

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ВІСТАФЕРУМ, розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, 20 мг/мл (Залізо (у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу))

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування. Застосування лікарського засобу показане пацієнтам з дефіцитом заліза при наступних показаннях:

- *непереносимість пероральних препаратів заліза;*
- *наявність запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (наприклад, виразкового коліту), які можуть загострюватися при терапії пероральними препаратами заліза;*
- *залізодефіцитні стани, резистентні до терапії, у випадку, коли контроль цих станів пероральними препаратами заліза недостатній.*
- *при хронічній хворобі нирок, коли застосування пероральних препаратів заліза неефективне.*

Лікарський засіб ВІСТАФЕРУМ слід застосовувати лише тоді, коли показання ґрунтуються на відповідних лабораторних дослідженнях. Відповідними лабораторними аналізами є визначення рівня таких показників як гемоглобін, феритин сироватки, насичення залізом трансферину.

При нестачі заліза зменшується і рівень гемоглобіну в крові. А якщо організму не вистачає гемоглобіну, тканини та м'язи не отримують достатньо кисню і не можуть нормально працювати.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі ≈ 500 млн жінок страждають на анемію. Латентний залізодефіцит (рівень феритину < 30 мкг/л) мають $\approx 40-55$ % жінок репродуктивного віку. Розповсюдженість анемії серед вагітних у країнах Європи становить $\approx 21-35$ % і досягає 80 % у країнах, які розвиваються. Поширеність анемії серед вагітних в Україні, згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2019 р., становила $\approx 24,73$ %. Дефіцит заліза є основним і найпоширенішим наслідком порушення харчування у світі. Найрозповсюдженішим цей стан є серед дітей і жінок у країнах, які розвиваються [5].

За даними ВООЗ, близько 25-30 % населення в усьому світі страждають від низького рівня гемоглобіну в крові, а дефіцит заліза є найпоширенішою причиною анемії. [1,2]. Сучасний вибір лікарів для лікування залізодефіцитної анемії майже для всіх пацієнтів, це парентеральні (ін'єкційні) форми заліза, які замінюють оральний прийом, через його ефективність, безпеку та низьку вартість. Їх ефективність, в деяких випадках, може бути обмеженою для багатьох пацієнтів через побічні ефекти, пов'язані з прийомом ін'єкційної форми заліза, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, що виникають від 35 % до 59 % пацієнтів, а також тривалість курсу лікування, що необхідний для лікування анемії. [3,4].

Джерела:

[1] World Health Organization Iron deficiency anemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers [Internet]. Geneva: WHO; 2001. [cited 2010 Jan 12] Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.

[2] World Health Organization The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization: 2002. p.1-248.

[3] Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med. 2008; 121(11): 943-8.

[4] Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(Supl. 2): 114-20.

[5] Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 5 (498), 2021 р.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

В міжнародному ретроспективному перехресному дослідженні IV фази з внутрішньовенним введенням сахарози заліза проведеному в одному центрі в Бразилії, випробування проводилося відповідно до належної клінічної практики. Всі пацієнти були віком від 18 років. Пацієнти були відібрані відповідно до критеріїв включення IDA: рівень гемоглобіну (Hb) <12,0 г/дл для жінок та <13,0 г/дл для чоловіків, рівень феритину в сироватці крові (SF) <12 нг/мл, і всі пацієнти не реагували або мали погану реакцію на пероральну терапію залізом (Hb збільшується <2 г/дл при використанні 160-200 мг/день перорального сульфату заліза протягом 4 тижнів лікування) або не могли переносити пероральну терапію залізом через побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Корекція анемії була отримана у 47 із 69 (68,1 %) пацієток жіночої статі та у 12 з 17 чоловіків (70,6 %). Всього було введено 515 внутрішньовенних інфузій сахарози заліза, і загалом сахароза заліза добре переносилася, при цьому дослідники не реєстрували помірних або серйозних побічних реакцій на лікарські засоби. Це дослідження IV фази позитивно оцінило ефективність внутрішньовенного введення сахарози заліза для лікування дорослих пацієнтів і визначило достатню безпеку та гарну переносимість цього препарату.

