

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na
trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia intravenózných liekov obsahujúcich železo (pozri prílohu I)

Francúzska agentúra pre lieky (ANSM) vyslovila v roku 2011 výhrady týkajúce sa rizika reakcií z precitlivenosti pri použití intravenózných liekov obsahujúcich železo indikovaných v situáciách deficiencie železa, keď perorálna cesta nie je dostatočná alebo je zle znášaná, najmä v prípade pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD) (hemodialýza), ale aj v situáciách pred operáciou alebo po operácii alebo v prípade porúch črevnej absorpcie. Toto riziko vyvolalo mimoriadne obavy v súvislosti s používaním liekov obsahujúcich železo-dextrán s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWID), najmä v prípade gravidných žien, u ktorých sa pozorovala uterinná hypertónia.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti 7. decembra 2011 Francúzsko požiadalo výbor CHMP v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES o posúdenie uvedených výhrad týkajúcich sa precitlivenosti a jej vplyvu na pomer prínosu a rizika intravenózných liekov obsahujúcich železo, aj o vydanie stanoviska k opatreniam potrebným na zaistenie bezpečného a účinného používania, a k tomu, či sa povolenie na uvedenie na trh pre tieto lieky má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Ku komplexným zlúčeninám železa, ktorých sa tento postup týka, patrí glukonát železitý (glukonát železito-sodný), železo-sacharóza, železo-dextrán, železitá karboxymaltóza a izomaltozid železitý (III) 1000.

Precitlivenosť (nazýva sa tiež alergická reakcia) sa vzťahuje na nežiaduce reakcie normálneho imunitného systému vrátane alergií a autoimunity. Tieto reakcie môžu byť škodlivé, nepríjemné a niekedy sa môžu skončiť smrťou. Jedným z dvoch spôsobov klasifikácie reakcií z precitlivenosti je Ringova a Messmerova¹ definícia. Podľa tejto definície 1. stupeň zahŕňa kožné príznaky a/alebo miernu reakciu s horúčkou; 2. stupeň zahŕňa merateľné príznaky, ktoré však neohrozujú život, kardiovaskulárnu reakciu (tachykardiu, hypotenziu), gastrointestinálnu poruchu (nevoľnosť) a respiračnú reakciu; príznaky 3. stupňa zahŕňajú šok, spazmy hladkého svalstva ohrozujúce život (priedušky, maternica) a 4. stupeň zahŕňa zástavu srdca a/alebo dýchania.

Výbor CHMP požiadala držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby predložili podrobnú analýzu klasifikovanú podľa Ringa a Messmera za účelom preskúmania rizika alergických reakcií.

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, publikovanej literatúry a skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh v súvislosti s reakciami z precitlivenosti pri použití intravenózných liekov obsahujúcich železo.

Predklinické štúdie

Uskutočnilo sa len niekoľko predklinických štúdií skúmajúcich dextrány železa s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWID), izomaltozid železitý (III) 1000 a údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, zahŕňali len štúdie so zisteniami o bezpečnosti týkajúce sa imunogenity. Pre glukonát železitý (glukonát železito-sodný) bol predložený prehľad toxikologického programu, ktorý sa uskutočnil v rokoch 1970 až 1996 na podporu registrácie komplexu glukonátu železito-sodného. V prípade železitej karboxymaltózy, ako aj železa-sacharózy v štúdiách na zvieratách, konkrétne na morčatách, ktorým sa podávalo imunitné sérum obsahujúce protilátky železa-dextránu, po podaní dextránu (pozitívna kontrola) sa pozorovala zjavná kožná reakcia. Pri podaní železitej karboxymaltózy alebo železa-sacharózy sa však nepozorovali žiadne kožné reakcie. Pomocou testov reverznej radiálnej imunodifúzie sa tiež testovala *in vitro* reaktivita rôznych intravenózných prípravkov obsahujúcich železo, ktoré boli uvedené na trh, s protilátkami proti dextránu.

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

V literatúre je dokumentovaná cytotoxicita rôznych komplexných zlúčenín železa. Cytotoxicita je sprostredkovaná tvorbou reaktívnych typov kyslíka (ROS). Táto cytotoxicita je typická pre rôzne komplexné zlúčeniny železa, účinok je však spojený so stabilitou komplexu, a tým aj uhľohydrátu použitého ako povlak. Diskusia o existujúcich predklinických údajoch však neobjasnila imunogenitu a existujúce predklinické údaje preto neumožňujú vyvodiť žiadne pevné závery; závery výboru CHMP sa dosiahli na základe klinických údajov a údajov dohľadu nad liekmi.

