

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo (patrz Aneks I)

W 2011 r. francuska agencja ds. leków (ANSM) wyraziła obawy dotyczące ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na dożylny produkt zawierający żelazo, wskazane do stosowania w leczeniu niedoboru żelaza, gdy doustne podawanie produktu jest niewystarczające lub słabo tolerowane, w szczególności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (poddawanych hemodializie), ale również przed i po zabiegach chirurgicznych lub w przypadku zaburzeń wchłaniania jelitowego. Szczególnie obawy wzbudziło ryzyko związane ze stosowaniem produktów zawierających niskocząsteczkowy dekstran żelaza (ang. low molecular-weight iron-dextran, LMWID), zwłaszcza u kobiet w ciąży, u których zaobserwowano hipertonię macicy.

W związku z powyższym w dniu 7 grudnia 2011 r. zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Francja zwróciła się do CHMP o ocenę wyżej wspomnianych obaw związanych z reakcjami nadwrażliwości oraz ich wpływem na stosunek korzyści do ryzyka stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo, a także o ocenę działań koniecznych do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktów oraz o wydanie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszono czy wycofane.

Kompleksami żelaza, które objęto wspomnianą procedurą, są glukonian żelaza (glukonian sodowo-żelazowy), sacharoza żelaza, dekstran żelaza, karboksymaltoza żelaza oraz izomaltozyd żelaza (III) 1000.

Termin nadwrażliwość (określany również mianem reakcji alergicznych) odnosi się do niepożądanych reakcji prawidłowego układu odpornościowego, w tym alergii i reakcji autoimmunologicznych. Reakcje te mogą być szkodliwe, uciążliwe lub, w niektórych przypadkach, śmiertelne. Jeden ze sposobów klasyfikacji reakcji nadwrażliwości opiera się na definicji Ringa i Messmera<sup>1</sup>. Zgodnie z tą definicją stopień I obejmuje objawy skórne i/lub łagodną gorączkę; stopień II obejmuje wyraźne, ale niezagrażające życiu objawy, reakcje ze strony układu krążenia (częstoskurcz, niedociśnienie), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności) i oddechowe; objawy stopnia III obejmują wstrząs, zagrażające życiu skurcze mięśni gładkich (oskrzeli, macicy); stopień IV obejmuje nagłe zatrzymanie krążenia i/lub oddychania.

CHMP zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedstawienie szczegółowej analizy, zgodnej z klasyfikacją wg Ringa i Messmera, w celu przeprowadzenia oceny ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań przedklinicznych i klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczących reakcji nadwrażliwości na dożylny produkt leczniczy zawierający żelazo.

### Badania przedkliniczne

Przeprowadzono jedynie kilka badań przedklinicznych z zastosowaniem niskocząsteczkowych dekstranów żelaza (LMWID) oraz izomaltozydu żelaza (III) 1000, natomiast podmioty odpowiedzialne nawiązały jedynie do tych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków, które były istotne z punktu widzenia immunogenności. W przypadku glukonianu żelaza (glukonianu sodowo-żelazowego) przedłożono przegląd programu badań toksykologicznych, prowadzonych od lat 70. XX wieku do roku 1996 w celu uzasadnienia wniosku o rejestrację kompleksu glukonianu sodowo-żelazowego. W odniesieniu do karboksymaltozy żelazowej oraz sacharozy żelaza podczas badań prowadzonych na

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

świnkach morskich, którym podawano surowicę odpornościową zawierającą przeciwciała przeciwko dekstranowi żelaza, zaobserwowano wyraźną reakcję skórą po podaniu dekstranu (kontrola pozytywna). Jednak nie zaobserwowano żadnych reakcji skórnych po podaniu karboksymaltozy żelazowej lub sacharozy żelaza. Ponadto przy zastosowaniu testów odwrotnej immunodyfuzji radialnej badano reaktywność *in vitro* różnych dożylnych preparatów zawierających żelazo względem przeciwciał przeciwko dekstranowi.

Cytotoksyczność różnych kompleksów żelaza udokumentowano w piśmiennictwie. Jest ona wynikiem tworzenia się reaktywnych form tlenu (RFT). Mimo że cytotoksyczność ta jest właściwa dla różnych kompleksów żelaza, jest ona związana z trwałością kompleksu, a więc z węglowodanem zastosowanym do powlekania. Jednak omówienie istniejących danych uzyskanych w badaniach przedklinicznych nie wyjaśnia kwestii immunogenności, w związku z czym istniejące dane przedkliniczne nie umożliwiają sformułowania jednoznacznych wniosków. CHMP sformułował swoje wnioski w oparciu o dane kliniczne oraz dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

## **Bezpieczeństwo kliniczne**

### Badania kliniczne

#### *Kompleks wodorotlenku żelaza (III) i dekstranu*

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził jedynie dwa badania z zastosowaniem kompleksu wodorotlenku żelaza (III) i dekstranu niskocząsteczkowego.

