

Dodatak II.

**Znanstveni zaključci i temelji za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Ukupni sažetak znanstvene procjene intravenskih lijekova koji sadrže željezo (vidjeti Prilog I)

Francuska agencija za lijekove (ANSM) bila je zabrinuta s obzirom na rizik od reakcija preosjetljivosti na intravenske lijekove koji sadrže željezo, a koji se su indicirani u liječenju manjka željeza kad je peroralni način primjene nedovoljan ili kad se slabo podnosi posebice kod bolesnika (koji su na dijalizi) s kroničnom bolesti bubrega (CKD) ali također i u pred i postoperativnim situacijama ili u slučaju poremećaja crijevne apsorpcije. Ovaj rizik je bio posebice izražen kod niskomolekularnih pripravaka koji sadrže kombinaciju željeza i dekstrana (LMWID) posebice kod trudnica kod kojih je uočena maternična hipertoničnost.

U svjetlu navedenog, 7. prosinca 2011. Francuska je zatražila od CHMP u skladu sa člankom 31 Direktive 2001/83/EZ kako bi se procijenili prethodno spomenuti rizici u vezi preosjetljivosti i njenog utjecaja na omjer dobiti i rizika za intravenske lijekove koji sadrže željezo te dobilo mišljenje mjerama koje su potrebne za osiguravanje sigurne i djelotvorne upotrebe te o tome da li odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova treba održati, promijeniti, suspendirati ili povući.

Kompleksi željeza uključeni u ovaj postupak su željezov glukonat (natrijev željezov glukonat), kombinacija željeza i saharoze, željezo karboksimaltoza te željezo (III) izomaltozid 1000.

Preosjetljivost (također zvana alergijske reakcije) odnosi se na neželjene reakcije koje uzrokuje normalni imunološki sustav uključujući alergije i autoimunitet. Te reakcije mogu uzrokovati oštećenje, nelagodu, a ponekad i smrt. Jedan od načina klasifikacije reakcija preosjetljivosti je u skladu s definicijom Ringa i Messmera¹. U skladu s ovom definicijom stupanj I pokazuje simptome kože i/ili blage vrućice; Stupanj II pokazuje mjerljive simptome ali koji nisu opasni po život, kardiovaskularne reakcije (tahikardiju, hipotenziju), probavne poremećaje (mučninu) i poremećaje dišnog sustava; Simptomi 3. stupnja prikazuju šok, po život opasne spazme glatkih mišića (bronhije, maternica) dok simptomi Stupnja IV prikazuju srčani i/ili respiratorni arrest

CHMP je tražio od nositelja odobrenja da pruži detaljnu analizu klasificiranu u skladu s definicijom Ringa i Messmera za svrhu procjene rizika od alergijskih reakcija.

CHMP je pregledao sve dostupne podatke iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja, objavljenu literaturu i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet o reakcijama preosjetljivosti na intravenske lijekove koji sadrže željezo.

Neklinička ispitivanja

Provedeno je samo nekoliko nekliničkih ispitivanja s niskomolekularnim kompleksima željeza i dekstrana (LMWID) i željezo (III) izomaltozida i samo su ispitivanja s nalazima iz područja sigurnosti koja su bila bitna za imunogenosti navedena kao reference u dosjeu nositelja odobrenja za podnesak. Za željezo glukonat (natrijev željezov glukonat) predan je pregled toksikološkog programa proveden između 1970. i 1996. godine kako bi podržao odobravanje kompleksa natrijeva željezova glukonata. Uočena je jasna kožna reakcija nakon primjene dekstrana (pozitivna kontrola) za željezo (III) karboksimaltozu kao i za kombinaciju željeza i saharoze u ispitivanjima na životinjama na guinea prašćićima koji su primili imunološki serum koji sadrži protutijela na kompleks željeza i dekstrana. Međutim, kožne reakcije nisu uočene kad su se primjenjivali željezo (III) karboksimaltoza ili kombinacija željeza i saharoze. Osim toga *in vitro* reaktivnost različitih intravenskih pripravaka željeza na tržištu spram protutijela na dekstran ispitana je obrnutim testom imunodifuzije.

Citotoksičnost različitih kompleksa željeza dokumentirana je u literaturi. Citotoksičnost je posredovana stvaranjem reaktivnih vrsta kisika (ROS). Ova citotoksičnost je svojstvo različitih kompleksa željeza

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

iako je učinak povezan sa stabilnosti kompleksa i stoga i s ugljikohidratom koji se koristi za oblaganje. Međutim, rasprava o postojećim nekliničkim podacima nije razjasnila pitanje imunogenosti pa stoga postojeći neklinički podaci ne omogućavaju nikakve čvrste zaključke; CHMP zaključci doneseni su na temelju kliničkih i farmakovigilancijskih podataka.