Klinická bezpečnosť

Klinické štúdie

Komplex hydroxydextránu železitého (III)

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil len dve štúdie skúmajúce komplex hydroxydextránu železitého (III) s nízkou molekulovou hmotnosťou.

Uskutočnil sa systematický prieskum príslušnej publikovanej literatúry, ktorý zahŕňal randomizovanú klinickú štúdiu a rozvrhy ďalších štúdií vrátane nekontrolovanej retrospektívnej štúdie a prospektívnej štúdie, ak v nich boli hlásené nežiaduce účinky lieku spojené s používaním komplexu železo-dextrán s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWID).

Bolo identifikovaných celkovo 33 publikácií s hláseniami o bezpečnosti liekov LMWID. Veľká väčšina týchto hlásení sa týkala pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD) a liečby pacientov podstupujúcich dlhodobú hemodialýzu (HD). Ďalšie skupiny zahŕňali pacientov s celkovou parenterálnou výživou v domácom prostredí, pacientov, ktorí neboli schopní znášať perorálne železo alebo nereagovali naň, deti so zápalovým ochorením čriev (IBD), pacientov s rakovinou a gravidné ženy. Použili sa rôzne režimy od udržiavacích dávok 100 mg v prípade pacientov na hemodialýze až po vysoké akcelerované celkové dávky podávané v infúzii (TDI). Štúdie boli väčšinou retrospektívne.

Vo väčšine publikácií mala prevažná časť anafylaktoidných reakcií hlásených pri používaní liekov LMWID závažnosť 1. až 2. stupňa podľa Ringovej a Messmerovej klasifikácie. Vyskytol sa však jeden prípad 4. stupňa (zástava srdca) uvedený v publikácii Fishbaneho a kol. (1996) a celkovo pätnásť prípadov precitlivenosti (7,3 %), väčšinou 2. až 3. stupňa, ktoré sa vyskytli v prípade pacientov na hemodialýze (Haddad a kol., 2009); pričom všetky prípady sa vyskytli pri podaní testovacej dávky.

Zistil sa vyšší výskyt celkových nežiaducich účinkov na pacienta a expozície v skupine užívajúcej lieky LMWID v porovnaní so skupinou užívajúcou železo-sacharózu, ale nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi železom-sacharózou a glukonátom železitým (Ganguli a kol. 2008) v skupine pacientov s chronickým ochorením obličiek.

Tri publikácie uvádzali prípady anémie v dôsledku deficiencie železa, neboli však hlásené žiadne anafylaktoidné reakcie.

Pokiaľ ide o skupinu pacientov so zápalovým ochorením čriev, anafylaktoidné reakcie (1. až 2. stupňa podľa Ringa a Messmera) malo podľa Khalila a kol. (2011) 6 % pacientov so zápalovým ochorením čriev.

Izomaltozid železitý (III) 1000

K dispozícii sú len tri dokončené štúdie zahŕňajúce izomaltozid železitý (III) 1000 a jedenásť štúdií pokračuje. Vo všetkých štúdiách sa použil protokol, ktorý nezahŕňal testovaciu dávku.

V dokončených štúdiách mali traja pacienti nežiaduce účinky lieku, potenciálne alergického charakteru. Dva nežiaduce účinky lieku z analyzovaných alebo dokončených štúdií boli zahrnuté do analýzy alergických reakcií podľa Ringovej a Messmerovej klasifikácie. V pokračujúcich klinických štúdiách boli

hlásené len dva závažné nežiaduce účinky. Teda v skúšaníach sa vyskytli štyri prípady alergických reakcií, ktoré boli potenciálne spojené s izomaltózidom železitým (III) 1000. Títo pacienti patrili medzi približne 260 pacientov zaradených do klinických štúdií skúmajúcich izomaltózid železitý (III) 1000 (v týchto štúdiách sa hodnotili tiež parametre bezpečnosti). Teda k dispozícii sú iba veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti z klinických štúdií. Len na základe týchto štúdií sa preto nedajú vyvodiť žiadne závery o bezpečnosti.

Glukonát železito-sodný

Uskutočnila sa jedna hlavná štúdia a jedna podporná kontrolovaná štúdia zahŕňajúca dospelých na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti glukonátu železito-sodného ako liečby prvej línie v prípade anémie v dôsledku deficiencie železa u pacientov na renálnej hemodialýze užívajúcich tiež rekombinantný humánny erytropoetín.

