

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini (ara Anness I)

Fl-2011, l-aġenzija Franċiża tal-mediċini (ANSM) kellha tħassib fir-rigward tar-riskji ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ta' prodotti li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini indikati f'sitwazzjonijiet ta' defiċjenza tal-ħadid fejn ir-rotta orali mhijiex biżżejjed jew mhux ittollerata tajjeb speċjalment f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliwi (CKD) (emodijalisi), iżda wkoll f'sitwazzjonijiet qabel jew wara operazzjoni, jew fil-każ ta' disturbi ta' assorbiment intestinali. Dan ir-riskju kienu ta' tħassib partikulari bi prodotti li fihom iron-dextran b'piż molekulari baxx (LMWID), b'mod partikulari f'nisa tqal li fuqhom kienet osservata ipertonija tal-utru.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, fis-7 ta' Diċembru 2011 Franza talbet lis-CHMP skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE jivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq dwar sensitività eċċessiva u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini, u biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar miżuri meħtieġa biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv, u dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dawn il-prodotti għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiza jew irtirata.

Il-kumplessi tal-ħadid involuti f'din il-proċedura huma l-glukonat tal-ħadid (glukonat ferriku tas-sodju), iron sucrose, iron dextran, iron carboxymaltose, u iron (III) isomaltoside 1000.

Sensitività eċċessiva (magħrufa wkoll bħala reazzjonijiet allergiċi) tirreferi għal reazzjonijiet mhux mixtieqa prodotti mis-sistema immuni normali, li jinkludu allergiji u awtoimmunità. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' ħsara, jikkawżaw skumdità, jew xi kultant ikunu fatali. Wieħed mill-modi kif ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jiġu kklassifikati huwa skont id-definizzjoni ta' Ring u Messmer¹. Skont din id-definizzjoni Grad I juri sintomi tal-ġilda u jew reazzjoni ta' deni ħafif; Grad II juri sintomi li jistgħu jitkejlu, iżda mhux ta' periklu għall-ħajja, reazzjoni kardjovaskulari (takikardja, pressjoni baxxa), disturbi gastrointestinali (dardir) u respiratorji; sintomi tal-Grad III juru xokk, spażmi tal-muskoli l-lixxi (il-bronki, l-utru) li huma ta' periklu għall-ħajja; u Grad IV juri arrest kardijaku u/jew respiratorju.

Il-MAHs intalbu mis-CHMP sabiex jipprovdu analiżi dettaljata kklassifikata skont Ring u Messmer għall-fini tar-reviżjoni tar-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi.

Is-CHMP irreveđa d-dejta kollha disponibbli minn studji pre-kliniċi u kliniċi, riċensjoni ppubblikata u esperjenza wara t-tqegħid fis-suq dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini.

Studji prekliniċi

L-istudji prekliniċi li saru b'iron dextrans b'piż molekulari baxx (LMWID) u iron(III) isomaltoside 1000 huma ftit biss u fil-preżentazzjoni tad-dejta mill-MAHs kienu referenzjati biss l-istudji b'sejbiet dwar is-sigurtà rilevanti għall-immunogeniċità. Għall-glukonat tal-ħadid (glukonat ferriku tas-sodju) giet ippreżentata ħarsa ġenerali tal-programm tossikoloġiku li sar bejn is-snin sebgħin u l-1996 b'appoġġ għar-reġistrazzjoni tal-kumpless tal-glukonat ferriku tas-sodju. Għal ferric carboxymaltose kif ukoll għal iron sucrose fi studji fuq l-animali fuq il-fniek tal-indi li kienu ngħataw serum immuni li kien fih antikorpi ta' iron-dextran, giet osservata reazzjoni ċara tal-ġilda wara l-għoti ta' dextran (kontroll pożittiv). Madankollu, ma dehret l-ebda reazzjoni tal-ġilda meta ngħata ferric carboxymaltose jew iron sucrose. Barra minn hekk ir-reattività *in vitro* ta' bosta preparazzjonijiet tal-ħadid li jingħataw ġol-vini mqiegħda fis-suq lejn antikorpi kontra dextran kienet ittestjata f'analiżi *reverse radial immunodiffusion*.

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

Iċ-ċitossicità ta' bosta kumplessi tal-ħadid kienet iddokumentata fil-riċensjoni. Iċ-ċitossicità hija medjata permezz tal-formazzjoni ta' speċi reattivi tal-ossigenu (ROS). Din iċ-ċitossicità hija proprja għal bosta kumplessi tal-ħadid madankollu l-effett huwa relatat mal-istabbiltà tal-kumpless u għalhekk tal-karboidrat użat għall-kisja. Madankollu d-diskussjoni tad-dejta preklinika eżistenti ma ċċaratx il-punt immunoġeniku, għalhekk id-dejta pre-klinika eżistenti ma tippermettix li jsiru xi konklużjonijiet sodi; il-konklużjonijiet tas-CHMP intlaħqu abbażi ta' dejta klinika u ta' farmakoviġilanza.

