhopulmonālas slimības komplikācijām, rbdomiolīzes un plaušu embolijas). Vienam pacientam ar alerģijām anamnēzē un smagām komplikācijām (neprecizētām) pēc dekstrāna lietošanas nātrija dzelzs(III) glikonāta deva tika pārdozēta, un nāves celonis bija akūts miokarda infarkts nātrija dzelzs(III) glikonāta infūzijas ievadīšanas dienā.

To 20 pacientu vidū, kuriem attīstījās IV pakāpes anafilaktiska reakcija, 35 % (7/20) pacientu bija paaugstinātas jutības reakcijas anamnēzē. Tas atbalsta secinājumu, ka pacientiem ar zināmām alerģijām un imūniem vai iekaisuma procesiem (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu) ir palielināts paaugstinātas jutības reakciju risks.

Aptuveni vienā trešdaļā kopējo gadījumu skaita (223/846) pacienti atveseļojās pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ievadot nātrija dzelzs(III) glikonātu atkārtoti, 3 % gadījumu pacienti izjuta tās pašas nevēlamās zāļu blakusparādības, galvenokārt alerģiskas reakcijas bez simptomu pasliktināšanās. Tikai viens pacients, atkārtoti ievadot nātrija dzelzs(III) glikonātu, izjuta simptomu pasliktināšanos: nelielu ādas reakciju infūzijas ievadīšanas vietā, bet otrajā ievadīšanas reizē — hipotensiju, sinkopi, sliktu dūšu un vemšanu. Visi pacienti atlaba pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Paaugstinātas jutības reakcijas tika novērotas arī grūtniecēm. Anafilaktiska reakcija attīstījās vismaz vienai no 19 grūtniecēm. Šīs 19 pacientes atlaba pēc nātrija dzelzs(III) glikonāta lietošanas pārtraukšanas ar koriģējošu terapiju vai bez tās. Lielākā daļa no viņām saņēma tikai vienu infūziju.

Aptuveni 80 % gadījumu grūtniecības iznākums nebija zināms. Tomēr nātrija dzelzs(III) glikonāta ļoti nelielās *in utero* iedarbības dēļ jebkādu patoloģiju attīstības risks jaundzimušajiem šķiet maz ticams.

846 gadījumos, kuros attīstījās alerģiska reakcija, 55 pacienti (6,5 %) pirms pirmās intravenozās infūzijas saņēma nātrija dzelzs(III) glikonāta kontroldevu. Šī kontroldeva, šķiet, nenovērš smagu reakciju attīstību. Turklāt kontroldeva tās parakstītājam var radīt maldīgu pārliecību, ka alerģiskas reakcijas attīstība ir maz ticama.

#### *Dzelzs(III) karboksimaltoze*

Līdz 2011. gada 31. decembrim kopumā konstatēja 236 ar paaugstinātu jutību saistītus gadījumus ar kopējo 393 160 pacientgadu ekspozīciju. Tas atbilst 0,060 % paaugstinātas jutības gadījumu biežuma rādītājam, kas ir zemāks nekā klīniskajos pētījumos konstatētais biežuma rādītājs.

Pēcregistrācijas paaugstinātas jutības gadījumu smaguma analīze parādīja, ka 33 no 178 nopietniem gadījumiem bija nepieciešama hospitalizācija, 31 no 178 smagiem gadījumiem bija saistīts ar draudiem dzīvībai, no kuriem sešiem pacientiem anamnēzē bija alerģija. Ir ziņots arī par letālu gadījumu.

Lielākajā daļā gadījumu ar nevēlamo blakusparādību saistītā paaugstinātā jutība (26,1 %) attīstījās piecas līdz 30 minūtes pēc dzelzs(III) karboksimaltozes ievadīšanas, kam cieši sekoja ar nevēlamo blakusparādību saistīta paaugstināta jutība, kas attīstījās infūzijas/injekcijas ievadīšanas laikā (15,9 %).

Šķiet, nav konsekventa veida vai paredzamas devas, vai infūzijas apjoma, kas korelē ar šo gadījumu attīstības iespējamību, un ir svarīgi, ka lielākas individuālās devas, šķiet, nekorelē ar gadījumu biežumu vai smagumu.