Klinička sigurnost

Klinička ispitivanja

Kompleksi dekstrana i željezova (III) hidroksida

Nositelji odobrenja proveli su samo dva ispitivanja s niskomolekularnim kompleksom željezova (III) hidroksida i dekstrana.

Proveden je sistematski pregled relevantne objavljene literature kao i randomizirana klinička ispitivanja i drugi dizajni ispitivanja uključujući nekontrolirana retrospektivna i prospektivna ispitivanja koja su bila uvrštena ako su sadržavala prijave o nuspojavama povezanim s upotrebom niskomolekularnog kompleksa željeza i dekstrana (LMWID).

Ukupno je identificirano 33 publikacije o sigurnosti LMWID. Velika većina dotičnih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (CKD) i u liječenju bolesnika koji se podrgavaju kroničnoj dijalizi (HD). Druge skupine bolesnika uključivale su totalnu kućnu parenteralnu prehranu, osobe koje nisu podnosile peroralne pripravke željeza ili koje nisu reagirale na njih, djecu s upalnim bolestima crijeva (IBD), bolesnike s karcinomom i trudnice. Bili su uključeni različiti režimi od doze održavanja od 100 mg u HD do visoko ubrzanih ukupnih doza u infuziji (TDIs). Većina ispitivanja bila je retrospektivna.

U većini publikacija većina anafilaktoidnih reakcija prijavljenih s LMWID bila je klasificirana kao stupanj I-II jačine u skladu s klasifikacijom Ringa i Messmera. Međutim, bila je jedna reakcija stupnja IV (srčani arrest) prijavljena kod u publikaciju Fishbane-a i kolega (1996) te ukupno 15 reakcija preosjetljivosti (7,3%) uglavnom stupnja II-III, prijavljenih u HD populaciju (Haddad *et al*, 2009), a sve su se dogodile pri testnoj dozi.

Identificirana je viša incidencija ukupnih štetnih događaja (AEs) po bolesniku i izloženost unutar LMWID u usporedbi sa skupinom koja je primala kompleks saharoze i željeza ali nije uočena razlika između kompleksa željeza i saharoze te željezova glukonata (Ganguli *et al* 2008) in CKD populaciji.

Kod anemije manjka željeza objavljene su tri publikacije koje nisu prijavljivale anafilaktoidne reakcije.

Kod populacije s upalnom bolesti crijeva u skladu s Khalilom *et al* (2011), 6% bolesnika s IBD iskusilo je anafilaktoidne reakcije (Ring i Messmerov stupanj I-II).

Željezov (III) izomaltozid 1000

Postoje samo tri dovršena ispitivanja koja su uključivala željezov (III) izomaltozid 1000, a 11 ispitivanja je u tijeku. Sva su ispitivanja provedena primjenom protokola koji nije uključivao probnu dozu.

U dovršenim ispitivanjima tri su bolesnika iskusila nuspojave po mogućnosti alergijske prirode. Dvije nuspojave uključene su u analizu alergijskih reakcija u skladu s klasifikacijom prema Ringu i Messmeru iz analiziranih ili dovršenih ispitivanja. Unutar tekućih kliničkih ispitivanja prijavljene su samo dvije nuspojave. Stoga su u kliničkim ispitivanjima otkrivena četiri slučaja alergijskih reakcija povezanih sa željezovim (III) izomaltozidom 1000. To je otprilike 260 bolesnika koji su bili uključeni u klinička ispitivanja željezova (III) izomaltozida 1000 (ispitivanja koja su također procjenjivala sigurnosne

parametre). Sažetak je da postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja. Stoga se ne mogu povući zaključci o sigurnosti iz samih ispitivanja.

Natrijev željezov glukonat

Provedeno je jedno pivot i jedno suportivno kontrolirano ispitivanje kod odraslih osoba kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost natrijeva željezova glukonata kao prve linije liječenja u bolesnika s hemodijalizom bubrega koji primaju nadomjesni rekombinantni humani eritropoetin.