Dokonano systematycznego przeglądu właściwych publikacji, którym objęto randomizowane badania kliniczne oraz badania o odmiennych projektach, w tym badania retrospektywne i prospektywne bez udziału grup kontrolnych, o ile obejmowały one zgłoszenia niepożądanych działań leku związanych ze stosowaniem kompleksu niskocząsteczkowego dekstranu żelaza (LMWID).

Zidentyfikowano łączną liczbę 33 publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania LMWID. Większość z nich dotyczyła pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), a także leczenia pacjentów poddawanych przewlekłej hemodializie (HD). Do pozostałych grup należeli pacjenci objęci całkowitym żywieniem pozajelitowym w warunkach domowych, osoby z brakiem tolerancji lub odpowiedzi na żelazo podawane doustnie, dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit (NZJ), pacjenci z rakiem oraz kobiety w ciąży. Stosowano różne schematy leczenia, począwszy od dawek podtrzymujących wynoszących 100 mg u pacjentów poddawanych hemodializie, a skończywszy na przyspieszonych infuzjach wysokiej dawki całkowitej (ang. total dose infusion, TDI). Większość badań miała charakter retrospektywny.

W większości publikacji przeważającą część reakcji rzekomoanafilaktycznych zgłoszonych w związku z przyjmowaniem LMWID zaklasyfikowano jako I i II stopień nasilenia objawów wg klasyfikacji Ringa i Messmera. Jednak Fishbane i wsp. w swojej publikacji (1996) zgłosili pojedynczy przypadek wystąpienia reakcji stopnia IV (nagłe zatrzymanie krążenia), a ponadto zgłoszono łączną liczbę piętnastu przypadków nadwrażliwości (7,3%), głównie stopnia II–III, w populacji poddawanej hemodializie (Haddad i wsp., 2009), z których wszystkie wystąpiły w okresie podawania dawki testowej.

Zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego pacjenta, a także większe narażenie w obrębie grupy otrzymującej LMWID w porównaniu z grupą otrzymującą sacharozę żelaza, jednak nie zaobserwowano różnicy pomiędzy sacharozą żelaza a glukonianem żelaza (Ganguli i wsp. 2008) w populacji pacjentów z PChN.

W odniesieniu do anemii wywołanej niedoborem żelaza przedstawiono trzy publikacje bez doniesień dotyczących reakcji rzekomoanafilaktycznych.

W przypadku populacji z nieswoistym zapaleniem jelit, według Khalil i wsp. (2011), reakcje rzekomoanafilaktyczne wystąpiły u 6% pacjentów z NZJ (stopień I–II wg Ringa i Messmera).

#### *Izomaltozyd żelaza (III) 1000*

Ukończono jedynie trzy badania z zastosowaniem izomaltozydu żelaza (III) 1000, a jedenaście badań jest nadal w toku. Wszystkie badania przeprowadzono z użyciem protokołu, który nie obejmował stosowania dawki testowej.

W ukończonych badaniach niepożądane działania leku o potencjalnie alergicznym charakterze wystąpiły u trzech pacjentów. Do analizy reakcji alergicznych wg klasyfikacji Ringa i Messmera włączono dwa przypadki niepożądanego działania leku, pochodzące z badań analizowanych lub ukończonych. W odniesieniu do trwających badań klinicznych zgłoszono jedynie dwie ciężkie reakcje niepożądane. Stąd w badaniach klinicznych stwierdzono cztery przypadki reakcji alergicznych, które prawdopodobnie były związane z zastosowaniem izomaltozydu żelaza (III) 1000. Są to cztery przypadki spośród około 260 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z użyciem izomaltozydu żelaza (III) 1000 (badaniach, w których oceniano również parametry bezpieczeństwa). Podsumowując, uzyskane w badaniach klinicznych dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu są bardzo ograniczone. W związku z tym nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków dotyczących bezpieczeństwa jedynie na podstawie tych badań.

#### *Glukonian sodowo-żelazowy*

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glukonianu sodowo-żelazowego jako leczenia pierwszego rzutu w anemii wywołanej niedoborem żelaza u pacjentów poddawanych hemodializie nerek, przyjmujących uzupełniającą rekombinowaną ludzką erytropoetynę, przeprowadzono jedno główne i jedno uzupełniające badanie z grupą kontrolną u osób dorosłych.

