

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo (glejte Prilogo I)

Francoska agencija za zdravila (ANSM) je leta 2011 izrazila zadržke glede tveganja za preobčutljivostne reakcije intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, indiciranih za zdravljenje pomanjkanja železa, kadar peroralna pot ni zadostna ali v primeru slabega prenašanja, zlasti pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic (na hemodializi), ter tudi v situacijah pred operacijami ali po operacijah in v primeru motenj absorpcije v črevesju. Tveganje je bilo zlasti zaskrbljujoče pri zdravilih, ki vsebujejo železov dekstran z nizko molekulsko maso (low molecular-weight iron-dextran – LMWID), zlasti pri nosečnicah z opaženo hipertonijo maternice.

Na podlagi zgoraj navedenega je Francija 7. decembra 2011 v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES zaprosila CHMP, naj prouči zgoraj omenjene zadržke glede preobčutljivosti in njen vpliv na razmerje med tveganji in koristmi za intravenska zdravila, ki vsebujejo železo, ter poda mnenje glede ukrepov, potrebnih za zagotovitev varne in učinkovite uporabe, in o tem, ali bi bilo treba dovoljenje za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali preklicati.

Kompleksi železa, vključeni v tem postopku, so železov glukonat (natrijev železov glukonat), železov saharat, železov dekstran, železova karboksimaltoza in železov (III) izomaltozid 1000.

Preobčutljivost (imenovana tudi alergijske reakcije) se nanaša na neželene reakcije, ki jih sproži normalni imunski sistem, vključno z alergijami in avtoimunsko boleznijo. Te reakcije so lahko škodljive, neprijetne in v nekaterih primerih smrtne. Eden od načinov razvrščanja preobčutljivostnih reakcij je razvrščanje po definiciji Ring in Messmer<sup>1</sup>. Po tej definiciji v stopnjo I spadajo kožni simptomi in/ali blažja vročinska reakcija; v stopnjo II spadajo simptomi, ki jih je mogoče izmeriti, vendar niso življenjsko ogrožajoči, srčnožilne reakcije (tahikardija, hipotenzija), prebavne motnje (navzeja) in motnje dihanja; med simptome v stopnji III spadajo šok, življenjsko ogrožajoči krči gladkih mišic (sapnic, maternice); v stopnjo IV pa spadata zastoj srca in/ali dihanja.

CHMP je imetnike dovoljenj za promet z zdravili pozval, da predložijo podrobno analizo z razvrstitvijo po definiciji Ring in Messmer, za namene pregleda tveganja alergijskih reakcij.

CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo.

### Predklinične študije

Izvedenih je bilo le nekaj predkliničnih študij z železovimi dekstransi z nizko molekulsko maso (LMWID) in železovim (III) izomaltozidom 1000, v podatkih, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, pa so bile navedene samo študije z ugotovitvami o varnosti, pomembnimi za imunogenost. V podporo registraciji kompleksa natrijevega železovega glukonata je bil za železov glukonat (natrijev železov glukonat) predložen povzetek toksikološkega programa, izvedenega med 70. leti 20. stoletja in letom 1996. Za železovo karboksimaltozo in železov saharat so pri študijah na morskih prašičkih, ki so prejeli imunski serum, ki je vseboval protitelesa železovega dekstrana, zabeležili očitno kožno reakcijo po dajanju dekstrana (pozitivna kontrola). Vendar pa nobenih kožnih reakcij niso zabeležili pri dajanju železove karboksimaltoze ali železovega saharata. Poleg tega so v povratnih analizah radialne imunodifuzije preskusili *in vitro* reaktivnost različnih intravenskih pripravkov na trgu, ki vsebujejo železo, v primerjavi s protitelesi proti dekstranu.

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

V literaturi so zabeležili citotoksičnost različnih kompleksov železa. Citotoksičnost se posreduje skozi celoten postopek oblikovanja reaktivnih kisikovih zvrsti (reactive oxygen species – ROS). Ta citotoksičnost je značilna za različne komplekse železa, vendar pa je njen učinek povezan s stabilnostjo kompleksa in se zato za oblogo uporablja ogljikov hidrat. Ker pa v razpravi o obstoječih predkliničnih podatkih vprašanja imunogenosti niso bila pojasnjena, obstoječi predklinični podatki ne omogočajo izpeljave nobenih zanesljivih zaključkov; CHMP je svoje zaključke zato podal na osnovi kliničnih in farmakovigilancijskih podatkov.