V hlavnej kontrolovanej štúdii užívalo glukonát železito-sodný celkovo 88 pacientov. Traja pacienti mali alergickú reakciu, ktorá viedla k vysadeniu lieku. K najčastejším nežiaducim účinkom, ktoré pacienti mali vo všetkých liečebných skupinách, patrila hypotenzia (48,7 %), nevoľnosť (31,9 %), vracanie (22,1 %) a kŕče. Je pozoruhodné, že hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a kŕče sú časté príznaky spojené s hemodialýzou. V prípade 32 pacientov z 88 sa pozorovala reakcia na mieste podania injekcie.

Bola tiež predložená publikovaná literatúra. Zo všetkých predložených štúdií bola hlásená len jedna reakcia ohrozujúca život (Michael a kol. 2002). Táto reakcia sa vyskytla u pacienta s anamnézou početných liekových alergií vrátane anafylaxie pri použití železa-dextránu. Boli opísaní len traja pacienti so závažnými nežiaducimi udalosťami spojenými s intravenóznym glukonátom železito-sodným. Jeden z týchto prípadov bola anafylaktoidná reakcia a druhý prípad bola pravdepodobne závažná alergická reakcia. Je tiež zaujímavé, že títo pacienti mali alergiu na penicilín, respektíve alergiu na latex. Výbor CHMP diskutoval o možnosti, že pacienti s alergiami (najmä s alergiami typu 1) môžu mať zvýšené riziko závažných alergických reakcií na intravenózne železo.

Údaje predložené o bezpečnosti v prípade gravidity a poruchy črevnej absorpcie boli veľmi obmedzené. Jedna štúdia preukázala, že pomalé podávanie glukonátu železito-sodného vedie k menšiemu počtu alergických reakcií ako v prípade kratšieho času podávania.

Železitá karboxymaltóza

Do 29 štúdií fázy 1 až 3 v rôznych terapeutických oblastiach (nefrológia, gynekológia, gastroenterológia, neurológia, kardiológia a anémia v dôsledku deficiencie železa), ktoré sponzoroval držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bolo zaradených celkovo 13 134 pacientov, z ktorých 6 608 užívalo železitú karboxymaltózu. Títo pacienti sa porovnávali s pacientmi užívajúcimi iné parenterálne železo.

Vo všetkých štúdiách bolo hlásených 36 udalostí spojených s precitlivosťou, ktoré sa vyskytli u 35 pacientov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh podal správu, že 25 udalostí bolo spojených so železitou karboxymaltózou (20 prípadov 1. stupňa, 2 prípady 2. stupňa, 2 prípady 3. stupňa a 1 prípad 4. stupňa), 2 udalosti boli pravdepodobne spojené so železitou karboxymaltózou (1 prípad 2. stupňa a 1 prípad 4. stupňa) a 9 udalostí nebolo spojených so železitou karboxymaltózou (6 prípadov 1. stupňa, 1 prípad 2. stupňa a 2 prípady 3. stupňa). Všetci pacienti sa zotavili z udalosti spojenej s precitlivosťou. V prípade jedného pacienta sa udalosť spojená s precitlivosťou vyskytla po prvej a druhej injekcii. V prípade udalostí spojených s precitlivosťou sa nepozorovala odpoveď v závislosti od dávky ani vzťah k spôsobu podania (nezriedená bolusová injekcia v porovnaní so zriedenou infúziou).

Železo-sacharóza

Bolo predložených dvadsať dva klinických štúdií. Do týchto klinických skúšaní bolo zaradených/liečených vo všetkých skupinách viac ako 8 000 pacientov, z ktorých takmer polovica (N=4 048) dostávala železo-sacharózu buď ako testovaný výrobok alebo ako referenčný (porovnávací) liek. Ďalší kontrolní pacienti boli zaradení do skupiny, ktorá dostávala iné intravenózne prípravky obsahujúce železo (N=3 364), perorálne železo (N=887), placebo (N=256) alebo štandardnú lekársku starostlivosť [(SMC), N=159]. Niektoré štúdie skúmali len železo-sacharózu, ďalšie štúdie zahŕňali skupinu, ktorá dostávala placebo alebo štandardnú lekársku starostlivosť a v niektorých štúdiách sa použila iná účinná látka ako porovnávací liek.

