

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	16 -09- 2013	Ref. SEB
Číslo: 3946	Přílohy:	

V Bruselu dne 13.9.2013
C(2013) 5970 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 13.9.2013

týkající se registrací humánních léčivých přípravků „Intravenózně podávané léčivé přípravky obsahující železo“ v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 13.9.2013

týkající se registrací humánních léčivých přípravků „Intravenózně podávané léčivé přípravky obsahující železo“ v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané dne 27. června 2013 Výborem pro humánní léčivé přípravky,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Dne 7. prosince 2011 předložila Francouzská republika otázku Výboru pro humánní léčivé přípravky podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, podle něhož může být určitá záležitost ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Unie, předložena uvedenému výboru před tím, než je přijato rozhodnutí o žádosti o registraci nebo o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakémkoliv jiné změně registrace, která se zdá nutná.
- (3) Vědecké hodnocení výboru, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, ukazuje, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí, kterým se registrace dotčených léčivých přípravků mění.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedených v příloze III a v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 3

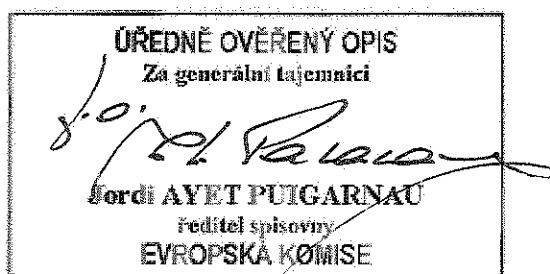
Při posuzování účinnosti a bezpečnosti nitrožilních léčivých přípravků obsahujících železo, které nejsou uvedeny v příloze I, přihlédnou členské státy k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 13.9.2013.