Sigurtà klinika

Studji kliniċi

Kumpless ta' iron (III)-hydroxide dextran

Saru biss żewġ studji mill-MAH bil-kumpless ta' iron (III)-hydroxide dextran b'piż molekulari baxx.

Saret reviżjoni sistematika tal-riċensjoni ppubblikata rilevanti u studju kliniku randomizzat u disinjati oħra ta' studji li jinkludu studji retrospettivi u prospettivi mhux ikkontrollati ġew inklużi jekk irrapportaw dwar ADRs assoċjati mal-użu tal-kumpless ta' iron dextran b'piż molekulari baxx (LMWID).

Kienu identifikati total ta' 33 pubblikazzjoni li rrapportaw dwar is-sigurtà ta' LMWID. Il-maġġoranza kbira ta' dawn kienu jittrattaw pazjenti b'mard kroniku tal-kliwi (CKD) u kura fuq pazjenti li għaddejjin minn emodjalisi kronika (HD). Gruppi oħrajn ta' pazjenti kienu jinkludu nutrizzjoni parenterali totali d-dar, dawk li ma setgħux jittolleraw jew jirrispondu għall-ħadid orali, tfal b'mard infjammatorju tal-musrana (IBD), pazjenti bil-kanċer, u nisa tqal. Intużaw reġimi differenti minn dożi ta' manteniment ta' 100 mg f'HD għal infużjonijiet għoljin aċċellerati ta' dożi totali (TDIs). Il-maġġoranza tal-istudji kienu retrospettivi.

F'ħafna mill-pubblikazzjonijiet, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet anafilattojdi rrapportati b'LMWID kienu kklassifikati bħala ta' severità tal-grad I-II skont il-klassifika ta' Ring u Messmer. Madankollu, kien hemm waħda tal-grad IV (arrest kardijaku) irrapportata fil-pubblikazzjoni ta' Fishbane u l-kollegi (1996) u total ta' ħmistax-il sensittività eċċessiva (7.3%) prinċipalment tal-grad II-III, irrapportati fil-popolazzjoni ta' HD (Haddad *et al*, 2009), li kollha seħħew matul id-doża tat-test.

Ġiet identifikata inċidenza ogħla ta' avvenimenti avversi totali (AEs) għal kull pazjent u espożizzjoni f'LMWID meta mqabbla mal-grupp ta' iron sucrose imma ma ġiet osservata l-ebda differenza bejn iron sucrose u l-glukonat tal-ħadid (Ganguli *et al* 2008) fil-popolazzjoni ta' CKD.

Fl-anemija minħabba defiċjenza tal-ħadid kien hemm tliet pubblikazzjonijiet li ma rrapportaw l-ebda reazzjoni anafilattojde.

Fil-popolazzjoni b'mard infjammatorju tal-musrana, skont Khalil *et al* (2011), 6% tal-pazjenti b'IBD esperjenzaw reazzjonijiet anafilattojdi (tal-grad I-II ta' Ring u Messmer).

Iron(III) isomaltoside 1000

Hemm tliet studji biss li tlestew li jinvolvu iron (III) isomaltoside 1000 u ħdax għadhom għaddejjin. L-istudji kollha saru billi applikaw protokoll li ma jinkludix doża tat-test.

Fl-istudji li tlestew tliet pazjenti esperjenzaw ADRs ta' natura potenzjalment allergika. Żewġ ADRs kienu inklużi fl-analiżi ta' reazzjonijiet allergiċi skont il-klassifika ta' Ring u Messmer mill-istudji analizzati jew li tlestew. Fl-istudji kliniċi li għadhom għaddejjin ġew irrapportati żewġ reazzjonijiet avversi serji biss. Għalhekk, erba' każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi possibbilment relatati ma' iron (III) isomaltoside 1000 instabu fil-provi. Dan huwa minn madwar 260 pazjent li ħadu sehem fl-istudji kliniċi

dwar iron (III) isomaltoside 1000 (studji li vvalutaw ukoll il-parametri tas-sigurtà). Fil-qosor, hemm biss dejta limitata dwar is-sigurtà minn studji kliniċi. Għalhekk, ma tista' tinstilet ebda konklużjoni dwar is-sigurtà minn dawn l-istudji wehidhom.

Glukonat ferriku tas-sodju

Sar studju pivotali uniku u studju uniku kkontrollat ta' appoġġ fuq adulti biex jivvalutaw l-effikaċja u s-sigurtà tal-glukonat ferriku tas-sodju bħala kura tal-ewwel linja għall-anemija minħabba defiċjenza tal-ħadid f'pazjenti b'emodijalisi renali fuq eritropojetin uman rikombinanti supplimentari.