Джерела:

[1] World Health Organization Iron deficiency anemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers [Internet]. Geneva: WHO; 2001. [cited 2010 Jan 12] Available from:http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.

[2] World Health Organization The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization: 2002. p.1-248.

[3] Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med. 2008; 121(11): 943-8.

[4] Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(Supl. 2): 114-20.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом **ВІСТАФЕРУМ**, розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, 20 мг/мл:

- Немає достатнього клінічного досвіду про застосування препарату у період вагітності та годування груддю.
- Немає достатнього клінічного досвіду застосування у дітей.
- Немає достатнього клінічного досвіду застосування у пацієнтів літнього віку.
- Немає достатнього клінічного досвіду застосування у пацієнтів з інфекційними захворюваннями.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Погіршення симптомів запальних захворювань кишкового тракту.</i>	В медичній літературі наявні дані про те, що наявність запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (<i>наприклад, виразкового коліту</i>), можуть загострюватися при терапії пероральними препаратами заліза; Тому ВІСТАФЕРУМ показаний пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза у зв'язку з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту.	Відповідальний лікар повинен вжити необхідних застережних заходів, щоб уникнути <i>погіршення симптомів запальних захворювань кишкового тракту</i> під час застосування лікарського засобу, і мати відповідну підготовку з діагностики та лікування таких станів.
<i>Алергічні реакції (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція).</i>	Внутрішньовенне застосування препаратів заліза може призвести до виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу (анафілактоїдних/анафілактичних реакцій), що можуть бути летальними. Типовими симптомами гострих реакцій гіперчутливості є: зниження артеріального тиску, тахікардія (та навіть анафілактичний шок), респіраторні симптоми (включаючи бронхоспазм, набряк гортані та фарингеальний набряк), симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (включаючи абдомінальні спазми, блювання) або симптоми з боку шкіри (включаючи кропив'янку, еритему, свербіж). Високий ризик виникнення реакцій гіперчутливості у пацієнтів із наявною алергією, включаючи непереносимість лікарського засобу, тяжким перебігом бронхіальної астми в анамнезі, екземою та іншими формами атопії, а також у пацієнтів з імунологічними та запальними захворюваннями (такими як, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит). Реакції гіперчутливості негайного типу (анафілактоїдні/анафілактичні реакції) виникали рідко. Загалом анафілактоїдні/анафілактичні реакції – це дуже серйозні побічні реакції, що можуть призводити до летальних наслідків.	Пацієнтам, у яких спостерігалися реакції гіперчутливості при застосуванні декстрану заліза, ВІСТАФЕРУМ може бути застосований лише у разі крайньої необхідності і за умови дотримання суворих застережних заходів. Лікування препаратом ВІСТАФЕРУМ має призначати черговий лікар лише після точного визначення показання. Слід оцінювати співвідношення ризик/користь перед застосуванням лікарського засобу протягом періоду вагітності, оскільки реакції гіперчутливості можуть нести певний ризик для матері та дитини. Під час та

		після застосування лікарського засобу ВІСТАФЕРУМ слід спостерігати за пацієнтами на предмет ознак та симптомів реакцій гіперчутливості. Необхідно забезпечити проведення відповідної невідкладної терапії
<i>Медичні помилки при призначенні, відпуску чи введенні лікарського засобу.</i>	Важлива інформація щодо шляхів введення лікарського засобу, зазначена в тексті інструкції, а саме: ЛЗ вводиться тільки внутрішньовенно. Лікарський засіб не призначений для підшкірного або внутрішньом'язового введення.	Інформація внесена до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а саме з приводу точного викладення показань, протипоказань та способу застосування та дози.
<i>Реакції у місці введення.</i>	Слід уникати паравенозних витоків, оскільки потрапляння препарату ВІСТАФЕРУМ на місце ін'єкції може призводити до виникнення болю, запалення, некрозу тканин та забарвлення шкіри у коричневий колір.	У разі паравенозного витікання лікарського засобу слід негайно припинити введення.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<i>Лікарські взаємодії.</i>	ВІСТАФЕРУМ показаний пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза у зв'язку з їх непереносимістю, неефективністю або наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту. Не слід одночасно застосовувати ВІСТАФЕРУМ із залізовмісними пероральними засобами, оскільки абсорбція заліза, застосовуваного внутрішньо, знижується. В медичній літературі наявні дані про те, що наявність запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (наприклад, виразкового коліту), можуть загострюватися при терапії пероральними препаратами заліза;