U kontroliranom pivot ispitivanju ukupno je 88 bolesnika primilo natrijev željezov glukonat. Tri su bolesnika iskusili alergijske reakcije koje su uzrokovale prekid liječenja proizvodom. Najčešće nuspojave koje su iskusili bolesnici u svim skupinama liječenja bile su hipotenzija (48,7%), mučnina (31,9%), povraćanje (22,1%) i grčevi. Potrebno je napomenuti da su hipotenzija, mučnina, povraćanje i grčevi bili često povezani s hemodijalizom. Trideset i dva od 88 bolesnika iskusilo je reakciju na mjestu injekcije.

Također je priložena i objavljena literatura. U svim priloženim ispitivanjima zabilježena je samo jedna po život opasna reakcija (Michael, *et al* 2002). Ova reakcija pojavila se u bolesnika s anamnezom višestruke alergije na lijekove uključujući anafilaksiju na kompleks željeza i dekstrana. Nadalje, opisana su samo tri slučaja bolesnika s ozbiljnim nuspojavama koje su bile povezane s intravenskim željezovim (III) glukonom. Jedan od tih slučajeva bile su anafilaktoidne reakcije, a drugi je vjerojatno bio ozbiljna alergijska reakcija. Zanimljivo je napomenuti da su ti bolesnici bili alergični na penicilin odnosno na lateks. CHMP je raspravljao mogućnost da bolesnici s alergijama (prvenstveno s alergijama tipa 1) mogu biti pod povećanim rizikom od ozbiljnih alergijskih reakcija na intravensko željezo.

Podaci koji su dobiveni s obzirom na sigurnost prilikom primjene u trudnoći i poremećajima crijevne apsorpcije bili su vrlo ograničeni. Jedno ispitivanje pokazalo je da spora primjena natrijeva željezova glukonata rezultirala je slabijim alergijskim reakcijama nego kad se injekcija daje tijekom kraćeg vremenskog razdoblja.

Željezova (III) karboksimaltoza

Ukupno je 13134 bolesnika bilo uključeno u 29 ispitivanja faza I do III koje je naručio nositelj odobrenja u različitim terapijskim područjima (nefrologija, ginekologija, gastroenterologija, neurologija, kardiologija i anemija uzrokovana pomanjkanjem željeza) od kojih je 6608 bolesnika primilo željezovu (III) karboksimaltozu u usporedbi s onim koji su primali druge parenteralne pripravke željeza.

Tijekom svih ispitivanja prijavljeno je 36 reakcija preosjetljivosti u 35 bolesnika.

Nositelj odobrenja prijavio je da je 25 događaja bilo povezano sa željezovom (III) karboksimaltozom (od toga 20 stupnja I, 2 stupnja II, 2 stupnja III i 1 stupnja IV), za 2 događaja nije bilo vjerojatno da su povezani sa željezovom (III) karboksimaltozom (1 stupnja II i 1 stupnja IV), 9 događaja nije bilo povezano sa željezovom (III) karboksimaltozom (6 stupnja I, 1 stupnja II i 2 stupnja III). Svi su bolesnici oporavili od reakcija preosjetljivosti. Kod jednog bolesnika događaj preosjetljivosti pojavio se nakon prve i druge injekcije. Nije uočen odgovor na dozu ili na metodu primjene za preosjetljive događaje (nerazrjeđeni bolus naspram razrjeđene infuzije).

Kombinacija željeza i saharoze

Predani su rezultati 22 klinička ispitivanja. Preko 8000 bolesnika bilo je uključeno/liječeno u svim skupinama tijekom ovih kliničkih ispitivanja od kojih je gotovo polovica (N=4048) primilo kompleks saharoze i željeza bilo kao probni lijek ili kao referentnu (usporednu) terapiju. Drugi kontrolni bolesnici bili su grupirani u skupine koje su primale druge intravenske pripravke željeza (N=3,364), peroralne

pripravke željeza (N=887), placebo (N=256) ili standardnu medicinsku skrb [(SMC), N=159]. Neka ispitivanja provedena su samo s kompleksom željeza i saharoze, neka ispitivanja uključivala su skupine koje su primale placebo ili standardnu medicinsku skrb, a neka ispitivanja bavila su se drugom djelatnom tvari kao usporednom.