Kopumā pēcregistrācijas dati atbilst zināmajam dzelzs(III) karboksimaltozes drošības profilam. Kopumā ziņots par 236 paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem (galvenokārt I un II pakāpes). Kopumā ziņots par 34 III pakāpes (14,4 %) un diviem IV pakāpes (0,8 %) gadījumiem. Šie visi pacienti atveseļojās. Bija ziņots arī par vienu letālu gadījumu.

#### *Dzelzs saharoze*

Reģistrācijas apliecības īpašnieka datubāzē kopumā konstatēja 317 paaugstinātas jutības gadījumus, kas attīstījās 13 824 369 pacientgados (līdz 2011. gada 31. decembrim). Lielākā daļa pacientu bija sievietes.

Astoņos gadījumos no kopumā 51 gadījuma, kad bija apdraudēta dzīvība (15,7 %; 8/51 gadījumi, viens novērtēts kā IV pakāpes gadījums), pacientam anamnēzē bija alerģija. Predispozīcija uz alerģiju vai iepriekšēja saslimšana ar astmu var izpausties smagākā reakcijā.

Gan klīniskā pētījuma datubāzē, gan pēcregistrācijas drošuma datubāzē uzreiz pirms notikuma lietotā deva ievērojami atšķiras. Šķiet, nav konsekventa veida vai paredzamas devas, kā arī lielākas individuālās devas, kas korelētu ar gadījumu biežumu vai smagumu.

Nav konsekventa veida vai paredzama devas ievades veida saistībā ar šo notikumu attīstību, un ir svarīgi, ka lielākas individuālās devas, šķiet, nekorelē ar gadījumu biežumu vai smagumu.

Lielākā daļa ar paaugstinātu jutību saistīto gadījumu (15,1 %) attīstījās stundu līdz 24 stundas pēc ārstēšanas ar dzelzs saharozi, kam cieši sekoja ar paaugstinātu jutību saistīti gadījumi, kas attīstījās piecu līdz 30 minūšu laikā (13,9 %).

Rezumējot attiecībā uz pēcregistrācijas datiem, ziņoja par 317 paaugstinātas jutības gadījumiem (biežuma rādītājs 0,0022 %). Gadījumos, kad iznākums bija zināms, lielākā daļa pacientu atveseļojās

bez sekām (94,8 %). Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka informāciju no deviņiem ziņotajiem letālajiem gadījumiem paaugstinātas jutības dēļ seši (1,9 %, 6/317) uzskatāmi par saistītiem.

#### Kontroldeva

Dažām izvērtētajām parenterāli ievadāmām dzelzi saturošām zālēm ir rekomendācija pirms pilnas zāļu devas ievadīšanas ievadīt kontroldevu. Tā kā dati no pēcreģistrācijas ziņošanas apliecina, ka veiksmīga kontroldevas ievadīšana var radīt maldīgu pārliecību zāļu ievadīšanas speciālistiem, kontroldevas ievadīšana nav jāveic. Tā vietā ir jāievēro piesardzība katrā dzelzs ievadīšanas reizē, pat atkārtotas ievadīšanas gadījumos. Noslēgumā *CHMP* rekomendēja nevienā intravenozi lietojamu dzelzi saturošu zāļu gadījumā neievadīt kontroldevu.

### **Riska mazināšanas pasākumi un citas farmokovigilances darbības**

Kā riska mazināšanas pasākumu daļu *CHMP* uzskatīja par nepieciešamu nodrošināt, lai visa būtiskā informācija par šo zāļu drošu lietošanu tiktu attiecināta uz visām reģistrētajām zālēm, un tādēļ vienojās par formulējumu attiecīgajam apakšpunktam saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju attīstības risku, tostarp apakšpunktu par grūtniecību.

*CHMP* apstiprināja nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*), lai paziņotu par esošā pārskata rezultātu un paziņotu veselības aprūpes speciālistiem par šo zāļu atjaunināto ievadīšanas veidu apstākļos, kad ir pieejams apmācīts personāls un aprīkojums pacienta atdzīvināšanai, kā arī lai uzsvērtu paaugstinātas jutības reakciju attīstības risku.

Turklāt *CHMP* pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekiem ik gadu iesniegt ikgadējo kopējo pārskatu par paaugstinātas jutības gadījumu ziņojumiem, visiem letālajiem gadījumiem un visiem ar grūtniecību saistītiem gadījumiem kopā ar datiem par kopējo izmantošanu gada laikā. Arī *PRAC* ieteica šo rekomendāciju *CHMP* pieprasītās konsultācijas laikā.