Za Komisi
Paola Testori Coggi
generální ředitelka



Příloha I

Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)-hydroxide dextran complex	CosmoFer 50 mg/ml Injekcijslsung und Infusionslösung	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenzn podání Intramuskulární podání
Rakousko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject 50 mg Eisen/ml Injekcijslsung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenzn podání
Rakousko	Medice Arzneimittel Ptting GmbH & Co KG Khloweg 37 DE-58638 Iserlohn Nmecko	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	FerMed 100 mg/5 ml Injekcijslsung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	100 mg/5 ml	Injekční roztok Konzentrat pro infuzní roztok	Intravenzn podání
Rakousko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Nmecko	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	Ferrologic 20 mg/ml Injekcijslsung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg/ml	Injekční roztok Konzentrat pro infuzní roztok	Intravenzn podání
Rakousko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III) isomaltoside	Monofer 100 mg/ml Injekcijs- oder Infusionslösung	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenzn podání
Rakousko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	Venofer 20 mg/ml - Injekcijslsung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg/ml	Injekční roztok Konzentrat pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Belgie	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) Isomaltoside	Monover	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (sucrose)	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Fer (Ferric Carboxymaltose)	Injectafer	50.00 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (as Ferric carboxymaltose)	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	Pharmalog AG, 33 Cherni vrah blvd., 1421 Sofia Bulharsko	Saccharated iron oxide	Idafer	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Bulharsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric oxide dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric oxide dextran complex	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Kypr	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrum (as carboxymaltosum ferricum)	FERINJECT INJEKČNÍ ROZTOK OR INFUSION 50MG IRON/ML	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Kypr	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) oligosaccharide complex	MONOFER INJEKČNÍ ROZTOK OR INFUSION 100MG/ML	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Kypr	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) dextran complex	COSMOFER INJEKČNÍ ROZTOK OR INFUSION 50MG IRON/ML	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Kypr	The Star Medicines Importers & co ltd, 9A Loukis Akritas Street, P.O.box 50151, 3601 Lemesos, Kypr	Saccharated iron oxide	VENOFER INJECTION 100MG IRON/5ML	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Kypr	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferrum (as ferri oxidum saccharatum)	FERROLOGIC INJEKČNÍ ROZTOK/KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK 20MG/ML	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Česká republika	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrum (as ferri oxidum saccharatum)	VENOFER	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Česká republika	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferrum (as ferri oxidum saccharatum)	FERROLOGIC 20 MG/ML	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Česká republika	PHARMABIDE LTD 20, Lakonias str, 15234 Halandri Athens - Řecko	Ferrum (as ferri oxidum saccharatum)	IRON SUCROSE PHARMABIDE 20 MG/ML	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Česká republika	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Ferrum (as ferri oxidum saccharatum)	FERION 20 MG/ML	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Česká republika	Sanofi-Aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Česká republika	Ferrum (as ferri natrii gluconas complex)	FERRLECIT	12.5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Česká republika	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrum (as carboxymaltosum ferricum)	FERINJECT	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferricarbonylmaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Ferrioxidsaccharat	Ferion	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferrioxidsaccharat	Ferrologlc	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	Jerdextran "Pharmacosmos"	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Dánsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	MonoFer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrioxidsaccharat	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (III) hydroxide sucrose complex	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron (III) hydroxide sucrose complex	Ferrologic 20mg/ml	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Iron (III) hydroxide sucrose complex	Ferion	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III)-hydroxide dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Estonsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) isomaltoside 1000 complex	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana Slovinsko	Iron (III)-hydroxide dextran complex	Ferrum Lek	50 mg/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Finsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferri oxidum saccharatum	Ferroglic	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron(III)hydroxide sucrose complex	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	Alternova A/S Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Dánsko	Iron(III)hydroxide sucrose complex	Venotrix	20 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok/Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Finsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)isomaltosid e 1000 complex	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric Carboxymaltose	FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron sucrose	VENOFER 20mg/ml, solution injectable	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Francie	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	FERRISAT 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Pharmaki Generics Ltd 5 Bourlet Close W1W 7BL London Velká Británie	Iron sucrose	FER ACTAVIS 100 mg/5 ml, solution injectable	100 mg/5ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	IBD3 Pharma Consulting Immeuble l'Orient 10, place Charles Béraudier 69003 Lyon Francie	Iron sucrose	FER IBD3 PHARMA CONSULTING 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Francie	Iron sucrose	FER MYLAN 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret Francie	Iron sucrose	FER SANDOZ 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	TEVA SANTE 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex FRANCIE	Iron sucrose	FER TEVA PHARMA 100 mg/5 ml, solution injectable (IV)	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferric(III) hydroxide sucrose complex	Ferroglic 20 mg/ml Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1709 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok/Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn Německo	Ferric(III) hydroxide sucrose complex	FerMed	1563 – 1887 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok/Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn Německo	Ferric(III) hydroxide sucrose complex	Nefro-Fer	1563 – 1887 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric(III) hydroxide oxide citrate isomaltoseoligosaccharide complex	Monofer 100 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion	377-465 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main Německo	Fer(III) sodium gluconate sucrose complex (= Sodium ferric gluconate complex)	Ferlecit 40 mg	1288.9 mg/3.2 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main Německo	Fer(III) sodium gluconate sucrose complex (= Sodium ferric gluconate complex)	Ferlecit 62,5 mg	2013.9 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric(III) hydroxide dextran complex	CosmoFer 50 mg/ml Injektionslösung und Infusionslösung	312.5 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxa maltose complex	FERINJECT 50 mg Eisen/ml Injektions- und Infusionslösung	180 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric(III) hydroxide sucrose complex	Venofer 20 mg FR / ml Injektionslösung	2700 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok/Injekční roztok	Intravenózní podání
Řecko	Medicus SA Valaoritou 10 Metamorfosi Attikis 14452 Řecko	Iron hydroxide sucrose	REOXYL	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Vianex S.A. Tatolou Street Nea Erythrea 14671 Řecko	Iron hydroxide sucrose	INTRAFER	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Alapis ABEE Aftokratoros Nikolaou 2 Athens 17671 Řecko	Iron hydroxide sucrose	FAREMIO	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Intermed ABEE Kalyftaki 27 Athens 14564 Řecko	Iron hydroxide sucrose	DEXTRIFER-S	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron hydroxide sucrose	VENOFER	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Demo ABBE 21ST Km National Highway Athens-Lamia, 14565 Řecko	Iron III - hydroxide dextr	COSMOFER	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Řecko	Rafarm AEBE Korinthou 12, N. Psychiko, 15451 Řecko	Iron hydroxide sucrose	FERROVIN	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Nephrotech S.A. Parnithos 44 Metamorfofi Attikis 14452 Řecko	Iron hydroxide sucrose	SUCRO-FER	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Uni-Pharma Kleon Tseitis Pharmaceutical Laboratories 14KM National Highway Athens-Lamia Kifissia 14564 Řecko	Iron hydroxide sucrose	HEMAFER-S	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Verisfield (UK) Ltd, U.K. 41 Chalton street London, NW1 1JD Velká Británie	Iron hydroxide sucrose	NEPHROFEROL	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	HELP ABEE Valaoritou 10 Metamorfofi Attikis, 14452 Řecko	Iron hydroxide sucrose	FERRINEMIA	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Specifar ABEE 28th October Street 1 Agia Barbara 12351 Řecko	Iron hydroxide sucrose	ALVOFER	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Alet Pharmaceuticals M. Alexander 121, Agia Varvara, 12351 Greece	Iron hydroxide sucrose	SUCROVEN	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Target Pharma Ltd Menandrou 54 Athens 10431 Řecko	Iron hydroxide sucrose	IRONCROSE	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	HELP ABEE Valaoritou 10 Metamorfofi Attikis, 14452 Řecko	Iron III - hydroxide dextran	IRONATE	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Řecko	Demo ABEE 21st km National Highway Athens-Lamia, 14565 Řecko	Iron III oligosaccharide complex)	MONOFER	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	Viofar EPE Ethnikis Antistaseos & Trifyllias, Aharnai, 13671 Řecko	Iron hydroxide sucrose	VENIRON	100 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Medicus SA Valaoritou 10 Metamorfofi Attikis 14452 Řecko	Iron III - hydroxide dextran	IRON (III)-HYDROXIDE DEXTRAN COMPLEX/BIOMEDIC LABORATORIES	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Maďarsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Maďarsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric hydroxide	Venofer	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Maďarsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferric hydroxide sucrose complex	Ferrologic	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Maďarsko	Sanofi-Aventis Zrt Tó utca 1-5, 1045 Budapest Maďarsko	Sodium ferric gluconate complex	Ferilecit	12.5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Island	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferricum carboxymaltosum INN	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) isomaltoside	Monofer	100 mg/ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferri oxidum saccharated	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Irsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) - hydroxide dextran complex	CosmoFer 50mg/ml Infuzní roztok and injection	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) Isomaltoside 1000 complex	Monover 100mg/ml Injekční/infuzní roztok (ampoules)	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Irsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron (III) isomaltoside 1000 complex	Monover 100mg/ml Injekční/infuzní roztok (vials)	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (III)	Venofer 20 mg iron/ml Injekční roztok or Koncentrát pro infuzní roztok, ampoule	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (as Iron Carboxymaltose)	FERINJECT 50 mg iron/ml Injekční/infuzní roztok	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron (III) as iron sucrose (iron (III)- hydroxide complex)	Venofer 20 mg iron/ml Injekční roztok or Koncentrát pro infuzní roztok, vial	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron Sucrose [iron(III)-hydroxide sucrose complex]equivalent to Fe(III)	FerroLogic 20 mg/ml Injekční roztok/Koncentrát pro infuzní roztok	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Itálie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	FERINJECT	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Itálie	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron sucrose	FERRO SACCARATO FME	20 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok/Injekční roztok	Intravenózní podání