W badaniu głównym z grupą kontrolną glukonian sodowo-żelazowy podawano łącznej liczbie 88 pacjentów. U trzech pacjentów wystąpiły reakcje alergiczne, wskutek czego przerwano podawanie produktu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów ze wszystkich leczonych grup to niedociśnienie (48,7%), nudności (31,9%), wymioty (22,1%) oraz kurcze. Warto zauważyć, że niedociśnienie, nudności, wymioty i kurcze często stanowią objawy związane z hemodializą. U trzydziestu dwóch spośród 88 pacjentów wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Przedstawiono również opublikowane piśmiennictwo. Wśród wyników wszystkich przedłożonych badań stwierdzono tylko jedną reakcję zagrażającą życiu (Michael i wsp., 2002). Reakcja ta wystąpiła u pacjenta z alergiami na wiele leków w wywiadzie, w tym reakcją anafilaktyczną na dekstran żelaza. Ponadto opisano przypadki jedynie trzech pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podaniem dożylnego glukonianu sodowo-żelazowego. Jeden z tych przypadków dotyczył reakcji rzekomoanafilaktycznej, a inny — prawdopodobnie ciężkiej reakcji alergicznej. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż pacjenci ci mieli alergię odpowiednio na penicylinę i lateks. CHMP omówił prawdopodobieństwo zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych na podawane dożylnie żelazo u pacjentów z alergiami (zwłaszcza alergiami typu 1).

Przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tych produktów w ciąży oraz w przypadkach zaburzeń wchłaniania jelitowego były bardzo ograniczone. W jednym z badań wykazano, że powolne podawanie glukonianu sodowo-żelazowego wywołuje mniej reakcji alergicznych niż podawanie tego leku w krótkim czasie.

### *Karboksymaltoza żelazowa*

Przeprowadzono 29 sponsorowanych przez podmioty odpowiedzialne badań fazy I–III w różnych obszarach terapeutycznych (nefrologia, ginekologia, gastroenterologia, neurologia, kardiologia oraz anemia wywołana niedoborem żelaza) z łącznym udziałem 13 134 pacjentów, spośród których u 6608 osób podawano karboksymaltozę żelazową i dokonano porównania z pacjentami otrzymującymi inne podawane pozajelitowo postacie żelaza.

W przebiegu wszystkich badań zgłoszono 36 zdarzeń nadwrażliwości, które wystąpiły u 35 pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny poinformował, że 25 zdarzeń było związanych z podaniem karboksymaltozy żelazowej (20 zdarzeń stopnia I, 2 — stopnia II, 2 — stopnia III oraz 1 — stopnia IV), 2 zdarzenia prawdopodobnie nie były związane z podaniem karboksymaltozy żelazowej (1 zdarzenie stopnia II oraz 1 zdarzenie stopnia IV), a 9 zdarzeń nie było związanych z podaniem karboksymaltozy żelazowej (6 zdarzeń stopnia I, 1 — stopnia II oraz 2 — stopnia III). Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia nadwrażliwości, powrócili do zdrowia. U jednego z pacjentów zdarzenie nadwrażliwości wystąpiło po pierwszym i drugim wstrzyknięciu. W przypadkach tych zdarzeń nie zaobserwowano odpowiedzi na dawkę ani związku ze sposobem podania (wstrzyknięcie w nierozcieńczonym bolusie w porównaniu z rozcieńczoną infuzją).

### *Sacharoza żelaza*

Przedstawiono wyniki dwudziestu dwóch badań klinicznych. We wszystkich grupach tych badań klinicznych uwzględniono/leczono ponad 8000 pacjentów, z których blisko połowa (N=4048) otrzymywała sacharozę żelaza w charakterze produktu badanego lub leku referencyjnego (porównawczego). Pozostałych pacjentów z grup kontrolnych podzielono na tych, którzy otrzymywali inne dożylnie preparaty żelaza (N=3364), doustne preparaty żelaza (N=887), placebo (N=256) lub leczenie standardowe [(LS), N=159]. W niektórych badaniach podawano jedynie sacharozę żelaza, inne obejmowały grupę otrzymującą placebo lub grupę leczenia standardowego, natomiast w niektórych badaniach stosowano inną substancję czynną jako produkt porównawczy.