Fl-istudju pivotali kkontrollat total ta' 88 pazjent irċevew glukonat ferriku tas-sodju. Tliet pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet allergiċi li wasslu biex il-prodott jitwaqqaf. L-aktar AEs frekwenti esperjenzati mill-pazjenti kollha fil-gruppi kollha ta' kura kienu pressjoni baxxa (48.7%), dardir (31.9%), rimettar (22.1%) u bugħawwieġ. Ta' min jinnota li, ħafna drabi pressjoni baxxa, dardir, rimettar u bugħawwieġ huma assoċjati ma' emodijalisi. Tnejn u tletin minn 88 pazjent esperjenzaw reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni.

Kienet ipprovduta wkoll riċensjoni ppubblikata. Fost l-istudji kollha pprovduti, kienet irrapportata biss reazzjoni waħda ta' periklu għall-ħajja (Michael, *et al* 2002). Din ir-reazzjoni seħħet f'pazjent bi storja ta' bosta allergiji għall-mediċini li jinkludu anafilassi għal iron dextran. Barra minn hekk, ġew deskritti biss tliet pazjenti b'avvenimenti avversi serji relatati mal-glukonat ferriku tas-sodju mogħti ġol-vini. Wieħed minn dawn il-każijiet kien reazzjoni anafilattojde, u ieħor kien probabbli reazzjoni allergjika serja. Jista' jkun ta' interess li jiġi nnotat, li dawn il-pazjenti kellhom allergija għall-penicillina u allergija għal-lattiċe, rispettivament. Is-CHMP iddiskuta l-potenzjal li pazjenti b'allergiji (b'mod partikolari allergiji tat-tip 1) jista' jkollhom riskju akbar ta' reazzjonijiet allergiċi serji għall-ħadid li jingħata ġol vini.

Dejta pprovduta dwar is-sigurtà waqt it-tqala u f'disturb ta' assorbiment intestinali kienet limitata ħafna. Studju uniku wera li l-għoti bil-mod tal-glukonat ferriku tas-sodju wassal għal anqas reazzjonijiet allergiċi milli kieku dan kien sar matul perjodu iqsar ta' żmien.

Ferric carboxymaltose

Total ta' 13,134 pazjent ħadu sehem f'29 studju tal-Faži 1 sa 3 sponsorjati mill-MAH f'oqsma terapewtiċi differenti (nefroloġija, ġinekoloġija, gastroenteroloġija, newroloġija, kardjoloġija u anemija minħabba defiċjenza tal-ħadid), li minnhom 6,608 irċevew ferric carboxymaltose u tqabblu ma' dawk li kienu qed jirċievu ħadid parenterali ieħor.

Fl-istudji kollha, ġew irrapportati 36 avveniment ta' sensitività eċċessiva li seħħew f'35 pazjent.

II-MAH irrapporta li 25 avveniment kienu relatati ma' ferric carboxymaltose (20 tal-grad I, 2 tal-grad II, 2 tal-grad III u 1 tal-grad IV), 2 avvenimenti probabbilment ma kinux relatati ma' ferric carboxymaltose (1 tal-grad II u 1 tal-grad IV), 9 avvenimenti ma kinux relatati ma' ferric carboxymaltose (6 tal-grad I, 1 tal-grad II u 2 tal-grad III). II-pazjenti kollha rkupraw mill-avveniment ta' sensitività eċċessiva. Għal pazjent wieħed, l-avveniment ta' sensitività eċċessiva seħħ wara l-ewwel u t-tieni injezzjoni. Ma kien osservat l-ebda rispons għad-doża jew relazzjoni mal-metodu ta' kif ingħata (injezzjoni bolus mhux dilwita kontra infużjoni dilwita) għall-avvenimenti ta' sensitività eċċessiva.

Iron sucrose

Ġew ipprezentati tnejn u għoxrin studju. Aktar minn 8,000 pazjent ġew inkluzi/rċevew kura fil-fergħat kollha f'dawn il-provi kliniċi, li minnhom madwar nofs (N=4,048) irċevew iron sucrose jew bħala l-prodott tat-test jew bħala t-terapija ta' referenza (komparatur). Pazjenti oħra ta' kontroll kienu raggruppati f'dawk li kienu qed jirċievu preparazzjonijiet oħra tal-ħadid mogħtija ġol-vini (N=3,364),

ħadid orali (N=887), placebo (N=256) jew kura medika standard [(SMC), N=159]. Xi studji kienu b'iron sucrose biss, xi studji kienu jinkludu fergħa tal-placebo jew ta' kura medika standard, u xi studji kellhom sustanza attiva oħra bħala komparatur.