Podľa hlásení prípadov na základe Ringovej a Messmerovej klasifikácie, dvadsať pacientov sa zotavilo bez následkov a jeden prípad (1 pacient, závažnosť 1. stupňa) pretrvával v čase poslednej kontroly. Podľa Ringovho a Messmerovho algoritmu malo všetkých 15 nezávažných prípadov závažnosť 1. alebo 2. stupňa. Šesť závažných prípadov zahŕňalo 1 prípad 1. stupňa, 2 prípady 3. stupňa a 3 prípady 4. stupňa. Frekvencia udalostí spojených s precitlivosťou hlásených pri používaní železa-sacharózy v analyzovaných klinických skúšaníach (0,27 %) bola výrazne nižšia ako riziko udalostí spojených s precitlivosťou pre príslušné základné populácie (1,2-16,8 %).

Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh

Väčšina údajov o bezpečnosti, ktoré výbor CHMP použil pri hodnotení a vyvedení záverov, boli údaje z obdobia po uvedení lieku na trh pre všetky komplexné zlúčeniny.

Komplex hydroxydextránu železitého (III)

Od času vydania povolenia až do 29. februára 2012 bolo prijatých celkovo 587 prípadových hlásení s mierou hlásenia nežiaducich účinkov lieku 0,003 % (čo zodpovedá 1093 prípadovým hláseniam na 100 000 pacientov-dní). Väčšina hlásených prípadov bola závažná (366/587; 62 %).

Celkovo bolo hlásených 168 prípadov s primárnou udalosťou porúch imunitného systému v rámci triedy orgánových systémov (SOC) (28,6 %) vrátane 147 závažných prípadov. Všetky prípady v rámci tejto triedy orgánových systémov boli klasifikované podľa Ringovej a Messmerovej klasifikácie.

Väčšina prípadov bola klasifikovaná ako prípady 3. stupňa (53 %) a potom ako prípady 2. stupňa (32 %). V hláseniach klasifikovaných ako prípady 3. stupňa bol najčastejšie hlásenou udalosťou „anafylaktický šok“ a pacienti s touto udalosťou sa buď zotavili, nezotavili (len 1 prípad) alebo to nie je známe (8 prípadov). Šesť prípadov (4 %) bolo klasifikovaných ako prípady 4. stupňa (2 hlásené prípady anafylaktického šoku viedli k smrti a 4 prípady anafylaktického šoku viedli k zástave srdca (všetci pacienti sa úplne zotavili).

V niektorých prípadoch (108 zo 168) bol hlásený čas do nástupu reakcie. Približne v 90 % prípadov, u ktorých bol hlásený čas do nástupu reakcie, reakcia sa vyskytla v prvých 10 minútach po podaní lieku a asi v jednej tretine prípadov sa reakcia vyskytla počas podania testovacej dávky. Len v jednom prípade bol čas do nástupu reakcie hlásený ako oneskorená udalosť (nástup reakcie po jednom dni). Antialergická liečba bola hlásená v 94 prípadoch zo 168.

Všetky hlásené závažné prípady primárnej udalosti okrem porúch imunitného systému sa revidovali podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE) 3. až 4. stupňa, aby sa neprehliadla žiadna závažná potenciálna alergická reakcia (n=219 ďalších prípadov).

Pri klasifikovaní všetkých prípadov, ktoré neboli hlásené ako imunitné reakcie, podľa kritérií CTCAE bolo približne 20 % udalostí klasifikovaných ako udalosti 3. stupňa. Veľká väčšina prípadov sa nemohla posúdiť ako potenciálne závažné alergické reakcie.

Šesť prípadov bolo klasifikovaných ako prípady 5. stupňa a všetky tieto prípady sa skončili smrťou v dôsledku zástavy srdca, hypotenzie alebo zlyhania krvného obehu.

Izomaltozid železitý (III) 1000

Od 29. februára 2012 bolo prijatých celkovo 26 prípadových hlásení týkajúcich sa precitlivenosti s mierou hlásenia nežiaducich účinkov lieku 0,02 %.

Tieto prípady boli hlásené väčšinou ako závažné a päť prípadov sa týkalo primárnej udalosti v rámci porúch imunitného systému. Jeden z týchto prípadov bol hlásený ako nezávažný a štyri prípady ako závažné.

Podľa Ringovej a Messmerovej klasifikácie boli tri prípady klasifikované ako anafylaktoidné reakcie 2. stupňa a jeden prípad mal závažnosť 3. stupňa. V dvoch prípadoch neboli hlásené žiadne príznaky a nebolo hlásené, či sa reakcia liečila, ani čas do nástupu reakcie okrem dňa hlásenej udalosti, a preto bolo ťažké klasifikovať tieto udalosti. Všetkých päť pacientov sa úplne zotavilo.