Zgodnie ze zgłoszeniami obejmującymi klasyfikację wg Ringa i Messmera dwudziestu pacjentów powróciło do zdrowia bez następstw, natomiast jeden przypadek (stopień I, 1 pacjent) nie zakończył się w momencie ostatniej obserwacji. Zgodnie z algorytmem Ringa i Messmera wszystkie z 15 łagodnych przypadków sklasyfikowano jako przypadki stopnia I lub II. Natomiast 6 ciężkich przypadków zgłoszono jako 1 przypadek stopnia I, 2 przypadki stopnia III oraz 3 przypadki stopnia IV. Częstość występowania zdarzeń związanych z nadwrażliwością zgłoszonych w związku z przyjmowaniem sacharozy żelaza w trakcie analizowanych badań klinicznych (0,27%) była znacząco niższa w porównaniu z ryzykiem wystąpienia zdarzeń nadwrażliwości w przypadku odpowiednich populacji pierwotnych (1,2–16,8%).

### Informacje zebrane po wprowadzeniu produktów do obrotu

W przypadku wszystkich kompleksów główne dane dotyczące bezpieczeństwa, wykorzystane w procedurze oceny oraz we wnioskach CHMP, stanowiły dane uzyskane po wprowadzeniu produktów do obrotu.

### *Kompleks wodorotlenku żelaza (III) i dekstranu*

Od momentu dopuszczenia do obrotu do dnia 29 lutego 2012 r. otrzymano łączną liczbę 587 opisów przypadków, uzyskując wskaźnik zgłoszeń niepożądanych działań leku wynoszący 0,003% (co odpowiada 1093 zgłoszeniom przypadającym na 100 000 pacjentodni). Większość przypadków zgłoszono jako ciężkie (366/587; 62%).

Zgłoszono łączną liczbę 168 przypadków, w tym 147 ciężkich, ze zdarzeniem pierwszorzędowym sklasyfikowanym jako zaburzenia układu odpornościowego (28,6%) według klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC). Wszystkie te przypadki sklasyfikowano wg skali Ringa i Messmera.

Większość przypadków sklasyfikowano jako stopień III (53%), a nieco mniej — jako stopień II (32%). W odniesieniu do zgłoszeń przypadków sklasyfikowanych jako stopień III najczęściej występującym terminem był „wstrząs anafilaktyczny”, a same przypadki kończyły się wyzdrowieniem, brakiem wyzdrowienia (tylko 1 przypadek) lub nieznanymi skutkami (8 przypadków). Sześć przypadków (4%) sklasyfikowano jako stopień IV (2 zgłoszone śmiertelne przypadki wstrząsu anafilaktycznego i 4 przypadki wstrząsu anafilaktycznego prowadzącego do nagłego zatrzymania krążenia (wszyscy pacjenci w pełni wyzdrowieli)).

W niektórych przypadkach (108 spośród 168) zgłoszono czas, który upłynął do wystąpienia reakcji. W około 90% przypadków, w których zgłoszono czas do wystąpienia reakcji, reakcja ta nastąpiła w ciągu 10 minut od podania, a w około jednej trzeciej przypadków wystąpiła w okresie podawania dawki testowej. Tylko w jednym przypadku reakcję zgłoszono jako zdarzenie późno występujące (wystąpienie reakcji po jednym dniu). W 94 na 168 przypadków zastosowano leczenie przeciwalergiczne.

Dokonano przeglądu wszystkich ciężkich przypadków, w związku z którymi zgłoszono zdarzenia pierwszorzędowe inne niż zaburzenia układu odpornościowego, zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE) stopnia III–V, aby nie przeoczyć żadnych potencjalnych ciężkich reakcji alergicznych (n=219 dodatkowych przypadków).

W klasyfikacji wszystkich przypadków, których nie zgłoszono jako reakcje o podłożu immunologicznym, około 20% sklasyfikowano jako stopień III zgodnie z kryteriami CTCAE. Przeważającej większości przypadków nie można było ocenić jako potencjalnych ciężkich reakcji alergicznych.

Sześć przypadków sklasyfikowano jako stopień V i wszystkie doprowadziły do zgonu spowodowanego nagłym zatrzymaniem krążenia, niedociśnieniem lub niewydolnością krążenia.

### *Izomaltozyd żelaza (III) 1000*

Do dnia 29 lutego 2012 r. otrzymano łączną liczbę 26 opisów przypadków dotyczących nadwrażliwości, uzyskując wskaźnik zgłoszeń niepożądanych działań leku wynoszący 0,02%.