Itálie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron sucrose	VENOFER	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Itálie	Sanofi-Aventis SPA Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milano Itálie	Sodium ferric gluconate (= Sodium ferric gluconate complex)	FERLIXIT	62,5 mg/5 ml	Oral solution or Infuzní roztok	Orální podání Intravenózní podání
Lotyšsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Lotyšsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrum	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Lotyšsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferric (III) hydroxide sucrose complex	FerroLogic	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Lotyšsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric(III)- hydroxyde dextran complex	CosmoFer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Lotyšsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferrum	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric (III) carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric (III) hydroxide sucrose complex	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Litva	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferric (III) hydroxide sucrose complex	Ferroglic	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric (III) isomaltoside	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferric (III) hydroxide dextran complex	CosmoFer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Lucembursk o	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Fer (carboxymaltose ferrique) 50mg/ml	Injectafer-50mg/l	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Lucembursk o	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Fer (III) Hydroxyde dextrane 50mg/ml	Cosmofer-50mg/ml	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Lucembursk o	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn Německo	Fer (III) Hydroxyde saccharose 100mg/5ml	Fermed-100mg/5ml	100 mg/5 ml	Perfúzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Lucembursko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Fer (III) hydroxyde sucrose complexe	Ferroglic-20mg/ml	20 mg/ml	Perfúzní roztok	Intravenózní podání
Malta	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron as ferric carboxymaltose	FERINJECT 50 mg iron/ml Injekční/infuzní roztok	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Malta	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron sucrose [iron(III)-hydroxide sucrose complex].	Ferroglic 20 mg/ml Injekční roztok/Koncentrát pro infuzní roztok	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Norsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)-hydroxide dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Parenterální podání
Norsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Parenterální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Norsko	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	Ferion	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Parenterální podání
Norsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	Ferroglic	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Parenterální podání
Norsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)- isomaltoside 1000	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Parenterální podání
Norsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)-hydroxide dextran complex	Uniferon	200 mg/ml	Injekční roztok	Parenterální podání
Norsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron(III)-hydroxide sucrose complex	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Parenterální podání
Polsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferri hydroxidum dextransum	CosmoFer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Polsko	VIFOR France SA 123 Rue Jules Guesde 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Carboxymaltosum ferricum	Ferinject	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Polsko	VIFOR France SA 123 Rue Jules Guesde 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferri hydroxidum saccharum	Venofer	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Ferri hydroxidum saccharum	Ferlon	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH 61346 Bad Homburg Německo	Ferri hydroxidum saccharum	Ferroglic 20 mg/ml	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Sandoz GmbH Blochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko	Ferri hydroxidum polyisomaltosum	Ferrum-Lek	50 mg/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Polsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Ferri (III) isomaltosidum 1000	Monover	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Saccharated iron oxide	Referen	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Vifor France, SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Saccharated iron oxide	Venofer	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Combino Pharm Portugal, Unipessoal, Lda. Lagoas Park Edifício 8 Piso 0 2740-268 Porto Salvo Portugalsko	Saccharated iron oxide	Óxido Férrico Sacarosado Combino	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalsko	Saccharated iron oxide	Óxido Férrico Sacarosado Farmoz	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Generis Farmacéutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugalsko	Saccharated iron oxide	Óxido Férrico Sacarosado Generis	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Laboratórios Normon, S.A. Rua Armando Villar, Lote 42 1º Dto. Quinta das Patinhas, Cobre 2750 - 777 Cascais Portugalsko	Saccharated iron oxide	Óxido Férrico Sacarosado Normon	100 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Vifor France, SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron-dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Portugalsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron-dextran complex	Monofar	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Rumunsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Complex de hidroxid de fer (III) sucroza	VENOFER®	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Rumunsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Complex de fer (III) izomaltosaz	MONOFER 100 mg/ml	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rumunsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferri carboxymaltosum	FERINJECT 50 mg fer/ml	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Slovenská republika	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovenská republika	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Iron (III)-hydroxide sucrose complex	Ferlon 20 mg/ml	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovenská republika	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Eise-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex	Ferroglic 20 mg/ml	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovenská republika	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex	Venofer	20 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Slovensko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Saccharated iron oxide	Ferrologic 20 mg/ml raztopina za injiciranje/ koncentrat za raztopino za infundiranje	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovensko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric oxide polymaltose complexes	Iroprem 50 mg/ml raztopina za iniciranje ali infundiranje	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovensko	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana Slovensko	Saccharated iron oxide	Venofer 20 mg/ml raztopina za injiciranje/ koncentrat za raztopino za infundiranje	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)-hydroxide dextran complex	COSMOFER 50 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION E INYECCION	50 mg/ml	Injekční roztok Infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Španělsko	GUERBET B.P. 57400 ROISSY CdG CEDEX F-95943 Francie	Iron oxide nanoparticles	ENDOREM 11,2 mg FE/ml CONCENTRADO PARA SUSPENSION PARA PERFUSION	11,2 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infuzní suspenze	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	G.E.S. Genericos Espanoles Laboratorio S.A.Cóquide, 6 - Portal 2, 1 Oficina F.Las Rozas 28230 MADRID Španělsko	Iron sucrose	FERIV 20mg/ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61346 Bad Homburg Německo	Iron sucrose	HIERRO SACAROSA FME 20 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6 28760 Tres Cantos Madrid Španělsko	Iron sucrose	HIERRO SACAROSA NORMON 20 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn Německo	Iron sucrose	FERMED 100 mg/ 5 ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	100 mg/5 ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron sucrose	VENOFER 20 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric Carboxymaltose	FERINJECT 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION	50 mg/ml	Injekční roztok Infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)- Isomaltoside	MONOFERRO 100 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE O PARA PERFUSIÓN	100 mg/ml	Injekční roztok Infuzní roztok	Intravenózní podání
Švédsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron sucrose	Venofer®	20 mg/ml	Koncentrát pro přípravu injekčního roztoku	Intravenózní podání
Švédsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran	Cosmofer®	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Švédsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Švédsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61346 Bad Homburg Německo	Iron sucrose	Ferrologic	20 mg/ml	Koncentrát pro přípravu injekčního roztoku	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko	Iron sucrose	Ferion	20 mg/ml	Koncentrát pro přípravu injekční/ho roztoku	Intravenózní podání
Švédsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)isomaltosid e 1000	MonoFer®	100 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Holandsko	Pharmamatch B.V. Egelenburg 2 Amsterdam GK - 1081 Holandsko	Ferrihydroxide sucrose complex	IJzerhydroxide sacharose complex bevattende 20 mg/ml IJzer PHARMAMATCH, oplossing/concentraat voor oplossing voor injectie	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Holandsko	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Ferrihydroxide sucrose complex	FerroLogic 20 mg/ml, oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor infusie	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Holandsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III)-isomaltoside 1000	MonoFer 100 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Holandsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferrihydroxide sucrose complex	Venofer 20 mg/ml ižer (III), oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Holandsko	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron(III)hydroxideca rboxymaltose complex	FERINJECT 50 mg ižer/ ml, oplossing voor injectie/infusie	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Holandsko	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran complex	CosmoFer 50 mg/ml oplossing voor infusie en injectie	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Holandsko	Pharmachemie B.V. Haarlem - 2031 GA Holandsko	Ferrihydroxide sucrose complex	IDzhydroxide sacharose complex 20 mg/ml PCH, oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Velká Británie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Iron sucrose	Venofer	20 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Velká Británie	Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III) Isomaltoside 1000	Monofer	100 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Velká Británie	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron(III) Isomaltoside 1000	Diafer	50 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Velká Británie	Pharmacosmos A/S Roervangsvvej 30 Holbaek DK-4300 Dánsko	Iron dextran complex	Cosmofer	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání Intramuskulární podání
Velká Británie	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Else-Kröner-Strasse 1 61352 Bad Homburg Německo	Iron dextran sucrose	Ferrologic	20 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Velká Británie	VIFOR France SA 7-13 Boulevard Paul Emile Victor 92521 Neuilly-sur-Seine Francie	Ferric carboxymaltose	Ferinject	50 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo (viz příloha I)