Pri používaní izomaltozidu železitého (III) 1000 bolo prijatých celkovo 26 spontánnych hlásení. Sedemnást prípadov bolo závažných a päť z nich bola porucha imunitného systému, ako sa uvádza vyššie. Z týchto prípadov boli 3 prípady klasifikované ako anafylaktoidné reakcie. Dve z týchto 3 anafylaktoidných reakcií sa vyskytli u pacientov s Crohnovou chorobou.

Glukonát železitý (glukonát železito-sodný)

Uskutočnili sa následné analýzy spontánne hlásených alebo vyžiadaných prípadov, lekársky potvrdených alebo nepotvrdených, zaznamenaných do 15. decembra 2011. Do úvahy sa vzali len prípady, v ktorých sa glukonát železito-sodný podával parenterálne. Celkovo bolo zaznamenaných 1 649 prípadov vrátane 546 závažných prípadov a 1 103 nezávažných prípadov, čo zodpovedá 6 179 nežiaducim účinkom lieku.

Pokiaľ ide o alergické reakcie, celkovo bolo zistených 846 prípadov / 1 524 nežiaducich účinkov lieku/nežiaducich udalostí, z ktorých približne polovicu tvorili závažné prípady a polovicu tvorili nezávažné prípady.

Glukonát železito-sodný sa predpisoval najmä na liečbu anémie v dôsledku deficiencie železa a zriedkavo na liečbu anémie v gravidite.

Spomedzi 20 pacientov, ktorí mali reakciu 4. stupňa, šesť (6) pacientov zomrelo. Z týchto šiestich pacientov piati pacienti zomreli, ale nie v dôsledku alergickej reakcie, niekoľko dní po podaní poslednej injekcie (napr. komplikácie po amputácii, septický šok, komplikácie bronchopulmonálneho ochorenia, rabdomyolýza a pľúcna embólia). Jeden pacient s predchádzajúcimi alergiami a závažnými komplikáciami NOS po podaní dextransu dostal nadmernú dávku glukonátu železito-sodného a zomrel na akútny infarkt myokardu v deň podania infúzie obsahujúcej glukonát železito-sodný.

Medzi 20 pacientmi, ktorí mali anafylaktickú reakciu 4. stupňa, 35 % (7/20) pacientov malo v lekárskej anamnéze reakcie z precitlivenosti. To podporuje záver, že v prípade pacientov so známymi alergiami a poruchami imunitného systému alebo zápalovými stavmi (napr. systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída) je riziko reakcií z precitlivenosti zvýšené.

Asi v jednej tretine všetkých prípadov (223/846) sa pacienti zotavili po vysadení lieku. V 3 % prípadov, v ktorých sa opakovane podával glukonát železito-sodný, pacienti mali rovnaký typ nežiaducich účinkov lieku, najmä alergické reakcie bez zhoršenia príznakov. Len u 1 pacienta sa zhoršili príznaky pri opakovanej liečbe glukonátom železito-sodným: menšia kožná reakcia na mieste podania infúzie, potom hypotenzia, synkopa, nevoľnosť a vracanie pri 2. podaní. Všetci títo pacienti sa zotavili po vysadení lieku.

Medzi prípady reakcií z precitlivosti patria gravidné ženy. Devätnásť gravidných žien malo najmenej jednu anafylaktickú reakciu. Týchto 19 pacientiek sa zotavilo po vysadení glukonátu železito-sodného pomocou nápravnej liečby alebo bez nápravnej liečby. Väčšina z týchto žien dostala len jednu infúziu. Asi v 80 % prípadov nebol výsledok gravidity známy. Ale vzhľadom na veľmi obmedzenú expozíciu glukonátu železito-sodnému *in utero* sa riziko vzniku akejkoľvek abnormality u novorodenca zdá nepravdepodobné.

Spomedzi 846 prípadov s alergickou reakciou 55 pacientov (6,5 %) dostalo testovaciu dávku glukonátu železito-sodného pred podaním prvej intravenózne infúzie. Nezdá sa, že by táto testovacia dávka zabránila výskytu závažných reakcií. Testovacia dávka by tiež mohla u predpisujúcej osoby vyvolať pocit falošného ubezpečenia, že alergická reakcia pravdepodobne nenastane.