<i>Перенасичення (гемосидероз).</i>	<i>залізом</i>	Гемосидероз - термін, що означає надмірне відкладення в тканинах сполук заліза, визваних гемосидерином. Відкладення заліза в тканинах може призводити до пошкодження органів. Ступінь пошкодження залежить від кількості заліза, яке відкладається в органах. У деяких людей пошкодження відсутні, а у інших воно виражено в тій чи іншій мірі. Передозування може призвести до гострого перенасичення організму залізом, що може проявитися як гемосидероз, що в свою чергу є протипоказанням для застосування лікарського засобу.
-------------------------------------	----------------	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у період вагітності та годування груддю.</i>	<p>Є деякі дані щодо застосування заліза сахарозного комплексу вагітним жінкам у I триместрі вагітності. Дані щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам у II та III триместрах вагітності показали відсутність небажаного впливу на здоров'я матері та дитини. Дотепер невідомо, чи заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс проникає через плаценту. Залізо, зв'язане з трансферином, не проникає через плацентарний бар'єр. Залізо, зв'язане з лактоферином, проникає в грудне молоко.</p> <p>Дослідження щодо впливу на рівень заліза у новонароджених не проводились. Препарат ВІСТАФЕРУМ протипоказано застосовувати у I триместрі вагітності. Можливе застосування лікарського засобу у II та III триместрах вагітності лише строго за показаннями.</p> <p>Слід оцінювати співвідношення ризик/користь перед застосуванням лікарського засобу протягом періоду вагітності, оскільки реакції гіперчутливості можуть нести певний ризик для матері та дитини. Слід враховувати дані щодо маси тіла до початку вагітності для розрахунку необхідної кількості заліза, щоб уникнути передозування. Дані щодо екскреції заліза в грудне молоко людини після внутрішньовенного введення сахарози заліза обмежені. Під час клінічного дослідження 10 здорових жінок із залізодефіцитним станом, які годували груддю, отримували 100 мг заліза у формі сахарозного комплексу. Після чотирьох днів лікування показник вмісту заліза у грудному молоці не був підвищеним та не відрізнявся від такого в контрольній групі (n = 5). Не можна виключати вплив заліза, що надходить з грудним молоком матері, на новонародженого/немовля, тому слід оцінювати співвідношення ризик/користь застосування лікарського засобу.</p>
<i>Застосування у дітей.</i>	Застосування заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу у дітей недостатньо вивчено, тому лікарський засіб не рекомендується

	застосовувати дітям.
<i>Застосування у пацієнтів літнього віку.</i>	На сьогоднішній день, з огляду на недостатність даних, рекомендується застосування лікарського засобу у пацієнтів літнього віку з обережністю та під контролем функціонального стану печінки та нирок.
<i>Застосування у пацієнтів з інфекційними захворюваннями.</i>	Парентеральне введення заліза може негативно вплинути на перебіг бактеріальної або вірусної інфекції. Парентеральні залізовмісні лікарські засоби слід з обережністю застосовувати пацієнтам з гострою чи хронічною інфекцією. У пацієнтів із хронічною інфекцією слід проводити оцінку співвідношення користь/ризик. Рекомендується припинити застосування лікарського засобу ВІСТАФЕРУМ пацієнтам із бактеріємією. Слід проявляти особливу обережність при застосуванні лікарського засобу ВІСТАФЕРУМ пацієнтам із печінковою недостатністю, декомпенсованим цирозом печінки, епідемічним гепатитом, хворобою Рандю-Ослера, інфекційними захворюваннями нирок в гострій фазі, неконтрольованим гіперпаратиреоїдизмом.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