Skont ir-rapporti tal-klassifika ta' Ring u Messmer, għoxrin pazjent irkupraw mingħajr konsegwenzi u każ uniku (Grad I, pazjent 1) kien għadu għaddej fil-ħin tal-aħħar segwitu. Skont l-algoritmu ta' Ring & Messmer, 15-il każ mhux serju kienu kollha kkodifikati jew bħala każijiet tal-Grad I jew tal-Grad II. Is-6 każijiet serji kienu rrapportati bħala każ 1 tal-Grad I, 2 każijiet tal-Grad III u 3 każijiet tal-Grad IV. II-frekwenza ta' avvenimenti relatati ma' sensitività eċċessiva rrapportata b'iron sucrose fil-provi kliniċi analizzati (0.27%) kienet ferm anqas mir-riskju ta' avveniment ta' sensitività eċċessiva għall-popolazzjonijiet rispettivi ta' sfond (1.2-16.8%).

Esperjenza wara t-tqegħid fis-suq

Id-dejta ewlenija dwar is-sigurtà użata fil-valutazzjoni u l-konkluzjonijiet tas-CHMP kienet dejta wara t-tqegħid fis-suq għall-kumpleksi kollha.

II-kumpleks iron(III)-hydroxide dextran

Sa minn żmien l-awtorizzazzjoni sad-29 ta' Frar 2012, kienu riċevuti total ta' 587 rapport ta' każijiet li taw rata ta' rapportar ta' ADRs ta' 0.003 % (li tikkorrispondi għal 1093 rapport ta' każijiet għal 100,000 pazjent-jiem). II-maġġoranza tal-każijiet kienu rrapportati bħala serji (366/587; 62%).

Total ta' 168 każ kienu rrapportati b'avveniment primarju fis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) ta' disturbi fis-sistema immuni (28.6%) li kienu jinkludu 147 li kienu serji. II-każijiet kollha f'din l-SOC ġew ikklassifikati skond il-klassifika ta' Ring u Messmer.

II-maġġoranza tal-każijiet kienu kklassifikati bħala tal-grad III (53%) segwiti minn grad II (32%). Għar-rapporti kklassifikati bħala tal-grad III, l-aktar terminu rrapportat b'mod komuni kien "xokk anafilattiku" u l-eżitu ta' dawn il-każijiet kien jew irkuprat, mhux rkuprat (każ 1 biss) jew mhux magħruf (8 każijiet). Sitt każijiet (4%) kienu kklassifikati bħala tal-grad IV (2 irrapportaw xokk anafilattiku li wassal għal eżitu fatali u 4 każijiet ta' xokk anafilattiku li wassal għal arrest kardijaku (il-pazjenti kollha rkupraw kompletament).

Għal xi każijiet (108 minn 168) iż-żmien għall-bidu tar-reazzjoni kien irrapportat. F'madwar 90% tal-każijiet li fihom iż-żmien għall-bidu kien irrapportat, ir-reazzjoni seħħet fl-ewwel 10 minuti tal-għoti, u f'madwar terz seħħet matul id-doża tat-test. F'każ wieħed biss, il-bidu kien rapportat bħala avveniment li dam biex iseħħ (beda wara ġurnata). Kura kontra l-allergija kienet irrapportata għal 94/168 każ.

II-każijiet kollha rrapportati b'avveniment primarju minbarra fid-disturbi fis-sistema immuni ġew riveduti skont il-kriterji ta' terminoloġija komuni għal avvenimenti avversi (CTCAE) tal-grad III-V sabiex ma jinqabzux xi reazzjonijiet allergiċi severi potenzjali (n=219-il każ addizzjonali).

Meta l-każijiet kollha li ma ġewx irrapportati bħala reazzjonijiet immuni ġew ikklassifikati, skont is-CTCAE madwar 20% kienu kklassifikati bħala tal-grad III. II-maġġoranza l-kbira tal-każijiet ma setgħetx tiġi vvalutata bħala reazzjonijiet allergiċi serji potenzjali.

Sitt każijiet kienu kklassifikati bħala tal-grad V u kollha wasslu għal eżitu fatali minħabba arrest kardijaku, pressjoni baxxa, jew insuffiċjenza ċirkulatorja.

Iron(III) isomaltoside 1000

Mid-29 ta' Frar 2012 waslu b'kollox 26 rapport ta' każijiet dwar sensitività eċċessiva li taw rata ta' rapportar ta' ADRs ta' 0.02 %.

Il-maġġoranza tal-każijiet kienu rrapportati bħala serji u f'ames każijiet kienu rrapportati b'avveniment primarju fid-disturbi fis-sistema immuni. Minn dawn, wieħed kien irrapportat bħala mhux serju u erbgħa bħala serji.

Skont il-klassifika ta' Ring u Messmer, tliet każijiet kienu kklassifikati bħala reazzjonijiet anafilattojdi tal-grad II u każ wieħed bħala tal-grad III. F'zewġ każijiet, l-ebda sintomu ma ġie rrapportat u ma ġiex irrapportat jekk ġiex ipprovduta kura għar-reazzjoni u lanqas iż-żmien għall-bidu minbarra għall-ġurnata tal-avveniment irrapportat, li għamilha diffiċli biex dawn l-avvenimenti jiġu kklassifikati. Il-ħames pazjenti kollha irkupraw kompletament.