Železitá karboxymaltóza

Do 31. decembra 2011 bolo zistených celkovo 236 prípadov spojených s precitlivosťou pri celkovej expozícii 393 160 pacientov-rokov. To zodpovedá 0,060 % miere frekvencie udalostí spojených s precitlivosťou, čo je nižšia miera ako miera frekvencie v klinických skúšaníach.

Analýza závažnosti prípadov spojených s precitlivosťou v období po uvedení lieku na trh odhalila 33 prípadov zo 178 závažných prípadov vyžadujúcich hospitalizáciu, 31 prípadov zo 178 závažných prípadov, ktoré môžu ohroziť život, pričom 6 pacientov malo v anamnéze alergiu. Bol tiež hlásený jeden smrteľný prípad.

Väčšina nežiaducich účinkov spojených s precitlivosťou (26,1 %) sa vyskytla od 5 do 30 minút po podaní železitej karboxymaltózy a potom tesne nasledovali nežiaduce účinky spojené s precitlivosťou, ktoré sa vyskytli počas podania infúzie/injekcie (15,9 %).

Zdá sa, že neexistuje zhodný vzorec alebo prediktívna dávka či rýchlosť infúzie, ktoré sú spojené s pravdepodobnosťou výskytu týchto udalostí, a čo je ešte dôležitejšie, nezdá sa, že by vyššie individuálne dávky korelovali so zvýšenou frekvenciou alebo závažnosťou udalostí.

Teda údaje z obdobia po uvedení lieku na trh sú v súlade so známym profilom bezpečnosti železitej karboxymaltózy. Celkovo bolo hlásených 236 prípadov reakcií z precitlivosti (najmä 1. a 2. stupňa). Celkovo bolo hlásených 34 prípadov 3. stupňa (14,4 %) a 2 prípady 4. stupňa (0,8 %). Všetci pacienti sa zotavili. Bol tiež hlásený jeden smrteľný prípad.

Železo-sacharóza

Na základe databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh bolo zistených celkovo 317 prípadov precitlivosti, ktoré sa vyskytli u 13 824 369 pacientov-rokov (uzávierka bola 31. decembra 2011). Väčšinu pacientov tvorili ženy.

V 8 prípadoch z celkovo 51 prípadov ohrozujúcich život (15,7 %; 8/51 prípadov, jeden prípad 4. stupňa) mal pacient v anamnéze alergiu. Predispozícia na alergiu alebo astmu môže viesť k závažnejšej reakcii.

Dávka podaná bezprostredne pred udalosťami podľa databázy klinických skúšaní aj databázy bezpečnosti v období po uvedení lieku na trh sa značne líši. Neexistuje žiadny zhodný vzorec alebo prediktívna dávka a nezdá sa, že by vyššie individuálne dávky korelovali so zvýšenou frekvenciou alebo závažnosťou udalostí.

Neexistuje žiadny zhodný vzorec alebo prediktívna dávka či vzťah k podávaniu v súvislosti s výskytom týchto udalostí, a čo je ešte dôležitejšie, nezdá sa, že by vyššie individuálne dávky korelovali so zvýšenou frekvenciou alebo závažnosťou udalostí.

Väčšina udalostí spojených s precitlivosťou (15,1 %) sa vyskytla 1 hodinu až 24 hodín po podaní železa-sacharózy a potom tesne nasledovali udalosti spojené s precitlivosťou, ktoré sa vyskytli od 5 do 30 minút (13,9 %).

Teda pokiaľ ide o údaje z obdobia po uvedení lieku na trh, bolo hlásených 317 prípadov precitlivosti (miera frekvencie 0,0022 %). Keď bol známy výsledok, väčšina pacientov sa zotavila bez následkov (94,8 %). Podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh, z deviatich hlásených smrteľných prípadov reakcií z precitlivosti šesť (1,9 %, 6/317) prípadov zrejme súviselo s podaním lieku.

Testovacia dávka

Niektoré hodnotené parenterálne výrobky obsahujúce železo majú odporúčanú testovaciu dávku, ktorá sa má podať pred definitívnym podaním. Keďže údaje na základe hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh preukázali, že úspešná testovacia dávka môže u odborníkov podávajúcich liek vyvolať falošné ubezpečenie, nemá sa použiť žiadna testovacia dávka. Pri každom podávaní železa je však potrebná obozretnosť, dokonca aj v prípadoch opakovaného podávania lieku. Výbor CHMP preto odporučil, aby sa testovacia dávka nepodávala v prípade žiadneho intravenózneho výrobku obsahujúceho železo.