## **Klinična varnost**

### Klinične študije

#### *Kompleks železovega (III)-hidroksid dekstrana*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel smo dve študiji s kompleksom železovega (III)-hidroksid dekstrana z nizko molekulsko maso.

Izveden je bil sistematični pregled ustrezne objavljene literature, vanj pa so bile vključene randomizirana klinična študija ter druge oblike študij, vključno z nenadzorovanimi retrospektivnimi in prospektivnimi študijami, če so v njih poročali o neželenih reakcijah, povezanih z uporabo kompleksa železovega dekstrana z nizko molekulsko maso (LMWID).

Upoštevanih je bilo skupno 33 publikacij, ki so poročale o varnosti LMWID. Velika večina je vključevala bolnike s kronično boleznijo ledvic in bolnike na kronični hemodializi. Med druge skupine bolnikov so spadali bolniki s popolno parenteralno prehrano na domu, bolniki, ki peroralnega železa niso prenašali ali se nanj niso odzivali, otroci z vnetno boleznijo črevesja, bolniki z rakom ter nosečnice. Uporabili so različne režime zdravljenja, od vzdrževalnega odmerka 100 mg v visokem odmerku do visokopospešenih infuzij celotnega odmerka. Večina študija je bila retrospektivnih.

V večini publikacij so večino anafilaktoidnih reakcij, o katerih so poročali pri LMWID, razvrstili kot resnost stopnje I–II po klasifikaciji Ring in Messmer. Vendar so v publikaciji Fishbane in sodelavci (1996) zabeležili eno reakcijo stopnje IV (zastoj srca) ter skupno petnajst preobčutljivostnih reakcij (7,3 %), v glavnem stopnje II–III, pri populaciji z visokim odmerkom (Haddad *in sod.*, 2009), pri čemer so se vse pojavile med testnim odmerkom.

Zabeležili so večjo pojavnost vseh neželenih dogodkov na bolnika in izpostavljenost znotraj LMWID v primerjavi s skupino z železovim saharatom, vendar pri populaciji s kronično boleznijo ledvic niso zabeležili nobene razlike med železovim saharatom in železovim glukonatom (Ganguli *in sod.* 2008).

O anemiji zaradi pomanjkanja železa so govorile tri publikacije, v katerih niso poročali o nobenih anafilaktoidnih reakcijah.

Pri populaciji z vnetno boleznijo črevesja so po podatkih Khalil *in sod.* (2011) o anafilaktoidnih reakcijah poročali pri 6 % bolnikov z vnetno boleznijo črevesja (stopnja I–II po klasifikaciji Ring in Messmer).

#### *Železov (III) izomaltozid 1000*

Zaključene so le tri študije z železovim (III) izomaltozidom 1000, enajst pa jih še poteka. Vse študije so bile izvedene z uporabo protokola brez testnega odmerka.

V zaključenih študijah so trije bolniki doživeli neželene reakcije potencialno alergijske narave. V analizo alergijskih reakcij po klasifikaciji Ring in Messmer sta bili vključeni dve neželeni reakciji iz analiziranih

ali zaključenih študij. V potekajočih kliničnih študijah so poročali o samo dveh resnih neželenih reakcijah. V preskušanjih so tako zabeležili štiri primere alergijskih reakcij, potencialno povezanih z železovim (III) izomaltozidom 1000. To je bilo med približno 260 bolniki, ki so sodelovali v kliničnih študijah glede železovega (III) izomaltozida 1000 (v študijah so ocenili tudi varnostne parametre). Povzamemo lahko, da so iz kliničnih študij na voljo le zelo omejeni podatki o varnosti. Zaključkov o varnosti zato samo iz teh študij ni mogoče izpeljati.

#### *Natrijev železov glukonat*

Za oceno učinkovitosti in varnosti natrijevega železovega glukonata kot prve izbire zdravljenja anemije zaradi pomanjkanja železa pri bolnikih na hemodializi, ki prejemajo dodatni rekombinantni humani eritropoetin, sta bili izvedeni ena ključna študija in ena kontrolirana podporna študija.