Bħala konklużjoni, total ta' 26 rapport spontanju kienu rrapportata b'iron(III) isomaltoside 1000. Minn dawn, 17 kienu meqjusa serji, li minnhom ħamsa f'disturbi fis-sistema immuni, kif imsemmi hawn fuq. Minn dawn, 3 kienu kklassifikati bħala reazzjonijiet anafilattojdi. Tnejn minn dawn it-3 reazzjonijiet anafilattojdi seħħew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn.

Glukonat tal-ħadid (glukonat ferriku tas-sodju)

L-analiżi li ġejjin saru fuq każijiet spontanji jew solleċitati, medikament ikkonfermati jew le, irreġistrati sal-15 ta' Diċembru 2011. Tqiesu biss il-każijiet biss li fihom il-glukonat ferriku tas-sodju kien ingħata b'mod parenterali. Total ta' 1649 każ li jinkludu 546 każ serju u 1103 mhux serji li jikkorrispondu għal 6179 ADRs kienu rreġistrati.

Fir-rigward ta' reazzjonijiet allergiċi, kienu identifikati total ta' 846 każ / 1524 ADR/AE li minnhom madwar nofs il-każijiet kienu serji u nofs ma kinux serji.

Il-glukonat ferriku tas-sodju kien prinċipalment preskritt għall-kura tal-anemija minħabba defiċjenza tal-ħadid u rarament għall-kura tal-anemija waqt it-tqala.

Fost l-20 pazjent li pprezentaw b'reazzjoni tal-grad IV, sitt (6) pazjenti mietu. Minn dawn is-6 pazjenti, 5 pazjenti mietu minn reazzjoni mhux allergika ftit jiem wara l-aħħar injezzjoni (eż. kumplikazzjonijiet ta' amputazzjoni, xokk settiku, kumplikazzjonijiet ta' mard bronkopulmonari, rabdomijolisi u emboliżmu pulmonari). Pazjent wieħed b'allergiji preċedenti u komplikazzjonijiet NOS severi wara l-għoti ta' dextran, irċieva doża eċċessiva tal-glukonat ferriku tas-sodju u miet minn infart mijokardijaku akut dakinhar tal-infużjoni tal-glukonat ferriku tas-sodju.

Bejn l-20 pazjent li pprezentaw reazzjoni anafilattika tal-grad IV, 35% (7/20) tal-pazjenti kellhom storja medika ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Dan jappoġġja l-konklużjoni li f'pazjenti b'allergiji magħrufa u b'kundizzjonijiet immuni jew infjammatorji (eż. lupus erythematosus sistemiku, artrite reumatika) ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jiżdied.

F'madwar terz tal-każijiet totali (223/846), il-pazjenti rkupraw wara li l-medicina twaqqfet. Fit-3% tal-każijiet fejn il-glukonat ferriku tas-sodju reġa' ngħata, il-pazjenti esperjenzaw l-istess tip ta' ADRs, prinċipalment reazzjonijiet allergiċi mingħajr aggravar tas-sintomi. Pazjent 1 biss esperjenza aggravar tas-sintomi meta l-glukonat ferriku tas-sodju reġa' ġie introdott: reazzjoni minuri tal-ġilda fis-sit tal-infużjoni u mbagħad pressjoni baxxa, sinkope, dardir u rimettar fit-tieni għotja. Dawn il-pazjenti kollha rkupraw wara li l-prodott twaqqaf.

Nisa tqal kienu fost il-każijiet b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. 19-il mara tqila kellhom mill-anqas reazzjoni anafilattika waħda. Dawn id-19-il pazjent irkupraw meta l-glukonat ferriku tas-sodju twaqqaf bi jew mingħajr kura korrettiva. Ħafna minnhom irċevew infużjoni waħda biss. F'madwar 80% tal-każijiet, l-eżitu tat-tqala ma kienx magħruf. Madankollu, minħabba espożizzjoni limitata ħafna għall-glukonat ferriku tas-sodju *in utero*, ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jiżviluppaw xi abnormalità jidher improbabbli.

Fost it-846 każ b'reazzjoni allergjika, 55 pazjent (6.5%) irċevew doża tat-test ta' glukonat ferriku tas-sodju qabel l-ewwel infużjoni ġol-vini. Id-doża tat-test ma tidhirx li twaqqaf l-okkorrenza ta' reazzjonijiet severi. Barra minn hekk, doża tat-test tista' tagħti lil min jippreskrivi sensazzjoni ta' assigurazzjoni falza li m'hemmx il-probabbiltà li sseħħ reazzjoni allergjika.

Ferric carboxymaltose

Sal-31 ta' Diċembru 2011, kienu identifikati total ta' 236 każ assoċjati ma' sensittività eċċessiva, għal espożizzjoni totali ta' 393,160 pazjent-snin. Dan jikkorrispondi għal rata ta' frekwenza ta' avvenimenti ta' sensittività eċċessiva ta' 0.060%, li hija aktar baxxa mir-rata ta' frekwenza fil-provi kliniċi.