V roce 2011 vyjádřila francouzská léková agentura (ANSM) obavy ohledně rizika reakcí přecitlivělosti u intravenózních přípravků obsahujících železo, které jsou indikovány k léčbě deficitu železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována, a to zvláště u pacientů s chronickou ledvinovou chorobou (hemodialyzovaní pacienti), ale také u pacientů před nebo po operaci nebo u pacientů s poruchami střevního vstřebávání. Toto riziko bylo zvažováno především u přípravků obsahujících nízkomolekulární komplex železa s dextrans, a to zejména u těhotných žen, u kterých byla pozorována hypertonie dělohy.

Vzhledem k výše uvedenému a v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES požádala Francie dne 7. prosince 2011 výbor CHMP, aby vyhodnotil výše uvedené obavy ohledně přecitlivělosti a jejich dopad na poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo, a aby poskytl své stanovisko k tomu, jaká opatření je třeba podniknout k zajištění bezpečného a účinného používání a zda rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky mají být zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Mezi komplexy železa, kterých se tento postup týká, patří železo s glukonatem (glukonan sodno-železitý), železo se sacharózou, železo s dextrans, železo s karboxymaltózou a železo s isomaltózou 1000.

Přecitlivělost (rovněž označovaná jako alergická reakce) se vztahuje k nežádoucím reakcím vyvolaným normálním imunitním systémem, včetně alergických a autoimunitních reakcí. Tyto reakce mohou být poškozující, nepříjemné nebo někdy fatální. Jeden ze způsobů klasifikace reakcí přecitlivělosti představuje definice podle Ring-Messmerovy klasifikace¹. Podle této definice se 1. stupeň projevuje kožními příznaky a/nebo mírnou horečkou, 2. stupeň se projevuje významnějšími příznaky, které však neohrožují pacienta na životě, kardiovaskulárními reakcemi (tachykardií, hypotenzí), gastrointestinálními (nevolnost) a respiračními potížemi, 3. stupeň se projevuje šokem, život ohrožujícími křečemi hladkého svalstva (průdušek, dělohy) a 4. stupeň se projevuje srdeční zástavou a/nebo zástavou dechu.

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby předložili podrobné analýzy vycházející z Ring-Messmerovy klasifikace za účelem přezkoumání rizika alergických reakcí.

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje z předklinických a klinických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se reakcí přecitlivělosti po intravenózním podání léčivých přípravků obsahujících železo.

Předklinické studie

Bylo provedeno pouze několik předklinických studií s nízkomolekulárními komplexy železa s dextrans a komplexem železa s isomaltózou 1000 a údaje, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, se vztahovaly pouze k bezpečnosti v souvislosti s imunogenitou. U komplexu železa s glukonatem (glukonan sodno-železitý) byl na podporu registrace komplexu sodíku, železa a glukonanu předložen přehled toxikologického programu realizovaného od 70. let do roku 1996. U komplexů železa s karboxymaltózou a železa se sacharózou byla ve studiích na morčatech, kterým byly podávány imunitní sérové protilátky obsahující komplex železa s dextrans, pozorována po podání dextrans čistě kožní reakce (pozitivní kontrola). Po podání komplexu železa s karboxymaltózou nebo železa se sacharózou však žádné kožní reakce zjištěny nebyly. Kromě toho byla *in vitro* reaktivita různých

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

prodáváných intravenózních přípravků obsahujících železo vůči protilátkám proti dextranu podrobena reverzním radiálním imunodifuzním testům.

Cytotoxicita různých komplexů železa byla zdokumentována v odborné literatuře. Je zprostředkována tvorbou reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Tato cytotoxicita je vlastní různým komplexům železa, nicméně účinek souvisí se stabilitou komplexu, tedy se sacharidy, které jsou použity pro povrchovou úpravu. Diskuze o existujících předklinických údajích však otázku imunogenity neobjasnila, a existující předklinické údaje tedy neumožňují přijmout žádné definitivní závěry. Výbor CHMP dospěl ke svým závěrům na základě klinických a farmakovigilančních údajů.