V kontrolirani ključni študiji je skupno 88 bolnikov prejelo natrijev železov glukonat. Pri treh bolnikih so zabeležili alergijske reakcije, zaradi katerih je bilo jemanje zdravila prekinjeno. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih zabeležili pri bolnikih v vseh zdravljenih skupinah, so bili hipotenzija (48,7 %), navzeja (31,9 %), bruhanje (22,1 %) in krči. Opomnimo, da so hipotenzija, navzeja, bruhanje in krči pogosto simptomi, povezani s hemodializo. Pri dvaintridesetih od 88 bolnikov so zabeležili reakcijo na mestu injiciranja.

Predložena je bila tudi objavljena literatura. Pri vseh predloženih študijah so poročali o samo eni življenjsko ogrožajoči reakciji (Michael, *in sod.* 2002). Ta reakcija se je pojavila pri bolniku z več alergijami na zdravila v anamnezi, vključno z anafilakso na železov dekstran. Nadalje so pri samo treh bolnikih zabeležili resne neželene učinke, povezane z intravenskim natrijevim železovim glukonom. Eden od teh je bila anafilaktoidna reakcija, druga pa verjetna resna alergijska reakcija. Morda je primerno zabeležiti, da je imel prvi bolnik alergijo na penicilin, drugi pa alergijo na lateks. CHMP je razpravljal o morebitnem potencialu bolnikov z alergijami (zlasti alergijami tipa 1) za povečano tveganje resnih alergijskih reakcij na intravensko železo.

Predloženi podatki glede varnosti v nosečnosti in motnje absorpcije v črevesju so bili zelo omejeni. V eni študiji so ugotovili, da se je pri počasnem dajanju natrijevega železovega glukonata pojavilo manj alergijskih reakcij kot pri hitrejšem dajanju.

#### *Železova karboksimaltoza*

V 29 študij od 1. do 3. faze na različnih terapevtskih področjih (nefrologija, ginekologija, gastroenterologija, nevrologija, kardiologija in anemija zaradi pomanjkanja železa), ki jih je sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo vključenih skupno 13 134 bolnikov, od katerih jih je 6 608 prejelo železovo karboksimaltozo, primerjali pa so jih z bolniki, ki so prejeli druga parenteralna železa.

V vseh študijah so poročali o skupno 36 preobčutljivostnih dogodkih pri 35 bolnikih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zabeležil, da je bilo 25 dogodkov povezanih z železovo karboksimaltozo (20 stopnje I, 2 stopnje II, 2 stopnje III in 1 stopnje IV), 2 dogodka najverjetneje nista bila povezana z železovo karboksimaltozo (1 stopnje II in 1 stopnje IV), 9 dogodkov pa ni bilo povezanih z železovo karboksimaltozo (6 stopnje I, 1 stopnje II in 2 stopnje III). Vsi bolniki so po preobčutljivostnem dogodku okrevali. Pri enem bolniku se je preobčutljivost pojavila po prvem in drugem injiciranju. Pri preobčutljivostnih dogodkih niso zabeležili nobenega odziva na odmereki oziroma povezave z načinom dajanja (nerazredčena bolusna injekcija v primerjavi z razredčeno infuzijo).

### *Železov saharat*

Predloženih je bilo dvaindvajset kliničnih študij. V teh kliničnih preskušanjih je bilo v vseh krakih vključenih/zdravljenih več kot 8 000 bolnikov, od katerih jih je skoraj polovica (N = 4 048) prejela železov saharat kot testno zdravilo ali kot referenčno (primerjalno) zdravljenje. Drugi bolniki iz kontrolne skupine so bili razvrščeni na tiste, ki so prejeli druge i.v. pripravke železa (N = 3 364), peroralno železo (N = 887), placebo (N = 256) ali standardno zdravniško oskrbo (N = 159). Nekatere študije so vključevale samo železov saharat, druge so vključevale tudi krak placeba ali standardne zdravniške oskrbe, nekatere študije pa so zdravilo primerjale z drugo zdravilno učinkovino.