Większość przypadków zgłoszono jako ciężkie, natomiast w pięciu przypadkach jako zdarzenie pierwszorzędowe zgłoszono zaburzenia układu odpornościowego. Jeden z tych przypadków zgłoszono jako łagodny, a cztery — jako ciężkie.

Trzy przypadki sklasyfikowano jako reakcje rzekomoanafilaktyczne stopnia II, natomiast jeden — jako reakcję stopnia III, zgodnie z klasyfikacją Ringa i Messmera. W dwóch przypadkach nie zgłoszono żadnych objawów ani tego, czy zastosowano leczenie reakcji, a także nie podano czasu, który upłynął do wystąpienia reakcji w postaci innej niż dzień zgłoszonego zdarzenia, co utrudniło klasyfikację tych zdarzeń. Każdy z pięciu pacjentów w pełni wyzdrowiał.

Podsumowując, odnotowano w sumie 26 spontanicznych zgłoszeń związanych z podawaniem izomaltozydu żelaza (III) 1000. Spośród tych zgłoszeń 17 uznano za ciężkie, z których pięć stanowiły zaburzenia układu odpornościowego, jak wspomniano powyżej. Spośród tych pięciu zgłoszeń 3 sklasyfikowano jako reakcje rzekomoanafilaktyczne. Dwie z tych 3 reakcji rzekomoanafilaktycznych wystąpiły u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

### *Glukonian żelaza (glukonian sodowo-żelazowy)*

Poniższe analizy przeprowadzono w oparciu o przypadki spontaniczne lub przewidziane, potwierdzone lub niepotwierdzone medycznie, zarejestrowane do dnia 15 grudnia 2011 r. Pod uwagę brano jedynie te przypadki, w których glukonian żelaza podawano pozajelitowo. Odnotowano w sumie 1649 przypadków, w tym 546 ciężkich i 1103 łagodnych, odpowiadających 6179 niepożądanym działaniom leku.

W odniesieniu do reakcji alergicznych rozpoznano łączną liczbę 846/1524 przypadków niepożądanego działania leku / zdarzeń niepożądanych, z których około połowę stanowiły przypadki ciężkie, a połowę — łagodne.

Glukonian sodowo-żelazowy przepisywano głównie w leczeniu anemii wywołanej niedoborem żelaza, natomiast rzadko — w leczeniu anemii w czasie ciąży.

Spośród 20 pacjentów, u których wystąpiła reakcja stopnia IV, sześciu (6) zmarło. Spośród tych 6 pacjentów, 5 zmarło z powodu reakcji niealergiczej kilka dni po ostatnim wstrzyknięciu (np. z powodu powikłań po amputacji, wstrząsu septycznego, powikłań choroby oskrzelowo-płucnej, rhabdomyolizy i zatorowości płucnej). Jeden z pacjentów, u którego w przeszłości występowały alergię i ciężkie powikłania BNO po podaniu dekstranu, otrzymał zbyt dużą dawkę glukonianu sodowo-żelazowego i zmarł wskutek ostrego zawału mięśnia sercowego w dniu infuzji produktu.

Spośród 20 pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna stopnia IV, u 35% (7/20) występowały reakcje nadwrażliwości w wywiadzie. Stanowi to uzasadnienie dla wniosku, iż ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe u pacjentów ze stwierdzonymi alergiami oraz chorobami o podłożu immunologicznym lub zapalnym (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

W około jednej trzeciej wszystkich przypadków (223/846) pacjenci wyzdrowieli po przerwaniu leczenia. W 3% przypadków, w których ponownie podano glukonian sodowo-żelazowy, u pacjentów wystąpiły tego samego typu niepożądane działania leku, głównie reakcje alergiczne bez nasilenia objawów. Nasilenie objawów po ponownym podjęciu leczenia glukonianem sodowo-żelazowym nastąpiło u tylko 1 pacjenta: niewielka reakcja skórna w miejscu infuzji, a następnie niedociśnienie, omdlenie, nudności i wymioty po drugim podaniu. Po przerwaniu leczenia wszyscy pacjenci wyzdrowieli.

Przypadki reakcji nadwrażliwości dotyczyły również kobiet w ciąży. U 19 kobiet w ciąży wystąpiła co najmniej jedna reakcja anafilaktyczna. Każda z tych 19 pacjentek wyzdrowiała po przerwaniu leczenia glukonianem sodowo-żelazowym, z zastosowaniem leczenia korygującego lub bez niego. Większość pacjentek otrzymała jedynie pojedynczą infuzję. W około 80% tych przypadków nie poznano ich skutków względem ciąży. Jednak ze względu na bardzo ograniczone narażenie na glukonian sodowo-żelazowy *in utero* ryzyko wystąpienia nieprawidłowości u noworodków wydaje się mało prawdopodobne.