Klinická bezpečnost

Klinické studie

Komplex hydroxidu železitého s dextranem

Držitelé rozhodnutí o registraci provedli s nízkomolekulárním komplexem hydroxidu železitého s dextranem pouze dvě studie.

Byla přezkoumána relevantní publikovaná literatura, která zahrnovala i randomizované klinické studie a jiné typy studií včetně nekontrolovaných retrospektivních a prospektivních studií, pokud v nich byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s použitím nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem.

Bylo zjištěno celkem 33 publikací obsahujících hlášení o bezpečnosti nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem. Valná většina se týkala pacientů s chronickou ledvinovou chorobou a pacientů dlouhodobě léčených hemodialýzou. Další skupiny pacientů zahrnovaly pacienty s domácí totální parenterální výživou, pacienty, kteří netolerují nebo nereagují na perorálně podávané železo, děti se zánětlivým střevním onemocněním, pacienty s rakovinou a těhotné ženy. Byla použita různá léčebná schémata od udržovací dávky 100 mg u hemodialyzovaných pacientů po rychlou infuzi plné dávky. Studie byly většinou retrospektivní.

Ve většině publikací byla závažnost největšího podílu anafylaktoidních reakcí hlášených u nízkomolekulárního komplexu železa s dextranem vyhodnocena jako 1–2. stupeň podle Ring-Messmerovy klasifikace. Byl však hlášen jeden 4. stupeň v případě srdeční zástavy (Fishbane *a kol.*, 1996) a celkem patnáct případů přecitlivělosti (7,3 %) převážně 2–3. stupně hlášených v populaci hemodialyzovaných pacientů (Haddad *a kol.*, 2009), přičemž ke všem reakcím došlo při podání testovací dávky.

Byla zjištěna vyšší incidence všech nežádoucích účinků na jednoho pacienta a expozici ve skupině léčené nízkomolekulárním komplexem železa s dextranem v porovnání se skupinou léčenou komplexem železa se sacharózou. Nebyl však pozorován žádný rozdíl mezi léčbou komplexem železa se sacharózou a železa s glukonem (Ganguli *a kol.*, 2008) v populaci s chronickou ledvinovou chorobou.

Anémii z nedostatku železa se věnovaly tři publikace, neobsahovaly však žádná hlášení anafylaktoidních reakcí.

V populaci se zánětlivým střevním onemocněním (Khalil *a kol.*, 2011) byla u 6 % pacientů zaznamenána anafylaktoidní reakce (1–2. stupeň podle Ring-Messmerovy klasifikace).

Komplex železa s isomaltózou 1000

Existují pouze tři dokončené studie s komplexem železa s isomaltózou 1000, jedenáct studií stále probíhá. V žádné studii není součástí protokolu testovací dávka.

V dokončených studiích byly u tří pacientů zaznamenány nežádoucí účinky léčivého přípravku potenciálně alergické povahy. Dva nežádoucí účinky byly zahrnuty do analýzy alergických reakcí podle Ring-Messmerovy klasifikace, které se vyskytly v analyzovaných nebo dokončených studiích. V rámci probíhajících klinických studií byly hlášeny pouze dvě závažné nežádoucí reakce. Ve studiích byly zjištěny čtyři případy alergických reakcí, které mohly souviset s komplexem železa s isomaltózou 1000. Klinické studie s komplexem železa s isomaltózou 1000 (studie, které hodnotily také bezpečnostní parametry) celkem zahrnovaly 260 pacientů. V souhrnu lze konstatovat, že klinické studie poskytly pouze velmi omezené údaje týkající se bezpečnosti. Proto z těchto studií samotných nelze vyvodit žádné závěry týkající se bezpečnosti.

Komplex železa s glukonanem (glukonan sodno-železitý)

Byla provedena jedna pivotní a jedna podpůrná kontrolovaná studie s dospělými pacienty. Obě studie hodnotily účinnost a bezpečnost glukonanu sodno-železitého jako léčby první volby u hemodialyzovaných pacientů s anémií z nedostatku železa, kteří užívali doplňkovou léčbu rekombinantním humánním erytropoetinem.

V pivotní kontrolované studii dostávalo glukonan sodno-železitý celkem 88 pacientů. U tří pacientů byly zaznamenány alergické reakce, které vedly k ukončení podávání přípravku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytovaly u pacientů ve všech léčebných skupinách, byla hypotenze (48,7 %), nevolnost (31,9 %), zvracení (22,1 %) a svalové křeče. Je známo, že hypotenze, nevolnost, zvracení a svalové křeče jsou častými příznaky v souvislosti s hemodialýzou. U 32 z 88 pacientů byla zaznamenána reakce v místě injekce.

Byla rovněž předložena publikovaná literatura. Ve všech uvedených studiích byla hlášena pouze jedna život ohrožující reakce (Michael *a kol.*, 2002). K této reakci došlo u pacienta s anamnézou mnohočetných lékových alergií, včetně anafylaktické reakce na komplex železa s dextrans. Kromě toho byly popsány pouze tři případy pacientů se závažnými nežádoucími příhodami, které měly souvislost s intravenózním podáním glukonanu sodno-železitého. V jednom z těchto případů šlo o anafylaktoidní reakci a v dalším pravděpodobně o závažnou alergickou reakci. Stojí za to zmínit, že tito pacienti trpěli alergií na penicilin, respektive latex. Výbor CHMP projednal možnost, že u pacientů s alergiemi (především s alergiemi typu 1) může být zvýšené riziko závažných alergických reakcí na intravenózní železo.

Poskytnuté údaje týkající se bezpečnosti v těhotenství a při poruše střevní absorpce byly velmi omezené. Jedna studie prokázala, že pomalé podávání glukonanu sodno-železitého vedlo k menšímu počtu alergických reakcí než rychlé podávání během krátké doby.

Komplex železa s karboxymaltózou

Do 29 studií fáze I až III, jejichž zadavateli byli držitelé rozhodnutí o registraci a které se věnovaly různým terapeutickým oblastem (nefrologii, gynekologii, gastroenterologii, neurologii, kardiologii a anémii z nedostatku železa), bylo zařazeno celkem 13 134 pacientů, z nichž 6 608 dostávalo komplex železa s karboxymaltózou a byli porovnáváni s pacienty, kteří dostávali jiný parenterální přípravek obsahující železo.