U skladu s klasifikacijom izvješća prema Ringu i Messmeru 20 bolesnika oporavilo se bez posljedica i jedan je slučaj bio još uvijek aktualan (stupanj I, 1 bolesnik) u vrijeme posljednje kontrole. U skladu s algoritmom Ring i Messmer, 15 slučajeva koji nisu bili ozbiljni kodirani su bilo kao slučajevi stupnja I ili II. Šest ozbiljnih slučajeva bilo je prijavljeno kao stupanj I, 1 slučaj kao stupanj I, 2 slučaja kao stupanj 3 i 3 slučaja kao stupanj IV. Učestalost događaja povezanih s preosjetljivosti koji su bili prijavljeni s kompleksom željeza i saharoze u analiziranim kliničkim ispitivanjima (0,27%) bila je znatno manja od događaja rizika kod preosjetljivosti za respektivne pozadinske populacije (1,2-16,8%).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Glavni podaci o sigurnosti koji su korišteni u procjeni CHMP i zaključci potjecali su nakon stavljanja u promet svih kompleksa.

Kompleks dekstrana i žljezova (III) hidroksida

Od vremena odobrenja pa sve do 29. veljače 2012. godine, ukupno je prijavljeno 587 slučajev koji su doprinijeli stopi nuspojava od 0,003% (što odgovara 1093 slučaja za 1 000 000 bolesnikovih dana). Većina slučajeva prijavljena je kao ozbiljni slučajevi (366/587; 62%).

Ukupno je prijavljeno 168 slučaja s primarnim događajem unutar Klasifikacije organskih sustava (SOC) poremećaja imunološkog sustava (28,6%) uključujući 147 ozbiljnih slučajeva. Svi slučajevi unutar ove klasifikacije organskih sustava bili su klasificirani u skladu s klasifikacijom Ringa i Messmera.

Većina slučajeva klasificirana je kao stupanj III (53%), a ostatak kao stupanj II (32%). Za izvješća klasificirana kao stupanj III, najčešće prijavljeni termin bio je „anafilaktički šok“, a ishod ovih slučajeva bio je ili oporavak ili se bolesnik nije oporavio (samo 1 slučaj) ili nije bio poznat (8 slučajeva). Šest slučajeva (4%) bilo je klasificirano kao stupanj IV (2 prijavljena anafilaktička šoka uzrokovala su smrtni ishod i 4 anafilaktička šoka uzrokovala su srčani arrest (svi su se bolesnici potpuno oporavili),

Za neke slučajeve (108 od 168 slučajeva) prijavljeno je vrijeme do nastupa događaja. U približno 90% slučajeva u kojima je vrijeme do nastupa bilo prijavljeno reakcija se dogodila unutar prvih 10 minuta primjene te se kod otprilike jedne trećine dogodila tijekom doze testiranja. U samo jednom slučaju nastup reakcije prijavljen je kao kasni događaj (nastup nakon jednog dana). Anti alergijsko liječenje prijavljeno je za 94 od 168 slučajeva.

Svi ozbiljni slučajevi koji su kao primarni događaj imali neki drugi događaj osim poremećaja imunološkog sustava pregledani su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (CTCAE) stupnja III-V kako se ne bi predvidjele nikakve teške potencijalne alergijske reakcije (n=219 dodatnih slučajeva).

Prilikom klasifikacije svih slučajeva koji nisu bili prijavljeni kao reakcije u imunološkom sustavu, u skladu s CTCAE približno 20% bilo ih je klasificirano kao stupanj III. Velika većina slučajeva nije se mogla procijeniti kao potencijalne ozbiljne alergijske reakcije.

Šest slučajeva bilo je prijavljeno kao stupanj V i svi su imali smrtni ishod zbog srčanog aresta, hipotenzije i zatajenja krvotoka.

Željezov (III) izomaltozid 1000

Od 29. veljače 2012. godine, ukupno je zaprimljeno 26 slučajeva preosjetljivosti koji su doprinijeli stopi prijavljivanja nuspojava od 0,02%.

Većina slučajeva prijavljena je kao ozbiljni slučajevi, a pet slučajeva prijavljeno je s primarnim događajem unutarnje skupine poremećaja imunološkog sustava. Od ovih slučajeva, jedan je prijavljen kao neozbiljan slučaj, a četiri kao ozbiljni slučajevi.

U skladu s klasifikacijom prema Ringu i Messmeru, tri slučaja bila klasificirana kao anafilaktoidne reakcije stupnja II, a jedan slučaj kao stupanj III. U dva slučaja nisu prijavljeni nikakvi simptomi te nije prijavljeno je li u vrijeme nastupa reakcije bolesniku bilo pruženo liječenje niti je zabilježeno vrijeme do nastupa reakcije drugačije od dana prijave događaja, što otežava klasifikaciju ovih događaja. Svih pet bolesnika se oporavilo.