V skladu s klasifikacijo Ring in Messmer so poročali o dvajsetih bolnikih, ki so okrevali brez posledic, in o enem primeru (stopnja I, 1 bolnik) v teku v času zadnjega sledenja. V skladu z algoritmom Ring in Messmer je bilo vseh 15 primerov, ki niso bili resni, razvrščenih kot stopnja I ali II. 6 resnih primerov so zabeležili kot 1 primer stopnje 1, 2 primera stopnje III in 3 primere stopnje IV. Pogostnost dogodkov, povezanih s preobčutljivostjo, o katerih so v analiziranih kliničnih preskušanjih (0,27 %) poročali pri železovem saharatu, je bila veliko manjša od tveganja za preobčutljivostni dogodek pri ustreznih populacijah v ozadju (1,2–16,8 %).

### Izkušnje po dajanju zdravila na trgu

Glavni podatki o varnosti, ki jih je CHMP uporabil v svoji oceni in zaključkih, so bili podatki iz obdobja, ko je bilo zdravilo na trgu, za vse komplekse.

#### *Kompleks železovega (III)-hidroksid dekstrana*

Od izdaje dovoljenja do 29. februarja 2012 je bilo predloženih skupno 587 poročil o posameznih primerih, kar je povzročilo 0,003-odstotno stopnjo poročanja o neželenih učinkih (kar ustreza 1 093 poročilom o posameznih primerih za 100 000 bolnikov-dni). Večina primerov je bila zabeleženih kot resnih (366/587; 62 %).

Poročali so o skupno 168 primerih s primarnim dogodkom znotraj organskega sistema motenj imunskega sistema (28,6 %), vključno s 147 resnimi primeri. Vsi primeri znotraj tega organskega sistema so bili razvrščeni skladno s klasifikacijo Ring in Messmer.

Večina primerov je bila razvrščena kot stopnja III (53 %), ki ji je sledila stopnja II (32 %). Pri poročilih, razvrščenih kot stopnja III, so najpogosteje poročali o „anafilaktičnem šoku“ in bolniki so si po njem opomogli ali ne (samo 1 primer) ali podatki o tem niso znani (8 primerov). Šest primerov (4 %) je bilo razvrščenih kot stopnja IV (2 zabeležena anafilaktična šoka s smrtnim izidom in 4 anafilaktični šoki z zastojem srca (vsi bolniki so v celoti okrevali)).

Pri nekaterih primerih (108 od 168) so poročali o času do pojava reakcije. Pri približno 90 % primerov, pri katerih so poročali o času do pojava, se je reakcija pojavila v prvih 10 minutah po dajanju, pri približno eni tretjini pa med testnim odmerkom. Pri enem primeru so pojav zabeležili kot pozno pojavljeni dogodek (ki se je pojavil po enem dnevu). O antialergijskem zdravljenju so poročali pri 94 od 168 primerov.

Vse resne primere s primarnim dogodkom, ki ni spadal med motnje imunskega sistema, so pregledali po notnih terminoloških merilih neželenih dogodkov (CTCAE) stopnje III–V, da ne bi spregledali nobenih morebitnih resnih alergijskih reakcij (n = 219 dodatnih primerov).

Pri razvrščanju vseh primerov, ki niso bili zabeleženi kot imunske reakcije, jih je bilo v skladu s CTCAE približno 20 % razvrščenih kot stopnja III. Velike večine primerov ni bilo mogoče oceniti kot potencialno resnih alergijskih reakcij.

Šest primerov je bilo razvrščenih kot stopnja V in so se končali s smrtnim izidom zaradi zastoja srca, hipotenzije ali cirkulatorne odpovedi.

#### *Železov (III) izomaltozid 1000*

Od 29. februarja 2012 je bil prejetih skupno 26 poročil o posameznih primerih preobčutljivosti, kar je povzročilo 0,02-odstotno stopnjo poročanja o neželenih učinkih.

Večina primerov je bila zabeležena kot resnih in pri petih primerih so zabeležili primarni dogodek znotraj motenj imunskega sistema. Od teh so zabeležili en primer, ki ni bil resen, in štiri resne primere.