Ve všech studiích bylo hlášeno celkem 36 příhod přecitlivělosti, k nimž došlo u 35 pacientů.

Držitelé rozhodnutí o registraci nahlásili, že 25 příhod souviselo s komplexem železa s karboxymaltózou (20 příhod 1. stupně, 2 příhody 2. stupně, 2 příhody 3. stupně a 1 příhoda 4. stupně), 2 příhody pravděpodobně s komplexem železa s karboxymaltózou nesouvisely (1 příhoda 2. stupně a 1 příhoda 4. stupně), 9 příhod nesouviselo s komplexem železa s karboxymaltózou (6 příhod 1. stupně, 1 příhoda 2. stupně a 2 příhody 3. stupně). Všichni pacienti se z hypersenzitivní příhody zotavili. U jednoho pacienta došlo k hypersenzitivní příhodě po první a druhé injekci.

U hypersenzitivních příhod nebyla pozorována žádná odezva na dávku ani žádná souvislost s cestou podání (injekce neředěné bolusové dávky versus ředěná infuze).

Komplex železa se sacharózou

Bylo předloženo 22 klinických studií. Ve všech skupinách těchto klinických studií bylo zahrnuto/léčeno přes 8 000 pacientů, z nichž téměř polovina (N = 4 048) dostávala komplex železa se sacharózou buď jako hodnocený přípravek, nebo jako kontrolní léčbu (komparátor). Další pacienti v kontrolních skupinách dostávali buď jiné intravenózní preparáty obsahující železo (N = 3 364), perorální přípravky obsahující železo (N = 887), placebo (N = 256) nebo standardní lékařskou péči (N = 159). Některé studie hodnotily pouze komplex železa se sacharózou, některé studie zahrnovaly skupinu s placebem nebo standardní lékařskou péčí a v některých studiích byla komparátorem jiná léčivá látka.

Podle hlášení vycházejících z Ring-Messmerovy klasifikace se 20 pacientů zotavilo bez následků a jeden případ (1. stupeň, 1 pacient) v době poslední kontroly stále pokračoval. Podle Ring-Messmerova algoritmu bylo všech 15 nezávažných případů klasifikováno jako případy buď 1., nebo 2. stupně. Šest závažných případů bylo hlášeno jako 1 případ 1. stupně, 2 případy 3. stupně a 3 případy 4. stupně. Četnost výskytu příhod souvisejících s přecitlivělostí, které byly hlášeny u komplexu železa se sacharózou, v analyzovaných klinických studiích (0,27 %) byla znatelně nižší než v příslušných kontrolních skupinách (1,2–16,8 %).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Hlavní údaje o bezpečnosti, které byly použity pro hodnocení a závěry výboru CHMP, představovaly u všech komplexů údaje získané po uvedení přípravku na trh.

Komplex hydroxidu železitého s dextranem

Od doby registrace do 29. února 2012 bylo ohlášeno celkem 587 případů, což představuje četnost hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku 0,003 % (to odpovídá 1 093 hlášeným případům na 100 000 pacientodní). Většina případů byla hlášena jako závažné (366/587; 62 %)

Celkem 168 případů (28,6 %), včetně 147 závažných případů, bylo hlášeno jako primární příhody, které v rámci tříd orgánových systémů spadaly do poruch imunitního systému. Všechny případy v rámci této třídy systémových orgánů byly hodnoceny podle Ring-Messmerovy klasifikace.

Většina případů byla klasifikována jako 3. stupeň (53 %) a dále jako 2. stupeň (32 %). V hlášeních klasifikovaných jako 3. stupeň byl nejčastěji uveden „anafylaktický šok“ a závěr těchto případů byl buď zotavení, nezotavení (pouze 1 případ), nebo není známo (8 případů). Šest případů (4 %) bylo klasifikováno jako 4. stupeň – 2 hlášené případy anafylaktického šoku s fatálními následky a 4 anafylaktické šoky s následnou srdeční zástavou (všichni pacienti se plně zotavili).

U některých případů (108 z 168) byla uvedena doba do nástupu reakce. Přibližně v 90 % případů s uvedenou dobou do nástupu reakce došlo k reakci v prvních 10 minutách po podání a přibližně v jedné třetině případů došlo k reakci během testovací dávky. Pouze v jednom případě byl nástup hlášen jako příhoda s pozdním nástupem (po uplynutí jednoho dne). Antialergická léčba byla hlášena u 94/168 případů.

Všechny hlášené závažné případy s primární příhodou, která nespadala do poruch imunitního systému, byly zrevidovány podle běžných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody 3–5. stupně, aby nedošlo k přehlédnutí žádných potenciálních závažných alergických reakcí (n = 219 dalších případů).

Při hodnocení všech případů, které nebyly hlášeny jako poruchy imunitního systému, podle běžných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody bylo přibližně 20 % klasifikováno jako příhody 3. stupně. Valnou většinu případů nebylo možné vyhodnotit jako potenciální závažné alergické reakce.

Šest případů bylo klasifikováno jako 5. stupeň a všechny měly fatální následky z důvodu srdeční zástavy, hypotenze nebo oběhové selhání.

Komplex železa s isomaltózou 1000

Ke dni 29. února 2012 bylo ohlášeno celkem 26 případů týkajících se přecitlivělosti, což představuje četnost hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku 0,02%.

Většina případů byla hlášena jako závažná a pět případů bylo hlášeno s primární příhodou spadající do poruch imunitního systému. Z nich byl jeden případ hlášen jako nezávažný a čtyři případy jako závažné.

Podle Ring-Messmerovy klasifikace byly tři případy vyhodnoceny jako anafylaktoidní reakce 2. stupně a jeden případ jako reakce 3. stupně. Ve dvou případech nebyly hlášeny žádné příznaky a nebylo uvedeno, zda byla poskytnuta léčba reakce, ani zda k nastupu došlo jindy než v den hlášené příhody, což klasifikaci těchto příhod ztěžuje. Všech pět pacientů se plně zotavilo.