Analizi dwar is-severità tal-każijiet ta' sensittività eċċessiva wara t-tqegħid fis-suq wriet li 33 każ mill-178 każ serju kienu jeħtieġu kura l-isptar, 31 każ mill-178 każ serju kienu ta' periklu għall-ħajja, li minnhom 6 pazjenti ppreżentaw bi storja ta' allergija. Kien rapportat ukoll każ fatali.

Il-maġġoranza tal-AEs assoċjati ma' sensittività eċċessiva (26.1%) seħħew bejn 5 minuti sa nofs siegħa wara l-kura b'ferric carboxymaltose, segwiti mill-qrib minn AEs assoċjati ma' sensittività eċċessiva li seħħew matul l-infużjoni/injezzjoni (15.9%).

Ma jidhirx li hemm tendenza konsistenti jew doża ta' tbassir jew rata ta' infużjoni relatata mal-possibbiltà li dawn l-avvenimenti jseħħu u b'mod importanti d-doži individwali oġhla ma jidhrux korrelatati ma' zieda fil-frekwenza jew fis-severità tal-avvenimenti.

Bħala konklużjoni d-dejta wara t-tqegħid fis-suq hija skont il-profil tas-sigurtà magħruf ta' ferric carboxymaltose. Total ta' 236 każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrapportati (prinċipalment tal-grad I u II). Total ta' 34 tal-grad III (14.4%) u 2 tal-grad IV (0.8%) ġew irrapportati. Minn dawn, il-pazjenti kollha rkupraw. Kien rapportat ukoll każ fatali.

Iron sucrose

317-il każ ta' sensittività eċċessiva ġie identifikat mid-dejtabejż tal-MAH, li seħħew fi 13,824,369 pazjent snin (data ta' skadenza 31 ta' Diċembru 2011). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu nisa.

Fi 8 każijiet mit-total ta' 51 każ ta' periklu għall-ħajja (15.7%; 8/51 każ, wiehed iggradad bħala tal-Grad IV), il-pazjent ippreżenta bi storja ta' allergija. Predispożizzjoni għal allergija jew azzma magħrufa tista' twassal għal reazzjoni aktar severa.

Id-doża immedjament qabel l-avvenimenti, kemm fid-dejtabejż tal-prova klinika u d-dejtabejż tas-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq tvarja ħafna. Ma jidhirx li hemm ebda tendenza konsistenti jew doża ta' tbassir u doži individwali oġhla ma jidhrux korrelatati ma' zieda fil-frekwenza jew is-severità tal-avvenimenti.

Ma hemm l-ebda tendenza konsistenti jew doża ta' tbassir jew relazzjoni mal-għoti fir-rigward tal-okkorrenza ta' dawn l-avvenimenti u b'mod aktar importanti d-doži individwali oġhla ma jidhrux korrelatati ma' zieda fil-frekwenza jew is-severità tal-avvenimenti.

Il-maġġoranza tal-avvenimenti assoċjati ma' sensittività eċċessiva (15.1%) seħħew bejn siegħa u 24 siegħa wara l-kura b'iron sucrose, segwiti mill-qrib minn avvenimenti assoċjati ma' sensittività eċċessiva li seħħew bejn 5 minuti u nofs siegħa (13.9%)

Bħala konklużjoni, fir-rigward tad-dejta wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati 317-il każ ta' sensittività eċċessiva (rata ta' frekwenza ta' 0.0022%). Meta l-eżitu huwa magħruf, ħafna mill-pazjenti irkupraw mingħajr konsegwenzi (94.8%). Skont il-MAH, mid-9 każijiet fatali ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva rrapportata, sitta (1.9%, 6/317) tqiesu li kienu relatati.

Doża tat-test

Uħud mill-prodotti parenterali li fihom il-ħadid ivvalutati għandhom rakkomandazzjoni biex tingħata doża tat-test qabel l-għoti finali. Peress li d-dejta mir-rapportar wara t-tqegħid fis-suq uriet li doża b'suċċess tat-test tista' tagħti assigurarazzjoni falza lill-professjonisti li qed jagħtu l-prodott, ma għandha tiġi applikata l-ebda doża tat-test. Minflok għandha tiġi eżerċitata kawtela f'kull għotja tal-ħadid anki fil-każijiet ta' għoti ripetuti. Bħala konklużjoni s-CHMP irrakkomanda li ma tingħata l-ebda doża tat-test għall-ebda wieħed mill-prodotti li fihom il-ħadid li jingħata ġol-vini.

Mizuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji u attivitajiet oħra ta' farmakovigilanza

Bħala parti mill-mizuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji, is-CHMP ikkunsidra li hemm il-ħtieġa li jiġi żgurati li l-informazzjoni rilevanti kollha għall-użu sigur ta' dawn il-prodotti tiġi applikata għall-prodotti awtorizzati kollha u għalhekk qabel fuq it-test għas-sezzjonijiet rilevanti kollha li jittrattaw ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva nkluz is-sezzjonijiet dwar it-tqala.

Is-CHMP approva Komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC), biex jiġi kkomunikat ir-riżultat tar-reviżjoni attwali u biex jiġi kkomunikat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa l-metodu aġġornat ta' kif dawn il-prodotti għandhom jingħataw f'ambjent b'persunal imħarreg u b'faċilitajiet għal risusxittazzjoni u biex jiġi enfasizzat ir-riskju tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Barra minn hekk is-CHMP talab lill-MAHs biex kull sena jissottomettu r-reviżjonijiet kumulattivi annwali tar-rapporti ta' każijiet ta' sensitività eċċessiva, tal-każijiet fatali kollha u tal-każijiet kollha ta' tqala, flimkien ma' dejta dwar l-użu. Din ir-rakkomandazzjoni kienet ukoll rakkomandata mill-PRAC matul il-konsultazzjoni mitluba mis-CHMP.

Is-CHMP qabel ukoll dwar il-ħtieġa ta' pjan aġġornat għall-ġestjoni tar-riskju biex jiġi pprezentat għall-prodotti li diġà għandhom pjan għall-ġestjoni tar-riskju; għall-prodotti mediċinali li m'għandhomx pjan tal-UE għall-minimizzazzjoni tar-riskji s-CHMP qed titlob il-MAHs biex jissottomettu wieħed.

Barra minn hekk, il-PRAC talab li l-protokoll ta' Studju dwar is-Sigurezza Wara l-Awtorizzazzjoni (PASS) għandu jiġi pprezentat fil-prezentazzjoni tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskju, biex jiġi kkaratterizzat aħjar it-tħassib dwar is-sigurtà għar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Din ir-rakkomandazzjoni kienet rakkomandata wkoll mill-PRAC matul il-konsultazzjoni mitluba mis-CHMP.

FI-aħħarnett is-CHMP talab li fil-pjan għall-ġestjoni tar-riskju jiġi pprezentat materjal edukattiv għal minn jippreskrivi kif ukoll għall-pazjenti li jenfasizza r-riskji u twissijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż permezz ta' lista ta' kontroll, li għandu jiġi implimentat fuq livell nazzjonali).

Konklużjonijiet ġenerali

Il-Kumitat irreveđa d-dejta kollha disponibbli minn studji pre-kliniċi, kliniċi, minn riċensjoni, l-esperjenza ta' wara tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini fir-rigward ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Peress li l-konklużjonijiet ta' din valutazzjoni kienu prinċipalment ġejjin minn dejta wara t-tqegħid fis-suq, ma setgħetx tiġi identifikata differenzjazzjoni bejn dawn il-kumpleksi tal-ħadid f'termini ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Għalhekk il-konklużjonijiet tas-CHMP huma applikabbli għall-kumpleksi kollha tal-ħadid ivvalutati f'dan riferiment.

Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini huwa favorevoli peress li l-benefiċċji jkomplu jegħlbu r-riskji fil-kura tad-defiċjenza tal-ħadid meta r-rotta orali mhijiex biżżejjed jew mhijiex ittollerata tajjeb. Barra minn hekk, is-CHMP qabel dwar

tibdil ieħor lill-informazzjoni tal-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji biex jiġi ndirizzat ir-riskju ta' avvenimenti ta' sensitività eċċessiva lill-pazjenti kollha nkluż l-ġoti waqt it-tqala. Speċifikament għat-tqala, peress li l-ħadid orali jista' jkun ittollerat tajjeb matul l-ewwel trimestru tat-tqala, is-CHMP irrakkomanda li l-kumplessi tal-ħadid li jingħataw ġol-vini ma jingħatawx lil nisa tqal fl-istadji bikrin. Fl-istadji aktar tard tat-tqala, il-preparazzjonijiet tal-ħadid li jingħataw ġol-vini jistgħu jingħataw imma wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tar-riskji nvoluti għall-omm u għall-fetu. Pazjenti b'allergiji magħrufa u b'kundizzjonijiet immuni jew infjammatorji (eż. lupus erythematosus sistemiku, artrite reumatika) jistgħu jżidu r-riskju tagħhom meta jingħataw dawn il-prodotti peress li l-kundizzjoni tagħhom tista' taggrava sakemm ma jiġix meqjus li l-benefiċċju jegħleb ir-riskji għal dawn il-pazjenti. L-ġoti kollu ta' dawn il-kumplessi tal-ħadid għandu jingħata f'ambjent b'persunal li kapaċi jirrikonoxxi u jikkura reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u fejn hemm disponibbli faċilitajiet ta' risusxittazzjoni. Huwa wkoll irrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' sensitività eċċessiva matul u għal mill-inqas nofs siegħa wara kull għotja ta' prodott tal-ħadid ġol-vini.