Spośród 846 przypadków pacjentów z reakcjami alergicznymi, 55 (6,5%) otrzymało dawkę testową glukonianu sodowo-żelazowego przed pierwszą infuzją dożylną. Wydaje się, iż dawka testowa nie zapobiega występowaniu ciężkich reakcji. Co więcej, dawka testowa może dać lekarzowi przepisującemu lek poczucie fałszywej pewności, że wystąpienie reakcji alergicznej jest mało prawdopodobne.

### *Karboksymaltoza żelazowa*

Do dnia 31 grudnia 2011 r. rozpoznano łączną liczbę 236 przypadków związanych z nadwrażliwością, uzyskując całkowite narażenie wynoszące 393 160 pacjentolat. Odpowiada to wskaźnikowi częstości występowania zdarzeń nadwrażliwości wynoszącemu 0,060%, który jest niższy od wskaźnika częstości stwierdzonego w badaniach klinicznych.

Analiza nasilenia objawów w przypadkach nadwrażliwości zgłoszonych po wprowadzeniu leków do obrotu wykazała, że 33 spośród 178 ciężkich przypadków wymagały hospitalizacji, a 31 spośród 178 ciężkich przypadków miało charakter zagrażający życiu, spośród których w 6 przypadkach u pacjentów występowała alergja w wywiadzie. Zgłoszono również przypadek śmiertelny.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością (26,1%) wystąpiła 5–30 minut po podaniu karboksymaltozy żelazowej, a tylko nieco mniej takich zdarzeń wystąpiło w trakcie infuzji/wstrzyknięcia (15,9%).

Wydaje się, że nie ma stałego schematu stosowania, przewidywanej dawki ani tempa infuzji, które byłyby związane z prawdopodobieństwem wystąpienia tych zdarzeń, oraz, co ważne, że nie istnieje korelacja pomiędzy wyższymi pojedynczymi dawkami a zwiększoną częstością występowania lub nasileniem zdarzeń.

Podsumowując, dane uzyskane po wprowadzeniu leków do obrotu są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania karboksymaltozy żelazowej. Zgłoszono łączną liczbę 236 przypadków reakcji nadwrażliwości (głównie stopnia I i II). Zgłoszono łączną liczbę 34 reakcji stopnia III (14,4%) oraz 2 reakcji stopnia IV (0,8%). Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Zgłoszono również przypadek śmiertelny.

#### *Sacharoza żelaza*

W bazie danych podmiotu odpowiedzialnego zidentyfikowano łączną liczbę 317 przypadków nadwrażliwości, które wystąpiły na przestrzeni 13 824 369 pacjentolat (data zamknięcia zbierania danych 31 grudnia 2011 r.). Większość pacjentów stanowiły kobiety.

Osiem spośród łącznej liczby 51 przypadków zagrażających życiu (15,7%; 8/51 przypadków, jeden sklasyfikowany jako stopień IV) dotyczyło pacjentów z alergią w wywiadzie. Poważniejsza reakcja może wynikać ze skłonności do alergii lub rozpoznanej astmy.

Zarówno w bazie danych zawierającej wyniki badań klinicznych, jak i bazie danych zawierającej wyniki badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu leków do obrotu występuje znaczna różnica w dawce podanej bezpośrednio przed zdarzeniami. Wydaje się, że nie ma stałego schematu stosowania ani przewidywanej dawki, oraz że nie istnieje korelacja pomiędzy wyższymi pojedynczymi dawkami a zwiększoną częstością występowania lub nasileniem zdarzeń.

Nie ma stałego schematu stosowania, przewidywanej dawki ani związku z podawaniem leków w odniesieniu do występowania tych zdarzeń, oraz, co ważne, nie wydaje się, aby istniała korelacja pomiędzy wyższymi pojedynczymi dawkami a zwiększoną częstością występowania lub nasileniem zdarzeń.

Większość zdarzeń związanych z nadwrażliwością (15,1%) wystąpiła 1–24 godzin po podaniu sacharozy żelaza, a tylko nieco mniej takich zdarzeń wystąpiło 5–30 minut po podaniu leku (13,9%).

Podsumowując, w odniesieniu do danych uzyskanych po wprowadzeniu leków do obrotu zgłoszono 317 przypadków nadwrażliwości (wskaźnik częstości 0,0022%). W przypadkach o znanych skutkach większość pacjentów powróciła do zdrowia bez następstw (94,8%). Według podmiotu odpowiedzialnego 6 spośród 9 zgłoszonych przypadków śmiertelnych reakcji nadwrażliwości uznano za powiązane (1,9%, 6/317).