V souhrnu bylo celkem provedeno 26 spontánních hlášení v souvislosti s komplexem železa s isomaltózou 1000. Z nich bylo 17 případů považováno za závažné, včetně pěti případů spadajících do poruch imunitního systému, jak je uvedeno výše. Z nich byly 3 případy klasifikovány jako anafylaktoidní reakce. Ke dvěma z těchto 3 anafylaktoidních reakcí došlo u pacientů s Crohnovou chorobou.

Komplex železa s glukonanem (glukonan sodno-železitý)

Následující analýzy byly provedeny s případy ze spontánních nebo vyžádaných hlášení, která byla lékařsky potvrzena či nikoli a byla ohlášena do 15. prosince 2011. Zahrnuty byly pouze případy, v nichž byl glukonan sodno-železitý podáván parenterálně. Celkem bylo hlášeno 1649 případů, včetně 546 závažných a 1 103 nezávažných případů, čemuž odpovídalo 6 179 nežádoucích účinků léčivého přípravku.

S ohledem na alergické reakce bylo zjištěno celkem 846 případů / 1 524 nežádoucích účinků léčivého přípravku/nežádoucích příhod, z nichž přibližně polovina byla závažných a polovina nezávažných.

Glukonan sodno-železitý byl převážně předepisován k léčbě anémie z nedostatku železa a vzácně k léčbě anémie v těhotenství.

Šest (6) z 20 pacientů, u nichž došlo k reakci 4. stupně, zemřelo. Z těchto 6 pacientů jich 5 zemřelo v důsledku nealergické reakce několik dní po poslední injekci (např. komplikace amputace, septický šok, bronchopulmonální onemocnění, rabdomyolýza a plicní embolie). Jeden pacient s předchozími alergiemi a závažnými komplikacemi NOS po podání dextranu dostal nadměrnou dávku glukonanu sodno-železitého a den po podání infuze zemřel na akutní infarkt myokardu.

Z 20 pacientů, u nichž došlo k anafylaktické reakci 4. stupně, mělo 35 % (7/20) reakce přecitlivělosti v anamnéze. Tato skutečnost podporuje závěr, že u pacientů se známými alergiemi a s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida) je riziko reakce přecitlivělosti zvýšené.

Přibližně v jedné třetině všech případů (223/846) se pacienti po vysazení léku projevy přecitlivělosti odezněly. Ve 3 % případů, kdy byl glukonan sodno-železitý podán opakovaně, byl u pacientů zaznamenán stejný typ nežádoucích účinků léčivého přípravku, zejména alergická reakce bez zhoršení

příznaků. Pouze u 1 pacienta bylo zaznamenáno zhoršení příznaků po opakovaném podání glukonanu sodno-železitého: nevýznamná kožní reakce v místě infuze, dále hypotenze, synkopa, nevolnost a zvracení po 2. podání. Všichni tito pacienti se zotavili po vysazení léčivého přípravku.

Případy s reakcemi přecitlivělosti zahrnovaly také těhotné ženy. U 19 těhotných žen byla zaznamenána nejméně 1 anafylaktická reakce. Těchto 19 pacientek se zotavilo po vysazení glukonanu sodno-železitého za použití korekční léčby nebo bez ní. Většina z nich dostala pouze jednu infuzi. Přibližně v 80 případech byl výsledek těhotenství neznámý. Avšak vzhledem k velmi omezené expozici glukonanu sodno-železitého *in utero* se zdá riziko rozvoje jakýchkoli abnormalit u novorozenců jako nepravděpodobné.

Mezi 846 případy s alergickými reakcemi dostalo 55 pacientů (6,5 %) testovací dávku glukonanu sodno-železitého před podáním první intravenózní infuze. Testovací dávka pravděpodobně nepředchází výskytu závažných reakcí. Testovací dávka by také mohla vést k falešnému ujištění předepisujícího lékaře, že rozvoj alergické reakce je nepravděpodobný.

Komplex železa s karboxymaltózou

Do 31. prosince 2011 bylo identifikováno celkem 236 případů spojených s přecitlivělostí za celkovou dobu expozice 393 160 pacientoroků. To odpovídá četnosti výskytu hypersenzitivních příhod 0,060 %, což je méně než četnost výskytu zjištěná v klinických studiích.

Analýza závažnosti případů přecitlivělosti po uvedení přípravku na trh prokázala, že 33 případů ze 178 závažných případů vyžadovalo hospitalizaci a v 31 případech ze 178 závažných případů byl pacient ohrožen na životě, z nichž 6 pacientů mělo alergii v anamnéze. Byl hlášen také fatální případ.

K většině nežádoucích příhod spojených s přecitlivělostí (26,1 %) došlo mezi 5. a 30. minutou po léčbě komplexem železa s karboxymaltózou a dále během infuze/injekce (15,9 %).

Zdá se, že neexistuje žádný konzistentní vzorek ani prediktivní dávka nebo rychlost infuze ve vztahu k pravděpodobnosti výskytu těchto příhod a hlavně že vyšší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

V souhrnu lze konstatovat, že údaje získané po uvedení přípravku na trh jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem komplexu železa s karboxymaltózou. Celkem bylo hlášeno 236 případů reakcí přecitlivělosti (převážně 1. a 2. stupně). Celkem 34 případů bylo 3. stupně (14,4 %) a 2 případy byly 4. stupně (0,8 %). Všichni tito pacienti se zotavili. Byl hlášen také fatální případ.

Komplex železa se sacharózou

V databázi držitelů rozhodnutí o registraci bylo zjištěno celkem 317 případů přecitlivělosti, k nimž došlo v 13 824 369 pacientoroků (hlášených do 31. prosince 2011). Většina případů byla zaznamenána u žen.