Kao zaključak, ukupno 26 spontaniziranih izvješća prijavljeno sa željezovim (III) izomaltosidom 1000. Od toga 17 je smatrano ozbiljnim od kojih je pet pripadalo poremećajima imunološkog sustava kako je to navedeno u prethodnom tekstu. Od toga tri su slučaja bila klasificirana kao anafilaktoidne reakcije. Dvije od te 3 anafilaktoidne reakcije pojavile su u bolesnika s Crohnovom bolešću.

Željezov glukonat (natrijev željezov glukonat)

Provedene su sljedeće analize o spontaniziranim slučajevima ili onim prikupljenim kroz ispitivanja, bez obzira jesu li medicinski potvrđeni ili ne, a koji su zabilježeni do 15. prosinca 2011. Uzeti su obzir samo slučajevi u kojima je natrijev željezov glukonat primijenjen parenteralno. Ukupno 1649 slučajeva uključivalo je 546 ozbiljnih i 1103 neozbiljna slučaja koji su odgovarali brojcima od 6179 zabilježenih nuspojava.

Što se tiče alergijskih reakcija, ukupno je identificirano 846 slučajeva/1524 nuspojave/štetna događaja od kojih je približno polovica bila ozbiljna, a druga polovica ne.

Natrijev željezov (III) glukonat uglavnom je propisivan za liječenje anemija uzrokovane pomanjkanjem željeza, a rijetko za liječenje anemije u trudnoći.

Između 20 bolesnika koji su iskazali reakciju stupnja IV, šestoro (6) ih je umrlo. Od ovih 6 bolesnika, 5 ih je umrlo od nealergijskih reakcija nekoliko dana nakon posljednje injekcije (primjerice, komplikacije od amputacije, septički šok, komplikacije bronhopulmonarne bolesti, rhabdomioliza i plućna embolija). Jedan bolesnik s prethodnim alergijama i teškim komplikacijama koje nisu prethodno specifikirane nakon primjene dekstrana primio je prekomjernu dozu natrijeva željezova glukonata i umro od infarkta miokarda na dan primanja infuzije natrijeva željezova glukonata.

Između 20 bolesnika koji su iskazali anafilaktičku reakciju IV. stupnja, 35% (7/20) bolesnika imalo je anamnezu reakcija preosjetljivosti. To podržava zaključak da je u bolesnika s poznatim alergijama i imunološkim i upalnim stanjima (primjerice, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis) rizik od reakcija preosjetljivosti povećan.

U otprilike jedne trećine ukupnih slučajeva (223 od 846 slučajeva) bolesnici su se oporavili nakon prekida liječenja. U 3% slučajeva gdje je natrijev željezov glukonat ponovno uveden u liječenje, bolesnici su iskusili istu vrstu nuspojava, uglavnom alergijske reakcije bez pogoršavanja simptoma. Samo je jedan bolesnik iskusio pogoršanje simptoma prilikom ponovnog uvođenja natrijeva željezova glukonata u liječenje: manje kožne reakcije na mjestu infuzije, potom hipotenzija, sinkopa, mučnina i povraćanje prilikom druge primjene lijeka. Svi su bolesnici oporavili nakon prekidanja terapije lijekom.

Trudne žene bile su među slučajima reakcija preosjetljivosti. Devetnaest trudnica iskazalo je barem jednu anafilaktičku reakciju. Tih 19 bolesnika oporavilo se uz prekid primjene natrijeva željezova glukonata s ili bez korektivnog liječenja. Većina njih primila je samo jednu infuziju. U otprilike 80% slučajeva, ishod trudnoće bio je nepoznat. Međutim, zbog vrlo ograničene izloženosti natrijevom

železovom glukonatu u uvjetima *in utero* rizik za novorođenčad od razvoja defekata ne čini se vjerojatan.

Od 846 slučajeva s alergijskim reakcijama, 55 bolesnika (6,5%) primilo je probnu dozu natrijeva željezova glukonata prije prve intravenske infuzije. Ne čini se da probna doza sprječava pojavu teških reakcija. Nadalje, probna doza mogla bi dati propisivaču lažni osjećaj sigurnosti da pojava alergijske reakcije nije vjerojatna.

Željezova (III) karboksimaltoza

Do 31. prosinca 2011. godine ukupno je identificirano 236 reakcija preosjetljivosti, za ukupnu izloženost od 393 160 bolesnikovih godina. To odgovara stopi učestalosti događaja preosjetljivosti od 0,060% što je niže od stope učestalosti otkrivene u kliničkim ispitivanjima.