#### Dawka testowa

W przypadku niektórych z ocenianych produktów zawierających żelazo do podawania pozajelitowego zaleca się podanie dawki testowej przed właściwym podaniem produktu. Ponieważ według zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu leków do obrotu skuteczna dawka testowa może dać fałszywe poczucie pewności osobom podającym produkt, nie należy stosować dawki testowej. Natomiast przy



każdym podaniu żelaza należy zachować ostrożność, nawet w przypadku podania wielokrotnego. Podsumowując, CHMP zalecił niepodawanie dawki testowej w przypadku któregośkolwiek z dożylnych produktów zawierających żelazo.

### **Działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka oraz inne działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

W ramach działań służących zminimalizowaniu ryzyka CHMP uznał, że należy dopilnować, aby wszystkie istotne informacje dotyczące bezpiecznego stosowania zostały dołączone do wszystkich zatwierdzonych produktów i uzgodnił treść odpowiednich akapitów dotyczących ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym akapitów dotyczących ciąży.

CHMP zatwierdził treść pisma do personelu medycznego (ang. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) mającego na celu poinformowanie o wyniku niniejszej procedury ponownej oceny, przekazanie informacji o zaktualizowanej metodzie podawania tych produktów w obecności wykwalifikowanego personelu oraz sprzętu do resuscytacji, a także podkreślenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Ponadto CHMP zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedkładanie corocznych przeglądów zbiorczych dotyczących opisów przypadków nadwrażliwości, wszystkich przypadków śmiertelnych oraz wszystkich przypadków dotyczących ciąży, wraz z danymi dotyczącymi stosowania leków. Zalecenie takie wydał również PRAC podczas konsultacji przeprowadzonych na wniosek CHMP.

CHMP ustalił również, że konieczne jest przedłożenie zaktualizowanego planu zarządzania ryzykiem w przypadku produktów, dla których już wcześniej opracowano taki plan. Natomiast w przypadku produktów leczniczych, dla których jeszcze nie opracowano europejskiego planu minimalizacji ryzyka, CHMP zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedłożenie takiego planu.

Ponadto PRAC nakazał przedłożenie wraz z planem zarządzania ryzykiem protokołu badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (ang. Post Authorisation Safety Study, PASS) w celu lepszego ustalenia charakterystyki problemów dotyczących bezpieczeństwa, związanych z reakcjami nadwrażliwości. Również i to zalecenie PRAC wydał podczas konsultacji przeprowadzonych na wniosek CHMP.

W końcu CHMP nakazał, aby w ramach planu zarządzania ryzykiem przedłożono materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących leki oraz dla pacjentów, podkreślające ryzyko i ostrzeżenia dotyczące reakcji nadwrażliwości (np. w postaci listy kontrolnej, do wprowadzenia na poziomie krajowym).

### **Wniosek ogólny**

Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań przedklinicznych i klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo w odniesieniu do reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ wnioski z przeprowadzonej oceny oparto głównie na danych uzyskanych po wprowadzeniu leków do obrotu, rozróżnienie tych kompleksów żelaza pod względem reakcji nadwrażliwości nie było możliwe. W związku z tym wnioski CHMP odnoszą się do wszystkich kompleksów żelaza, które oceniono w niniejszej procedurze arbitrażowej.

CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo jest korzystny, gdyż korzyści w dalszym ciągu przewyższają ryzyko w leczeniu

niedoboru żelaza w sytuacji, gdy podanie doustne jest niewystarczające lub słabo tolerowane. Ponadto PRAC uzgodnił treść innych zmian w informacji o produkcie, a także wprowadzenie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń nadwrażliwości u wszystkich pacjentów, w tym u kobiet w ciąży. W przypadku ciąży podawane doustnie żelazo może być dobrze tolerowane w pierwszym trymestrze, dlatego CHMP zalecił niepodawanie dożylnych kompleksów żelaza kobietom w pierwszych miesiącach ciąży. Dożylny preparaty zawierające żelazo można podawać w późniejszych etapach ciąży, jednak tylko po dokładnym rozważeniu ryzyka dla matki i płodu. U pacjentów z rozpoznanymi alergiami i chorobami o podłożu immunologicznym lub zapalnym (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) ryzyko po podaniu tych produktów może być większe, a stan tych osób może ulec pogorszeniu, chyba że uznaje się, iż u tych pacjentów korzyści przewyższają ryzyko. Podawanie kompleksów żelaza powinno zawsze odbywać się w obecności personelu będącego w stanie rozpoznać i leczyć reakcje nadwrażliwości, a także w miejscu z dostępem do sprzętu resuscytacyjnego. Zaleca się również dokładną obserwację pod kątem oznak nadwrażliwości w trakcie podawania oraz przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu dożylnego produktu zawierającego żelazo.