*CHMP* arī vienojās par nepieciešamību iesniegt atjauninātu riska pārvaldības plānu tām zālēm, kurām jau ir riska pārvaldības plāns. *CHMP* prasa, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedz ES riska mazināšanas plānu zālēm, kurām tāda nav.

Turklāt *PRAC* pieprasīja iesniegt pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*PASS*) protokolu kopā ar riska pārvaldības plānu, lai labāk raksturotu bažas par paaugstinātas jutības reakciju drošumu. *CHMP* pieprasītās konsultācijas laikā, šo rekomendāciju ieteica arī *PRAC*.

Nobeigumā *CHMP* pieprasīja riska pārvaldības plāna ietvaros iesniegt izglītojošu materiālu zāļu parakstītājiem, kā arī pacientiem, uzsverot paaugstinātas jutības reakciju riskus un brīdinājumus (piemēram, pārbaudes sarakstu, kas jāievieš dalībvalsts līmenī).

### **Vispārējs secinājums**

Komiteja pārskatīja visu no preklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem pieejamo informāciju, publicēto literatūru un pēcreģistrācijas pieredzi par intravenozi lietojamu dzelzi saturošu zāļu drošumu attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām.

Tā kā šā vērtējuma secinājumi tika pamatoti galvenokārt ar pēcreģistrācijas datiem, nebija iespējams konstatēt atšķirības starp šiem dzelzs kompleksiem sakarā ar to izraisītām paaugstinātas jutības reakcijām. Tāpēc *CHMP* secinājumi ir attiecināmi uz visiem šajā pārskatā izvērtētajiem dzelzs kompleksiem.



*CHMP* secināja, ka intravenozi lietojamu dzelzi saturošu zāļu ieguvuma un risku attiecība ir labvēlīga, jo ieguvumi joprojām pārsniedz risku, ārstējot dzelzs deficītu, ja iekšķīgs zāļu ievadīšanas veids ir nepietiekams vai slikti panesams. Turklāt *CHMP* vienojās par izmaiņām zāļu aprakstā, papildu farmakovigilances darbībām un riska mazināšanas pasākumiem, lai risinātu jautājumu saistībā ar paaugstinātas jutības gadījumiem visiem pacientiem, tostarp lietošanu grūtniecības laikā. Īpaši attiecībā uz grūtniecību *CHMP* ieteica neizmantot intravenozi lietojamās dzelzs kompleksus grūtniecēm agrīnajā grūtniecības periodā, jo pirmajā grūtniecības trimestrī iekšķīga dzelzs lietošana var būt ļoti panesama. Vēlākā grūtniecības periodā intravenozus dzelzs preparātus var lietot, bet tikai rūpīgi apsverot riskus mātei un auglim. Pacientiem ar zināmām alerģijām un ar imūniem vai iekaisuma procesiem (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu), lietojot šīs zāles, var būt palielināts risks, jo viņu stāvoklis var pasliktināties, ja vien neuzskata, ka šo pacientu ieguvums atsver riskus. Visu šo dzelzs kompleksu ievadīšana ir jāveic apstākļos, kuros pieejams personāls, kas spēj atpazīt un ārstēt paaugstinātas jutības reakcijas, un vietā, kur pieejams atdzīvināšanai nepieciešamais aprīkojums. Tiek ieteikta arī uzmanīga paaugstinātas jutības pazīmju novērošana dzelzi saturošu zāļu intravenozas ievadīšanas laikā, kā arī vismaz 30 minūtes pēc tās.

*CHMP* secināja, ka informācija par kontroldevu nav piemērota, jo veselības aprūpes speciālistiem var sniegt maldīgu pārlicību.

*CHMP* apstiprināja vēstuli veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*), lai paziņotu par šās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

*CHMP* arī vienojās par to, ka reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāiesniedz ikgadējais kopējais pārskats par paaugstinātas jutības gadījumu ziņojumiem visiem letālajiem gadījumiem un gadījumiem, kas saistīti ar grūtniecību, kopā ar patēriņa datiem, izmantojot to pašu datu slēgšanas brīdi, iedarbības definīciju, gadījuma definīciju, kā arī reakcijas smaguma klasifikāciju saskaņā ar *Ring* un *Messmer* klasifikāciju. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir arī jāgroza riska pārvaldības plāns, kopā ar riska pārvaldības plānu jāiesniedz *PASS* protokols, lai raksturotu paaugstinātas jutības reakciju drošuma apsvērumus, kā arī jānodrošina izglītojošs materiāls zāļu parakstītājiem un pacientiem. Pēdējais ir jāiekļauj arī riska pārvaldības plānā, uzsverot paaugstinātas jutības reakciju riskus un brīdinājumus.