Po klasifikaciji Ring in Messmer so bili trije primeri razvrščeni kot stopnja II anafilaktoidnih reakcij in eden kot stopnja III. Pri dveh primerih niso zabeležili nobenih simptomov in niso zabeležili, ali je bilo zagotovljeno zdravljenje reakcije in ali je bil čas do pojava drugačen od dneva, ko je bil dogodek zabeležen, zato je bilo te dogodke težko razvrstiti. Vseh pet bolnikov si je v celoti opomoglo.

Pri železovem (III) izomaltozidu 1000 so zabeležili skupno 26 spontanih poročil, od katerih je bilo 17 ocenjenih kot resnih, od tega jih je pet spadalo med motnje imunskega sistema, kot je navedeno zgoraj. Od teh so bili 3 razvrščeni kot anafilaktoidne reakcije. Dve od teh 3 anafilaktoidnih reakcij sta se pojavili pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.

#### *Železov glukonat (natrijev železov glukonat)*

Naslednje analize so izvedli na spontanah ali spodbujenih primerih, medicinsko potrjenih ali ne, ki so jih zabeležili do 15. decembra 2011. Upoštevali so samo primere, pri katerih so natrijev železov glukonat dajali parenteralno. Zabeležili so skupno 1 649 primerov, vključno s 546 resnimi primeri in 1 103 primeri, ki niso bili resni, kar ustreza 6 179 neželenim reakcijam.

V zvezi z alergijskimi reakcijami so identificirali skupno 846 primerov neželenih reakcij od 1 524 primerov neželenih dogodkov, od katerih je bila približno polovica resnih, polovica pa ne.

Natrijev železov glukonat so večinoma predpisali za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa in redko za zdravljenje anemije v nosečnosti.

Od 20 bolnikov, pri katerih so zabeležili reakcijo stopnje IV, jih je šest (6) umrlo. Od teh 6 bolnikov jih je 5 umrlo zaradi nealergijske reakcije nekaj dni po zadnjem injiciranju (npr. zapleti pri amputaciji, septični šok, zapleti pri bronhopulmonarni bolezni, rhabdomioliza in pljučna embolija). En bolnik s prejšnjimi alergijami in resnimi zapleti po dajanju dekstrana, ki niso vezani na posamezni organ, je prejel prevelik odmerek natrijevega železovega glukonata in umrl zaradi akutnega miokardnega infarkta na dan infundiranja natrijevega železovega glukonata.

Od 20 bolnikov, pri katerih so zabeležili anafilaktično reakcijo stopnje IV, je imelo 35 % (7/20) bolnikov preobčutljivostne reakcije v anamnezi. To podpira zaključek, da je pri bolnikih z znanimi alergijami ter imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis) tveganje za preobčutljivostne reakcije povečano.

Približno ena tretjina vseh bolnikov (223/846) si je po odtegnitvi zdravila opomogla. Pri 3 % primerov, ki so prejeli ponovni odmerek natrijevega železovega glukonata, so bolniki doživeli enako vrsto neželenih reakcij, v glavnem alergijske reakcije brez poslabšanja simptomov. Samo pri 1 bolniku se je po ponovni uvedbi natrijevega železovega glukonata pojavilo poslabšanje simptomov: manjša kožna reakcija na mestu infundiranja, pri 2. dajanju pa hipotenzija, sinkopa, navzeja in bruhanje. Vsi ti bolniki so si po odtegnitvi zdravila opomogli.

Med primere s preobčutljivostnimi reakcijami so spadale tudi nosečnice. 19 nosečnic je doživelo vsaj eno anafilaktično reakcijo. Teh 19 bolnic si je po odtegnitvi natrijevega železovega glukonata opomoglo z ali brez korektivnega zdravljenja. Večina od njih je prejela samo eno infuzijo. Pri približno 80 % primerov izid nosečnosti ni bil znan. Vendar je zaradi zelo omejene izpostavljenosti *in utero* natrijevemu železovemu glukonatu tveganje novorojenčkov za razvoj kakršnih koli anomalij malo verjetno.

Med 846 primeri z alergijskimi reakcijami je 55 bolnikov (6,5 %) prejelo testni odmerek natrijevega železovega glukonata pred prvo i.v. infuzijo. Zdi se, da testni odmerek ne prepreči pojava resnih reakcij. Poleg tega lahko daje testni odmerek zdravniku, ki predpiše zdravilo, napačno zagotovilo, da se alergijska reakcija verjetno ne bo pojavila.