Analize ozbiljnosti reakcija preosjetljivosti nakon stavljanja lijeka u promet pokazale su da su 33 slučaja od 178 ozbiljnih slučajeva zahtijevali hospitalizaciju, a 31 slučaj od njih 178 ozbiljnih bio je po život opasan dok je 6 bolesnika imalo anamnezu alergije. Prijavljen je također i jedan smrtni slučaj.

Većina nuspojava povezanih s reakcijama preosjetljivosti (26,1%) dogodila se između 5 i 30 minuta nakon liječenja željezovom (III) karboksimaltozom, nakon čega su uskoro slijedile reakcije preosjetljivosti povezane sa štetnim događajima koje su se pojavile tijekom primjene infuzije/injekcije (15,9%).

Čini se da ne postoji dosljedan obrazac ili predvidiva doza ili brzina infuzije koja bi bila povezana sa šansom za nastanak ovih događaja i što je još važnije više pojedinačne doze ne čine se povezanim s povećanom učestalošću ili ozbiljnosti događaja.

Kao zaključak, podaci nakon stavljanja lijeka u promet u skladu su s poznatim sigurnosnim profilom željezove (III) karboksimaltoze. Ukupno je zabilježeno 236 slučajeva reakcija preosjetljivosti (uglavnom stupanj I i stupanj II). Ukupno su prijavljene 34 reakcije stupnja III (14,4%) i 2 stupnja IV (0,8%). Svi su se bolesnici oporavili. Prijavljen je također i jedan smrtni slučaj.

Kombinacija željeza i saharoze

Ukupno je 317 slučajeva preosjetljivosti identificirano u bazi podataka nositelja odobrenja koji su se dogodili u 13 824 369 bolesnikovih godina (datum prestanka prikupljanja podataka 31. prosinca 2011. godine). Većina bolesnika bile su žene.

U 8 slučajeva od ukupno 51 po život opasnih slučajeva (15,7%; 8 od 51 slučajeva, jedan je bio stupnja IV), bolesnici su imali anamnezu alergije. Predispozicija za alergije ili dijagnostična astma mogu uzrokovati ozbiljnije reakcije.

Doza neposredno prije događaja u obje baze podataka kliničkih ispitivanja i u sigurnosnoj bazi podataka nakon stavljanja lijeka u promet uvelike se razlikuje. Nisu uočeni dosljedan obrazac ili predvidiva doza i čini se da više pojedinačne doze nisu povezane s povećanom učestalošću ili ozbiljnošću događaja.

Ne postoji dosljedan obrazac ili predvidiva doza ili odnos doze i primjene lijeka u vezi s pojavom tih događaja i što je još važnije ne čini se da su više pojedinačne doze povezane s povećanom učestalošću ili težinom događaja.

Većina događaja povezanih s preosjetljivošću (15,1%) dogodila se između 1 i 24 sata nakon liječenja kompleksom željeza i saharoze nakon čega odmah slijede događaji povezani s preosjetljivošću koji su se dogodili između 5 i 30 minuta (13,9%).

Kao zaključak, u svezi s podacima nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeno je 317 slučajeva preosjetljivosti (stopa učestalosti 0,0022%). Uz poznati ishod, većina bolesnika se oporavila bez

posljedica (94,8%). U skladu s nositeljem odobrenja, od 9 prijavljenih reakcija preosjetljivosti, šest ih se smatralo povezanim s lijekom (1,9%, 6 od 317).

Probna doza

Za neke od procijenjenih intravenskih lijekova koji sadrže željezo preporučuje se primjena probne doze prije konačne primjene lijeka. S obzirom da su podaci nakon stavljanja lijeka u promet pokazali da uspješna probna doza može dati lažni osjećaj sigurnosti zdravstvenim djelatnicima koji primjenjuju lijek, probna se doza ne smije primjenjivati. Umjesto toga potrebna je oprez kod svake primjene pripravaka koji sadrže željezo čak i u slučajevima opetovane primjene. Kao zaključak CHMP je preporučio da se probna doza ne primjenjuje ni kod jednog intravenskog lijeka koji sadrži željezo.

Mjere minimizacije rizika i druge farmakovigilancijske aktivnosti

Kao dio mjera minimizacije rizika CHMP je smatrao da se mora osigurati sve potrebne informacije za sigurnu upotrebu ovih lijekova koje bi vrijedile za sve odobrene takve lijekove i stoga se Povjerenstvo složilo o riječima za sva relevantna poglavlja koja se bave rizikom od reakcija preosjetljivosti uključujući i poglavlje o trudnoći.