Is-CHMP ikkonkluda li l-informazzjoni dwar id-doża tat-test mhijiex addatta peress li tista' tagħti assigurazzjoni falza lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Is-CHMP approva Komunikazzjoni għażiż professjonist tal-kura tas-saħħa (DHPC), biex jiġi kkomunikat ir-risultat tar-reviżjoni preżenti.

Is-CHMP qabel ukoll li l-MAHs għandhom jissottomettu revizjonijiet kumulattivi annwali ta' rapporti ta' każijiet ta' sensitività eċċessiva, tal-każijiet fatali kollha u l-każijiet kollha ta' tqala, flimkien ma' dejta dwar l-użu, bl-użu tal-istess *data lock point*, l-istess definizzjoni ta' espożizzjoni, l-istess definizzjoni ta' avveniment u l-klassifika tas-severità skond il-klassifika ta' Ring u Messmer. Il-MAHs għandhom ukoll jemendaw il-pjan għall-ġestjoni tar-riskju tagħhom, jipprovdu protokoll ta' PASS fil-prezentazzjoni tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskju biex jiġi kkaratterizzat it-tħassib dwar is-sigurtà dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u jipprovdu wkoll materjal edukattiv għal min jippreskrivi u għall-pazjenti. Dan tal-aħħar għandu wkoll jiġi nkluż fil-pjan għall-ġestjoni tar-riskju, u jenfasizza r-riskji u t-twissijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Bilanċ tal-benefiċċju–riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini fis-sitwazzjonijiet ta' defiċjenza tal-ħadid fejn il-ħadid orali mhuwiex biżżejjed jew ittollerat jibqa' pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil lill-informazzjoni tal-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji miftiehma.

Raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini.
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji pre-kliniċi, kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, riċensjoni ppubblikata, l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini fir-rigward ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

- II-Kumitat huwa tal-fehma li l-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini jkomplu jegħlbu r-riskji fil-kura ta' sitwazzjonijiet ta' defiċjenza tal-ħadid meta r-rotta orali mhijiex biżżejjed jew mhijiex ittollerata tajjeb.
- Barra minn hekk il-Kumitat saħaq li l-prodotti tal-ħadid li jingħataw ġol-vini għandhom jingħataw biss meta jkun hemm persunal imħarreġ biex jivvaluta u jimmaniġġja reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi kif ukoll faċilitajiet ta' risuxxizzjoni immedjatament disponibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' sensittività eċċessiva matul u għal mill-inqas nofs siegħa wara kull għotja ta' prodott tal-ħadid ġol-vini.
- II-Kumitat ikkunsidra li r-riskju ta' sensittività eċċessiva jiżdied f'pazjenti b'allergiji magħrufa (inkluż allergiji għall-mediċini) u f'pazjenti b'kundizzjonijiet immuni jew infjammatorji (eż. lupus erythematosus sistemika, artrite reumatika) kif ukoll f'pazjenti bi storja ta' azzma severa, ekżema jew allergija atopika oħra. F'dawn il-pazjenti, il-prodotti tal-ħadid li jingħataw ġol-vina għandhom jintużaw biss jekk jiġi ġġudikat li b'mod ċar, il-benefiċċju jegħleb ir-riskju potenzjali.
- II-Kumitat ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta dwar is-sigurtà attwalment disponibbli sabiex jinżamm bilanċ favorevoli tal-benefiċċju-riskju, dawn il-prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti bi storja ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' dawn il-prodotti, kif ukoll għal pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet allergiċi għal prodotti parenterali oħra li fihom il-ħadid. Barra minn hekk is-CHMP saħaq li dawn il-prodotti m'għandhomx jingħataw lil nisa tqal fl-ewwel trimestru tat-tqala; il-kura għandha tiġi limitata għat-tieni jew it-tielet trimestru, jekk il-benefiċċju jiġi kjarament iġġudikat li jegħleb ir-riskji potenzjali kemm għall-omm u l-fetu.
- II-Kumitat ikkonkluda li kien hemm il-ħtieġa għal miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal informazzjoni lill-pazjenti u lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Għandu jsir rapportar kumulattiv annwali tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva mill-MAHs kollha ta' dawn il-prodotti. Barra minn hekk is-CHMP talab li jsir PASS biex ikompli jiġi vvalutat it-tħassib dwar is-sigurtà tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kif ukoll biex jiġi żviluppat materjal edukattiv adegwat għall-pazjenti u għal min jippreskrivi.

II-Kumitat, bħala konsegwenza ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-ħadid li jingħataw ġol-vini fis-sitwazzjonijiet ta' defiċjenza tal-ħadid fejn il-ħadid orali mhuwiex biżżejjed jew ittollerat jibqa' pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil lill-informazzjoni tal-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji miftiehma.