#### *Železova karboksimaltoza*

Do 31. decembra 2011 je bilo identificiranih 236 primerov, povezanih s preobčutljivostjo, za skupno izpostavljenost 393 160 bolnikov-let. To ustreza 0,060-odstotni stopnji pogostnosti preobčutljivostnih dogodkov, kar je nižje od stopnje pogostnosti v kliničnih preskušanjih.

Analize resnosti primerov preobčutljivosti v obdobju trženja so pokazale, da je bila v 33 primerih od 178 resnih primerov potrebna hospitalizacija in da je bilo 31 primerov od 178 resnih primerov življenjsko ogrožajoče narave, od katerih je imelo 6 bolnikov alergijo v anamnezi. Poročali so tudi o enem primeru s smrtnim izidom.

Večina preobčutljivosti, povezanih z neželenimi dogodki (26,1 %), se je pojavila od 5 do 30 minut po zdravljenju z železovo karboksimaltozo, čemur je tesno sledila preobčutljivost, povezana z neželenimi dogodki, do katere je prišlo med infundiranjem/injiciranjem (15,9 %).

Zdi se, da ni doslednega vzorca ali predvidljivega odmerka oz. predvidljive hitrosti infundiranja, ki bi bili povezani z možnostjo pojava teh dogodkov, in kar je pomembneje, zdi se, da višji posamezni odmerki niso povezani s povečano pogostnostjo ali resnostjo dogodkov.

Podatki v obdobju trženja so v skladu z znanim varnostnim profilom železove karboksimaltoze. Zabeleženih je bilo skupno 236 primerov preobčutljivostnih reakcij (v glavnem stopnje I in II). Zabeleženih je bilo skupno 34 primerov stopnje III (14,4 %) in 2 primera stopnje IV (0,8 %). Od teh so se vsi bolniki opomogli. Poročali so tudi o enem primeru s smrtnim izidom.

#### *Železov saharat*

V zbirki podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bilo identificiranih skupno 317 primerov preobčutljivosti, do katere je prišlo pri 13 824 369 bolnikov-let (presečni datum je 31. december 2011). Večina bolnikov je bila ženskega spola.

V 8 primerih od skupno 51 življenjsko ogrožajočih primerov (15,7 %; 8/51 primerov, eden razvrščen kot stopnja IV) so imeli bolniki alergijo v anamnezi. Nagnjenost k alergijam ali znana astma lahko povzročita resnejšo reakcijo.

Odmerek takoj pred dogodki se v zbirki podatkov kliničnih preskušanj in v zbirki podatkov o varnosti v obdobju trženja precej razlikuje. Zdi se, da ni doslednega vzorca ali predvidljivega odmerka, višji posamezni odmerki pa niso povezani s povečano pogostnostjo ali resnostjo dogodkov.

Ni doslednega vzorca ali predvidljivega odmerka ali povezave pri odmerjanju v povezavi v zvezi s temi dogodki, še pomembneje pa je, da se zdi, da višji posamezni odmerki niso povezani s povečano pogostnostjo ali resnostjo dogodkov.

Večina dogodkov, povezanih s preobčutljivostjo (15,1 %), se je pojavila od 1 ure do 24 ur po zdravljenju z železovim saharidom, čemur so tesno sledili dogodki, povezani s preobčutljivostjo, ki so se pojavili med 5 in 30 minutami (13,9 %).

Skratka, v podatkih v obdobju trženja so zabeležili 317 primerov preobčutljivosti (stopnja pogostnosti 0,0022 %). Kjer je bil izid znan, si je večina bolnikov opomogla brez posledic (94,8 %). Po podatkih imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so od 9 zabeleženih smrtnih primerov preobčutljivostnih reakcij menili, da jih je bilo šest (1,9 %, 6/317) povezanih.

#### Testni odmerki

Pri nekaterih ocenjenih parenteralnih zdravilih, ki vsebujejo železo, se pred končnim dajanjem priporoča dajanje testnega odmerka. Ker so podatki iz poročanja v obdobju trženja pokazali, da lahko daje uspešni testni odmek napačno zagotovilo zdravstvenim delavcem, ki se ukvarjajo z dajanjem zdravila, testnega odmerka ni dovoljeno uporabiti. Namesto tega je pri dajanju železa potrebna previdnost, tudi pri primerih ponovljenih odmerkov. CHMP je zato priporočil, da se testni odmek ne daje za nobena intravenska zdravila, ki vsebujejo železo.