CHMP je preporučio izravnu komunikaciju sa zdravstvenom djelatnicima (DHPC), kako bi se zdravstvenim djelatnicima prenio ishod aktualne procjene i ažurirana metoda primjene tih lijekova u okruženju koje osigurava obučeno osoblje i opremu za oživljavanje te kako bi se istaknuo rizik od reakcija preosjetljivosti.

Osim toga CHMP je zahtijevao da nositelji odobrenja predaju godišnja kumulativna izvješća o slučajevima reakcija preosjetljivosti, svim smrtnim slučajevima i slučajevima izloženosti lijeku tijekom trudnoće skupa s podacima o godišnjoj upotrebi lijeka. Ovu preporuku podržalo je i Povjerenstvo za ocjenu rizika u farmakovigilanciji (PRAC) tijekom konzultacija koje je zatražio CHMP.

CHMP se također složio o potrebi za ažuriranim planom upravljanja rizicima koji treba predati za lijekove koji već imaju plan upravljanja rizicima; za lijekove koji nemaju EU plan upravljanja rizicima, CHMP traži od nositelja odobrenja da pripravi i preda plan upravljanja rizicima.

Nadalje PRAC je također zahtijevao podnesak protokola ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS) u sklopu plana upravljanja rizicima, kako bi se bolje identificirala sigurnosna pitanja u vezi reakcija preosjetljivosti. Ovu preporuku podržao je i PRAC tijekom konzultacija koje je zatražio CHMP.

Naposljetku, CHMP zahtijeva izdavanje i distribuciju edukativnog materijala za propisivače kao i za bolesnike koji bi istakli rizike i upozorenja o reakcijama preosjetljivosti (primjerice putem liste provjere koja će se implementirati na državnoj razini) te koji bi se predavali u sklopu plana upravljanja rizicima.

Ukupni zaključak

Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke o sigurnosti lijekova koji sadrže željezo iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja, objavljene literature te podatke nakon stavljanja lijeka u promet s posebnim fokusom na reakcije preosjetljivosti.

S obzirom da su zaključci iz ove procjene doneseni uglavnom na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet, nije moguće razlikovati navedene komplekse željeza u smislu reakcija preosjetljivosti. Stoga su zaključci CHMP primjenjivi na sve željezove komplekse koji su obuhvaćeni ovom procjenom.

CHMP je zaključio da je omjer dobrobiti i rizika za intravenske lijekove koji sadrže željezo povoljan jer se dobrobit i dalje premašuje rizike u liječenju pomanjkanja željeza kad je peroralni način primjene nedovoljan ili ga bolesnik slabo podnosi. Nadalje CHMP se složio o drugim promjenama u informacijama o lijeku, dodatnim farmakovigilancijskim aktivnostima i mjerama minimizacije rizika kako bi se obratila pozornost na rizik od događaja preosjetljivosti za sve bolesnike uključujući i primjenu takvih lijekova u trudnoći. CHMP je posebice savjetovao da se u ranim stadijima trudnoće trudnicama ne daju intravenski željezovi kompleksi jer se peroralni pripravci željeza dobro podnose u prvom tromjesečju trudnoće. U kasnijim stadijima trudnoće mogu se davati intravenski pripravci željeza ali nakon pomne procjene rizika za majku i dijete. Bolesnici s poznatim alergijama i imunološkim ili upalnim stanjima (primjerice, sistemskim lupusom eritematozusom, reumatoidnim artritisom) mogu povećati svoj rizik kada primaju ove lijekove jer se njihovo stanje može pogoršati osim ako se ne procijeni da dobrobit nadmašuje rizike za ove bolesnike. Sve primjene ovih kompleksa željeza treba provesti u ustanovama koje imaju osoblje sposobno prepoznati i liječiti reakcije preosjetljivosti i koje imaju uvjete za oživljavanje bolesnika. Također se preporučuje pomno praćenje znakova preosjetljivosti tijekom i barem pola sata nakon svake primjene intravenskog željeza.

CHMP je zaključilo da informacije o probnoj dozi nisu odgovarajuće te da mogu dati lažni osjećaj sigurnosti zdravstvenim djelatnicima.

CHMP je preporučio pisma zdravstvenim djelatnicima (DHPC) kako bi se prenio ishod aktualne procjene.