Opatrenia na minimalizovanie rizika a ďalšie činnosti dohľadu nad liekmi

V rámci opatrení na minimalizovanie rizika výbor CHMP usúdil, že je potrebné zabezpečiť, aby sa v prípade všetkých schválených výrobkov aplikovali všetky príslušné informácie o bezpečnom používaní týchto výrobkov, a preto schválil znenie pre všetky príslušné časti týkajúce sa rizika reakcií z precitlivosti vrátane častí o gravidite.

Výbor CHMP schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) na oznámenie výsledku aktuálneho prieskumu a na informovanie zdravotníckych pracovníkov o aktualizovanom spôsobe podávania týchto výrobkov v prostredí, kde je k dispozícii školený personál a zariadenia na resuscitáciu, a na zdôraznenie rizika reakcií z precitlivosti.

Výbor CHMP tiež požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby predložili ročné kumulatívne prehľady prípadových hlásení precitlivosti, všetky smrteľné prípady a všetky prípady gravidity spolu s každoročnými údajmi o používaní lieku. Toto odporúčanie schválil tiež výbor PRAC počas konzultácie, o ktorú požiadal výbor CHMP.

Výbor CHMP súhlasil tiež s potrebou predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík pre výrobky, pre ktoré už bol vypracovaný plán riadenia rizík; v prípade liekov, ktoré nemajú vypracovaný plán na minimalizovanie rizík v EÚ, výbor CHMP požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby takýto plán predložili.

Výbor PRAC tiež požiadal o predloženie protokolu štúdie bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS) v rámci predloženia plánu riadenia rizík na lepšie opísanie výhod týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s reakciami z precitlivosti. Toto odporúčanie schválil tiež výbor PRAC počas konzultácie, o ktorú požiadal výbor CHMP.

Výbor CHMP napokon požiadal o predloženie vzdelávacieho materiálu pre predpisujúce osoby, ako aj pre pacientov, ktorý má zdôrazniť riziká a upozornenia na reakcie z precitlivosti (napríklad pomocou zoznamu, ktorý sa má implementovať na vnútroštátnej úrovni) v rámci plánu riadenia rizík.

Celkový záver

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, publikovanej literatúry a skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh v súvislosti s reakciami z precitlivenosti pri použití intravenózných liekov obsahujúcich železo.

Keďže závery tohto hodnotenia boli vyvodené najmä z údajov z obdobia po uvedení lieku na trh, nedalo sa identifikovať odlišnosti medzi týmito komplexnými zlúčeninami železa v súvislosti s reakciami z precitlivenosti. Teda závery výboru CHMP sú aplikovateľné na všetky komplexné zlúčeniny železa hodnotené v rámci tohto podnetu.

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózných liekov obsahujúcich železo je priaznivý, keďže prínosy stále prevyšujú riziká spojené s liečbou deficiencie železa, keď perorálna cesta nie je dostatočná alebo je zle znášaná. Výbor CHMP tiež schválil ďalšie zmeny v informáciách o výrobku, ďalšie činnosti dohľadu nad liekmi a opatrenia na minimalizovanie rizík na vyriešenie rizika udalostí spojených s precitlivosťou pre všetkých pacientov vrátane podávania lieku v gravidite. Odporúčanie konkrétne pre graviditu: keďže perorálne železo môže byť dobre znášané počas prvého trimestra gravidity, výbor CHMP odporučil, aby sa intravenózne komplexné zlúčeniny železa nepodávali gravidným ženám v počiatočných štádiách gravidity. V neskorších štádiách gravidity sa môžu podávať intravenózne prípravky obsahujúce železo, ale po dôkladnom zvážení možných rizík pre matku a plod. Pacienti so známymi alergiami a poruchami imunitného systému alebo zápalovými stavmi (napr. systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída) môžu mať zvýšené riziko pri podávaní týchto výrobkov, keďže ich stav sa môže zhoršiť, ak prínos neprevyšuje riziká v prípade týchto pacientov. Tieto komplexné zlúčeniny železa sa majú vždy podávať v prostredí, kde je k dispozícii personál schopný spoznať a liečiť reakcie z precitlivenosti a kde sú k dispozícii resuscitačné zariadenia. Tiež sa odporúča pozorné monitorovanie príznakov precitlivenosti počas podávania a najmenej 30 minút po každom podaní intravenózneho výrobku obsahujúceho železo.