### **Ieguvumu un riska attiecība**

Komiteja secināja, ka ieguvuma un riska attiecība dzelzi saturošām intravenozi lietojamām zālēm dzelzs deficīta gadījumos, kad iekšķīga dzelzs lietošana nav pietiekama vai ir slikti panesama, saglabājas pozitīva normālos lietošanas apstākļos, ņemot vērā ierobežojumus, brīdinājumus, izmaiņas zāļu aprakstā, papildu farmakovigilances darbības un riska mazināšanas pasākumus, par kuriem panākta vienošanās.

### **Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Tā kā

- Komiteja ir ņēmusi vērā procedūru, kas atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam ir veikta intravenozi lietojamu dzelzi saturošām zālēm;
- Komiteja ir pārskatījusi visu no preklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem pieejamo informāciju, farmakoepidemioloģiskos pētījumus, publicēto literatūru un pēcreģistrācijas pieredzi par dzelzi saturošu intravenozi lietojamu zāļu drošumu attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām;

- *CHMP* uzskata, ka intravenozi lietojamu dzelzi saturošu zāļu ieguvumi joprojām pārsniedz riskus, ārstējot dzelzs deficītu, ja iekšķīgs zāļu ievadīšanas veids ir nepietiekams vai slikti panesams;
- turklāt Komiteja uzsvēra, ka dzelzi saturošas zāles drīkst ievadīt intravenozi tikai, ja ir nekavējoties pieejams anafilaktisko/anafilaktoīdo reakciju novērtēšanā un vadīšanā apmācīts personāls, kā arī nekavējoties pieejams atdzīvināšanai nepieciešamais aprīkojums; dzelzi saturošu zāļu intravenozas ievadīšanas laikā, kā arī vismaz 30 minūtes pēc tās pacients ir rūpīgi jānovēro, vai viņam nav paaugstinātas jutības pazīmju;
- Komiteja uzskatīja, ka pacientiem ar zināmām alerģijām (tostarp alerģijām pret zālēm) un pacientiem ar imūniem vai iekaisuma procesiem (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu), kā arī pacientiem ar smagu astmu, ekzēmu vai citām alerģiskām atopijām anamnēzē ir palielināts paaugstinātas jutības attīstības risks; šiem pacientiem intravenozi lietojamās dzelzs zāles ir jāievada tikai tad, ja ieguvums nepārprotami pārsniedz iespējamo risku;
- Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos datus par drošumu, lai saglabātu labvēlīgu ieguvuma un risku attiecību, šo dzelzi saturošo zāļu intravenoza lietošana ir jāaizliedz pacientiem ar paaugstinātas jutības reakcijām anamnēzē pret aktīvo vielu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, kā arī pacientiem, kuriem attīstījusies alerģiska reakcija pret citām parenterāli ievadāmām dzelzi saturošām zālēm; turklāt *CHMP* uzsvēra, ka šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecēm pirmajā grūtniecības trimestrī; šī ārstēšana jāizmanto tikai otrajā vai trešajā trimestrī, ja ieguvums nepārprotami pārsniedz riskus gan mātei, gan auglim;
- Komiteja secināja, ka ir nepieciešami tālāki riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem; visu šo zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāuzsāk kumulatīva ikgadējā ziņošana par paaugstinātas jutības reakcijām; turklāt *CHMP* pieprasīja, lai tiktu vadīts *PASS*, turpinot novērtēt bažas par paaugstinātas jutības reakciju drošumu, kā arī izstrādājot atbilstošus izglītojošus materiālus pacientiem un zāļu parakstītājiem.

Tādēļ Komiteja secināja, ka ieguvuma un riska attiecība dzelzi saturošām zālēm intravenozai lietošanai dzelzs deficīta gadījumos, kad iekšķīga dzelzs lietošana nav pietiekama vai ir slikti panesama, saglabājas pozitīva normālos lietošanas apstākļos, ņemot vērā ierobežojumus, brīdinājumus, izmaiņas zāļu aprakstā, papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumus, par kuriem panākta vienošanās.