CHMP se također dogovorio da nositelji odobrenja trebaju predati godišnje kumulativne procjene o izvješćima o preosjetljivosti, svim smrtnim slučajevima i slučajevima izloženosti lijekovima u trudnoći skupa s podacima o upotrebi te koristeći iste datume zaključavanja podataka, iste uvjete izloženosti, istu definiciju događaja i klasifikaciju ozbiljnosti u skladu s klasifikacijom Ringa i Messmera. Nositelji odobrenja trebaju također izmijeniti svoje planove upravljanja rizicima, predati protokol za ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet kako bi se identificirala sigurnosna pitanja vezana uz reakcije preosjetljivosti te osigurali edukativni materijali za propisivače i bolesnike. Potonji također trebaju biti uključeni u plan upravljanja rizikom jer će se tako istaknuti rizici i upozorenja o reakcijama preosjetljivosti.

Omjer dobrobiti i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da je omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadrže željezo u situacijama pomanjkanja željeza gdje peroralni pripravci željeza nisu dostatni ili se ne podnose ostaje pozitivan pod normalnim uvjetima upotrebe, podložni ograničenjima, upozorenjima, promjenama u informacijama o lijeku, dodatnim farmakovigilancijskim aktivnostima i dogovorenim mjerama za minimizaciju rizika.

Temelji za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je razmatralo postupak pod člankom 31 Direktive 2001/83/EZ za intravenske lijekove koji sadrže željezo.
- Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke o sigurnosti intravenskih lijekova koji sadrže željezo iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, a s obzirom na reakcije preosjetljivosti.

- Povjerenstvo smatra da dobrobiti intravenskih lijekova koji sadrže željezo i dalje premašuju rizike u liječenju situacija s pomanjkanjem željeza kad je peroralni način primjene nedostatan ili ga bolesnik slabo podnosi.
- Povjerenstvo je osim toga naglasilo da se intravenski lijekovi koji sadrže željezo trebaju primjenjivati samo kad je osoblje obučeno za procjenu i liječenje anafilaktičkim/anafilaktoidnim reakcijama kao i u ustanovama koje posjeduju opremu za oživljavanje. Bolesnike treba pomno nadzirati na znakove preosjetljivosti tijekom i barem 30 minuta nakon svake primjene intravenskih pripravaka željeza.
- Povjerenstvo je smatralo da je rizik od preosjetljivosti povećan u bolesnika s poznatim alergijama (uključujući alergije na lijekove) te u bolesnika s imunološkim ili upalnim stanjima (primjerice, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis) kao i u bolesnika s anamnezom teške astme, ekcema ili druge atopijske alergije. U ovih bolesnika intravenske lijekove koji sadrže željezo treba upotrebljavati samo ako dobrobit jasno premašuju mogući rizik.
- Povjerenstvo je smatralo da u svjetlu trenutno dostupnih sigurnosnih podataka te kako bi se održao povoljan omjer dobrobiti i rizika, navedeni intravenski lijekovi koji sadrže željezo trebaju biti kontraindicirani u bolesnika s anamnezom reakcija preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koji pomoćni sastojak tih lijekova kao i kod bolesnika koji su iskusili alergijske reakcije na druge parenteralne lijekove koji sadrže željezo. Pored toga CHMP je naglasio da se ti lijekovi ne smiju davati trudnicama u prvom tromjesečju trudnoće; liječenje treba ograničiti na drugo ili treće tromjesečje ako se jasno procijeni da dobrobit premašuje potencijalne rizike za majku i za dijete.
- Povjerenstvo je zaključilo da je postojala potreba za daljnjim mjerama minimizacije rizika poput informacija za bolesnike i zdravstvene djelatnike. Svi nositelji odobrenja za ove lijekove trebaju podnositi kumulativna godišnja izvješća o reakcijama preosjetljivosti. Nadalje, CHMP je zahtijevao da se provede ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet kako bi se daljnje procijenila sigurnosna pitanja reakcija preosjetljivosti kao i da bi se mogli pripremiti odgovarajući edukativni materijali za bolesnike i propisivače.

Posljedično, Povjerenstvo je zaključilo da omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadrže željezo u slučajevima pomanjkanja željeza kada peroralno primijenjeno željezo nije dostatno ili kad ga bolesnik ne podnosi dobro, ostaje pozitivan pod normalnim uvjetima upotrebe te podložan ograničenjima, upozorenjima, promjenama u informacijama lijeka, dodatnim farmakovigilancijskim aktivnostima i dogovorenim mjerama minimizacije rizika.