Výbor CHMP dospel k záveru, že informácie o testovacej dávke nie sú vhodné, keďže môžu u zdravotníckych pracovníkov vyvolať falošné ubezpečenie.

Výbor CHMP schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) na oznámenie výsledku aktuálneho priekumu.

Výbor CHMP tiež súhlasil s tým, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili ročné kumulatívne prehľady prípadových hlásení o precitlivenosti, všetky smrteľné prípady a všetky prípady gravidity spolu s údajmi o používaní lieku, pričom použijú rovnaký čas uzávierky, rovnakú definíciu expozície, rovnakú definíciu udalostí a klasifikáciu závažnosti podľa Ringa a Messmera. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh tiež zmenia a doplnia svoj plán riadenia rizík, predložia protokol štúdie PASS v rámci predloženia plánu riadenia rizík na opísanie výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s reakciami z precitlivenosti a predložia tiež vzdelávací materiál pre predpisujúce osoby a pacientov. Tento materiál má byť súčasťou plánu riadenia rizík a má zdôrazňovať riziká a upozornenia na reakcie z precitlivenosti.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózných liekov obsahujúcich železo v situáciách deficiencie železa, keď perorálne železo nie je dostatočné alebo je zle znášané, ostáva pozitívny za normálnych podmienok používania a podlieha obmedzeniam, upozorneniam, zmenám v informáciách o výrobku, ďalším činnostiam dohľadu nad liekmi a schváleným opatreniam na minimalizovanie rizík.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre intravenózne lieky obsahujúce železo,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry a skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh týkajúcich sa bezpečnosti intravenózných liekov obsahujúcich železo v súvislosti s reakciami z precitlivenosti,
- výbor dospel k názoru, že prínosy intravenózných liekov obsahujúcich železo stále prevyšujú riziká spojené s liečbou deficiencie železa, keď perorálna cesta nie je dostatočná alebo je zle znášaná,
- výbor tiež zdôraznil, že intravenózne výrobky obsahujúce železo sa majú podávať len v prípade, že je okamžite k dispozícii školený personál na vyhodnotenie a kontrolu anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, ako aj resuscitačné zariadenia. Pacienti musia byť pozorne monitorovaní na príznaky precitlivenosti počas podávania a najmenej 30 minút po každom podaní intravenózneho výrobku obsahujúceho železo,
- výbor usúdil, že riziko precitlivenosti je zvýšené v prípade pacientov so známymi alergiami (vrátane liekových alergií) a v prípade pacientov, ktorí majú poruchy imunitného systému alebo zápalové stavy (napr. systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída), ako aj v prípade pacientov s anamnézou závažnej astmy, ekzému alebo inej atopickej alergie. U týchto pacientov sa majú intravenózne výrobky obsahujúce železo používať len v prípade, že prínos zjavne prevyšuje potenciálne riziko,
- výbor usúdil, že vzhľadom na údaje o bezpečnosti, ktoré sú v súčasnosti dostupné, na zachovanie priaznivého pomeru prínosu a rizika majú byť tieto intravenózne lieky obsahujúce železo kontraindikované v prípade pacientov s anamnézou reakcií z precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok týchto výrobkov, ako aj v prípade pacientov, ktorí mali alergickú reakciu na iné parenterálne výrobky obsahujúce železo. Výbor CHMP tiež zdôraznil, že tieto výrobky sa nemajú podávať gravidným ženám v prvom trimestri gravidity; liečba sa má obmedziť na druhý alebo tretí trimester, ak prínos zjavne prevyšuje potenciálne riziká pre matku aj plod,
- výbor dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík, ako sú informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov. Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre tieto výrobky musia podávať kumulatívne ročné hlásenia o reakciách z precitlivenosti. Výbor CHMP tiež požiadal o uskutočnenie štúdie PASS na lepšie posúdenie výhrady týkajúcej sa bezpečnosti v súvislosti s reakciami z precitlivenosti, ako aj o adekvátne vzdelávacie materiály pre pacientov a predpisujúce osoby.

Výbor teda dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózných liekov obsahujúcich železo v situáciách deficiencie železa, keď perorálne železo nie je dostatočné alebo je zle znášané, ostáva pozitívny za normálnych podmienok používania a podlieha obmedzeniam, upozorneniam, zmenám v informáciách o výrobku, ďalším činnostiam dohľadu nad liekmi a schváleným opatreniam na minimalizovanie rizík.