#### **Ukrepi za zmanjšanje tveganja in druge dejavnosti farmakovigilance**

Kot del ukrepov za zmanjšanje tveganja je CHMP menil, da je treba zagotoviti, da se pri vseh odobrenih zdravilih navedejo vse pomembne informacije o varni uporabi teh zdravil, zato je določil besedila za vsa poglavja, ki obravnavajo tveganje za preobčutljivostne reakcije, vključno s poglavji o nosečnosti.

CHMP je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), da se jih seznanijo z izidom tega pregleda in s posodobljenim načinom dajanja teh zdravil v okolju, kjer so na voljo usposobljene osebe in pripomočki za oživljanje, in da se opozori na tveganje za preobčutljivostne reakcije.

Poleg tega je CHMP imetnike dovoljenj za promet z zdravili pozval, da skupaj z letnimi podatki o uporabi predložijo letne kumulativne preglede poročil o primerih preobčutljivosti, vse smrtne primere in vse primere nosečnosti. To priporočilo je med posvetovanjem na zahtevo CHMP izdal tudi PRAC.

CHMP se je prav tako strinjal, da je treba predložiti posodobljen načrt za obvladovanje tveganja za zdravila, za katere je že izdelan načrt za obvladovanje tveganja; za zdravila, za katere načrt EU za obvladovanje tveganja še ni izdan, pa je CHMP imetnike dovoljenj za promet z zdravili pozval, da ga predložijo.

PRAC je nadalje zahteval, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži protokol študije varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS), namenjen boljši opredelitvi zadržkov glede varnosti v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami. To priporočilo je med posvetovanjem na zahtevo CHMP izdal tudi PRAC.

Nazadnje je CHMP pozval, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži izobraževalno gradivo za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, ter tudi za bolnike, v katerem bodo izpostavljena tveganja in opozorila glede preobčutljivostnih reakcij (npr. kontrolni seznam, ki se izpolni na nacionalni ravni).



## **Splošni zaključek**

Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja v zvezi z varnostjo intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, glede preobčutljivostnih reakcij.

Ker so bili zaključki te ocene večinoma izpeljani iz podatkov v obdobju trženja, razlik med temi kompleksi železa glede preobčutljivostnih reakcij ni bilo mogoče določiti. Zaključki CHMP zato veljajo za vse komplekse železa, ocenjene v tej napotitvi.

CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za intravenska zdravila, ki vsebujejo železo, ugodno, ker so koristi še vedno večje od z njimi povezanih tveganj pri zdravljenju pomanjkanja železa, kadar peroralno jemanje ni zadostno ali bolnik zdravilo slabo prenaša.

Nadalje se je CHMP strinjal glede drugih sprememb informacij o zdravilu, dodatnih dejavnosti farmakovigilance ter ukrepov za zmanjšanje tveganja, namenjenih oceni tveganja za preobčutljivostne dogodke za vse bolnike, vključno z dajanjem v nosečnosti.

Ker se v nosečnosti peroralno železo dobro prenaša v prvem trimesečju, je CHMP glede nosečnosti predlagal, da se kompleksov intravenskega železa ne uporablja pri nosečnicah v zgodnjih fazah. V poznih fazah nosečnosti se pripravki intravenskega železa lahko dajejo, vendar po skrbnem premisleku tveganj za mater in zarodek. Pri bolnikih z znanimi alergijami in imunskimi ali vnetnimi boleznimi (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis) se lahko pri prejemu teh zdravil tveganje za preobčutljivost poveča, saj se lahko njihovo stanje poslabša, razen v primeru, ko so pri teh bolnikih koristi večje od z njimi povezanih tveganj. Vse te komplekse železa se lahko daje samo v okolju z osebjem z izkušnjami v prepoznavanju in zdravljenju preobčutljivostnih reakcij in kjer je na voljo oprema za oživljanje. Priporočeno je tudi skrbno spremljanje bolnikov za znake preobčutljivosti med dajanjem intravenskega železa in vsaj še 30 minut po njem.