CHMP uznał, że informacja dotycząca dawki testowej jest nieodpowiednia, gdyż może dać pracownikowi służby zdrowia fałszywe poczucie pewności.

CHMP zatwierdził również treść pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny.

CHMP uzgodnił również, że podmioty odpowiedzialne będą zobowiązane do przedkładania corocznych przeglądów zbiorczych dotyczących opisów przypadków nadwrażliwości, wszystkich przypadków śmiertelnych oraz wszystkich przypadków dotyczących ciąży, wraz z danymi dotyczącymi stosowania leków, stosując tę samą datę zamknięcia zbierania danych, definicję narażenia, definicję zdarzenia oraz klasyfikację nasilenia objawów wg skali Ringa i Messmera. Podmioty odpowiedzialne będą ponadto zobowiązane do wprowadzenia zmian w planie zarządzania ryzykiem, przedłożenia wraz z planem zarządzania ryzykiem protokołu badania PASS w celu lepszego ustalenia charakterystyki problemów dotyczących bezpieczeństwa, związanych z reakcjami nadwrażliwości, oraz zapewnienia lekarzom przepisującym leki oraz pacjentom materiałów edukacyjnych. Te ostatnie również powinny zostać włączone do planu zarządzania ryzykiem, podkreślając ryzyko i ostrzeżenia dotyczące reakcji nadwrażliwości.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo w sytuacjach niedoboru żelaza, w których żelazo podawane doustnie jest niewystarczające lub słabo tolerowane, pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń, zmian w informacji o produkcie, dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

### **Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo;

- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań przedklinicznych, klinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo w odniesieniu do reakcji nadwrażliwości;
- Komitet jest zdania, iż korzyści ze stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo w dalszym ciągu przewyższają ryzyko w leczeniu niedoboru żelaza w sytuacji, gdy podanie doustne jest niewystarczające lub słabo tolerowane;
- ponadto Komitet podkreślił, że dożylne produkty zawierające żelazo należy podawać jedynie w bezpośredniej obecności personelu przeszkolonego w ocenie i leczeniu reakcji anafilaktycznych/rzekomooanafilaktycznych, a także przy dostępności sprzętu resuscytacyjnego. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów pod kątem oznak nadwrażliwości w trakcie podawania oraz przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu dożylnego produktu zawierającego żelazo;
- Komitet uznał, że ryzyko wystąpienia nadwrażliwości jest większe u pacjentów z rozpoznanymi alergiami (w tym alergiami na leki) oraz u pacjentów z chorobami o podłożu immunologicznym lub zapalnym (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów), a także u pacjentów z ciężką astmą, wypryskiem lub innym typem alergii atopowej w wywiadzie. W przypadku tych pacjentów dożylne produkty zawierające żelazo można stosować jedynie po uznaniu, że korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko;
- na podstawie dostępnych obecnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo Komitet uznał, że aby utrzymać korzystny stosunek korzyści do ryzyka, stosowanie tych produktów powinno być przeciwwskazane u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w tych produktach, jak również u pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne na inne podawane pozajelitowo produkty zawierające żelazo. Ponadto CHMP podkreślił, iż produktów tych nie należy podawać kobietom w pierwszym trymestrze ciąży. Leczenie należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, o ile wyraźnie stwierdzono, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu;
- Komitet stwierdził, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak przekazanie informacji dla pacjentów i personelu medycznego. Wszystkie podmioty odpowiedzialne tych produktów powinny przedkładać coroczne sprawozdania zbiorcze dotyczące reakcji nadwrażliwości. Ponadto CHMP nakazał przeprowadzenie badania PASS w celu dalszej oceny problemów dotyczących bezpieczeństwa, związanych z reakcjami nadwrażliwości, jak również opracowanie odpowiednich materiałów edukacyjnych dla pacjentów oraz dla lekarzy przepisujących leki.

W związku z powyższym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania dożylnych produktów leczniczych zawierających żelazo w sytuacjach niedoboru żelaza, w których żelazo podawane doustnie jest niewystarczające lub słabo tolerowane, pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń, zmian w informacji o produkcie, dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.