VI.2.5.1 Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ: Алергічні реакції (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції - Алергічні реакції (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція) при застосуванні лікарського засобу. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків: Ключові моменти: 1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з Регуляторним органом. 2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «Фармацевтична компанія Віста». 3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами. 4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки

електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення).

5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту, внесення змін у ПУР.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик розвитку Алергічних реакцій (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція) при застосуванні ЛЗ Вістаферум, знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційний лист-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати щоб його попередити.

VI.2.5.2 Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ: Застосування у період вагітності та годування груддю.

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції - Застосування у період вагітності та годування груддю при застосуванні лікарського засобу.
Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з Регуляторним органом.

2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «Фармацевтична компанія Віста».

3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.

4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення).

5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту, внесення змін у ПУР.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик Застосування у період вагітності та годування груддю при застосуванні ЛЗ Вістаферум, знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційний лист-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно

застосувати щоб його попередити.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**VI.2.6.1** Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Алергічних реакцій (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція)».

Дослідження/Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
<p>Підготовка, розповсюдження, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку й під час лікування <i>saccharated iron oxide</i> (ВІСТАФЕРУМ) для запобігання розвитку Алергічних реакцій (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція).</p> <p>Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент</p>	<p>Мінімізація ризику розвитку Алергічних реакцій (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція) при застосуванні <i>saccharated iron oxide</i> (ВІСТАФЕРУМ)</p>	<p>Алергічні реакції (гіперчутливість/анафілактоїдна реакція)</p>	<p>Планується</p>	<p>2023 р. – заплановано надання звіту</p>

Лімітед.				
----------	--	--	--	--

VI.2.6.2 Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Застосування у період вагітності та годування груддю».

Дослідження/Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
<p>Підготовка, розповсюдження, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку й під час лікування <i>saccharated iron oxide</i> (ВІСТАФЕРУМ) для запобігання Застосування у період вагітності та годування груддю.</p> <p>Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед.</p>	<p>Мінімізація ризику Застосування у період вагітності та годування груддю при застосуванні <i>saccharated iron oxide</i> (ВІСТАФЕРУМ)</p>	<p>Застосування у період вагітності та годування груддю</p>	<p>Планується</p>	<p>2023 р. – заплановано надання звіту</p>

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	30.08.2021	Змін в проблемах з безпеки не було.	Перший ПУР змін не було.
0.2	02.03.2022	<ul style="list-style-type: none"> - Unintentional errors in the prescribing, dispensing or administration of a medicinal product (medication error)", - "Adverse reactions at the site of injection (injection/infusion site reactions)", - "Use in elderly patients", - "Use in patients with infectious diseases. 	<ul style="list-style-type: none"> - Оновлено перелік ризиків (доповнено). - Оновлено текст інструкції для медичного застосування. - внесено оновлення та доповнення у всі розділи ПУР. - Враховано рекомендації PRAC, ЕМА щодо безпеки застосування лікарських засобів з діючими речовинами "<i>Ferric carboxymaltose; iron; iron dextran; iron (III) isomaltoside; iron sucrose; sodium ferric gluconate; iron (parenteral preparations, except for iron dextran)</i>" та відображена інформація у проекті інструкції до медичного застосування.
0.3	05.05.2022	Змін в проблемах з безпеки не було.	<ul style="list-style-type: none"> - Оновлено текст інструкції для медичного застосування. - внесено оновлення та доповнення у розділи ПУР: - ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ. - VI.2.4. Резюме проблем безпеки - Додаток 2.