CHMP je zaključil, da informacije o testnem odmerku niso ustrezne, saj lahko dajejo zdravstvenim delavcem napačno zagotovilo.

CHMP je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC), da se jim sporoči izid tega pregleda.

CHMP se je prav tako strinjal, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili ob uporabi enakega zaključnega obdobja zbiranja podatkov, enake opredelitve izpostavljenosti, enake opredelitve dogodka in klasifikacije resnosti po definiciji Ring in Messmer skupaj s podatki o uporabi predložiti letne kumulativne preglede poročil o primerih preobčutljivosti, vseh smrtnih primerih in vseh primerih nosečnosti. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo prav tako dopolniti načrte za obvladovanje tveganja, v okviru načrta za obvladovanje tveganja predložiti protokol študije PASS, v katerem bodo opredeljeni zadržki glede varnosti v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami, ter zagotoviti izobraževalno gradivo za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, in za bolnike. Gradivo naj bo vključeno tudi v načrt za obvladovanje tveganja, v njem pa naj bodo izpostavljena tveganja in opozorila glede preobčutljivostnih reakcij.

## **Razmerje med tveganji in koristmi**

Odbor je zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, v situacijah pomanjkanja železa, kadar peroralno železo ni zadostno ali ga bolnik ne prenaša, ostaja ugodno pri normalnih pogojih uporabe, če se upoštevajo sprejete omejitve, opozorila, spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za intravenska zdravila, ki vsebujejo železo;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja v zvezi varnostjo intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, glede preobčutljivostnih reakcij;
- Odbor je menil, da je so koristi intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, še vedno večje od z njimi povezanih tveganj pri zdravljenju v situacijah pomanjkanja železa, kadar peroralno jemanje ni zadostno ali bolnik zdravilo slabo prenaša;
- Odbor je prav tako izpostavil, da je treba intravenska zdravila, ki vsebujejo železo, dajati, kadar so takoj na voljo zdravstveno osebje z izkušnjami v ocenjevanju in obvladovanju anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij ter pripomočki za oživljanje. Bolnike je treba skrbno spremljati za znake preobčutljivosti med dajanjem intravenskega železa in vsaj še 30 minut po njem;
- Odbor je menil, da je tveganje za preobčutljivost večje pri bolnikih z znanimi alergijami (vključno z alergijami na zdravila), pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi boleznimi (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis) in pri bolnikih z resno astmo, ekcemom ali drugo atopijsko alergijo v anamnezi. Pri teh bolnikih se lahko intravenska zdravila, ki vsebujejo železo, daje samo, kadar so po skrbnem premisleku njihove koristi večje od potencialnega tveganja;
- Odbor je menil, da je treba glede na trenutno razpoložljive podatke o varnosti ta intravenska zdravila, ki vsebujejo železo, kontraindicirati pri bolnikih s preobčutljivostmi reakcijami na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov v teh zdravilih v anamnezi in pri bolnikih, ki so imeli alergijske reakcije na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo, da se ohrani ugodno razmerje med tveganji in koristmi. CHMP je prav tako poudaril, da teh zdravil ni dovoljeno dajati nosečnicam v prvem trimesečju nosečnosti; zdravljenje je treba omejiti na drugo ali tretje trimesečje, če so po skrbnem premisleku koristi večje od potencialnih tveganj za mater in zarodek;
- Odbor je zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za bolnike in zdravstvene delavce. Vsi imetniki dovoljenj za promet s temi zdravili morajo izdelati kumulativna letna poročila o preobčutljivostnih reakcijah. Nadalje je CHMP zahteval, da se izvede PASS, namenjen nadaljnji oceni zadržkov glede varnosti v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami, ter izdela ustrezno izobraževalno gradivo za bolnike in zdravnike, ki predpisujejo zdravilo;

je Odbor zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi intravenskih zdravil, ki vsebujejo železo, v situacijah pomanjkanja železa, kadar peroralno železo ni zadostno ali ga bolnik ne prenaša, ostaja ugodno pri normalnih pogojih uporabe, če se upoštevajo sprejete omejitve, opozorila, spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance in ukrepi za zmanjšanje tveganja.