V 8 případech ze všech 51 život ohrožujících případů (15,7 %; 8/51 případů, jeden případ 4. stupně) měli pacienti alergii v anamnéze. Predispozice k alergii nebo známé astma mohou vést k závažnějším reakcím.

Dávky podané bezprostředně před příhodami se výrazně liší jak v údajích získaných z klinických studií, tak v údajích sledujících bezpečnost po uvedení přípravku na trh. Nebyl zjištěn žádný konzistentní vzorec ani prediktivní dávka a zdá se, že větší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

Neexistuje žádný konzistentní vzorek ani prediktivní dávka nebo způsob podání ve vztahu k výskytu těchto příhod a hlavně se zdá, že vyšší jednotlivé dávky nekorelují se zvýšenou četností nebo závažností příhod.

K většině příhod spojených s přecitlivělostí (15,1 %) došlo mezi 1. a 24. hodinou po léčbě komplexem železa se sacharózou a dále mezi 5. a 30 minutou (13,9 %).

V souhrnu bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno 317 případů přecitlivělosti (četnost výskytu 0,0022 %). V případech se známým výsledkem se většina pacientů zotavila bez následků (94,8 %). Podle údajů získaných od držitelů rozhodnutí o registraci bylo hlášeno 9 fatálních případů reakcí přecitlivělosti, z nichž v 6 (1,9 %, 6/317) případech byla uvažována souvislost s léčbou.

Testovací dávka

U některých hodnocených parenterálních přípravků obsahujících železo se před podáním finální dávky doporučuje podat testovací dávku. Jelikož údaje získané po uvedení přípravku na trh prokázaly, že úspěšná testovací dávka může vést k falešnému ujištění zdravotnického pracovníka, který přípravek podává, neměla by být žádná testovací dávka aplikována. Naopak by se mělo postupovat se zvýšenou opatrností při každém podání železa i v případech opakovaných dávek. V závěru výboru CHMP se doporučuje u intravenózních přípravků obsahujících železo nepodávat žádnou testovací dávku.

Opatření k minimalizaci rizik a další činnosti v oblasti farmakovigilance

V rámci opatření k minimalizaci rizik výbor CHMP usoudil, že je nutné zajistit, aby všechny relevantní informace nezbytné pro bezpečné používání těchto přípravků byly aplikovány u všech registrovaných přípravků, a proto výbor schválil znění všech relevantních bodů vztahujících se k riziku reakcí přecitlivělosti, včetně bodů věnovaných těhotenství.

Výbor CHMP schválil přímé sdělení zdravotnickému personálu (DHPC) s cílem poskytnout informace o výsledku stávajícího přezkumu, informovat zdravotnické pracovníky o aktualizovaných cestách podání u těchto přípravků v zařízeních, kde je k dispozici kvalifikovaný personál a prostředky pro resuscitaci, a zdůraznit riziko reakcí přecitlivělosti.

Výbor CHMP dále požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby společně s každoročně předkládanými údaji o použití přípravku předkládali také výroční souhrnné hodnocení hlášených případů přecitlivělosti, všech fatálních případů a všech případů těhotenství. Toto doporučení uvedl také Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) během konzultace vedené na žádost výboru CHMP.

Výbor CHMP rovněž souhlasil s tím, že je potřeba předložit aktualizovaný plán řízení rizik u přípravků, u nichž již plán řízení rizik existuje, a u přípravků, které nemají plán k minimalizaci rizik platný v EU, výbor CHMP žádá držitele rozhodnutí o registraci o jeho předložení.

Dále výbor PRAC vyjádřil požadavek, aby byl v rámci plánu řízení rizik předložen protokol peregistrační studie bezpečnosti (PASS), což má umožnit lepší specifikaci bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti. Toto doporučení uvedl také výbor PRAC během konzultace vedené na žádost výboru CHMP.

Výbor CHMP rovněž vyjádřil požadavek, aby byly v rámci plánu řízení rizik předloženy edukační materiály pro lékaře i pro pacienty, v nichž budou zdůrazněna rizika a varování ohledně reakcí přecitlivělosti (např. ve formě kontrolního seznamu, který bude implementován na národní úrovni).

Celkový závěr

Výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné údaje z předklinických a klinických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se bezpečnosti intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo s ohledem na reakce přecitlivělosti.

Jelikož závěry z tohoto hodnocení vycházely především z údajů získaných po uvedení přípravku na trh, nelze identifikovat odlišnosti mezi těmito komplexy obsahujícími železo z hlediska reakcí přecitlivělosti. Proto se závěry výboru CHMP vztahují na všechny komplexy obsahující železo, které byly v rámci tohoto přezkoumání posuzovány.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo je příznivý, jelikož přínosy i nadále převyšují rizika léčby nedostatkem železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována. Výbor CHMP dále schválil další změny informací o přípravku, dodatečné činnosti v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik, aby byla pokryta rizika hypersenzitivních příhod u všech pacientů, včetně podávání těhotným ženám. Specificky pro léčbu v těhotenství výbor CHMP doporučil nepodávat ženám v raných fázích těhotenství komplexy obsahující železo intravenózně, protože v prvním trimestru těhotenství mohou být dobře tolerovány perorální přípravky obsahující železo. V pozdějších fázích těhotenství mohou být podány intravenózní přípravky obsahující železo, ale pouze po pečlivém posouzení případných rizik pro matku a plod. U pacientů se známými alergiemi a s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida) se může riziko zvýšit, neboť po podání těchto přípravků se může jejich stav zhoršit, vyjma případů, kdy přínosy pro tyto pacienty převyšují jejich rizika. Tyto komplexy obsahující železo by měly být vždy podávány v zařízeních, kde jsou k dispozici prostředky pro resuscitaci a kvalifikovaný personál, který dokáže rozpoznat a léčit reakce přecitlivělosti. Rovněž se doporučuje pečlivě sledovat známky přecitlivělosti během každého intravenózního podání přípravku obsahujícího železo a nejméně 30 minut po něm.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že informace o testovací dávce není vhodná, jelikož může vést k falešnému ujištění zdravotnického pracovníka.

Výbor CHMP schválil přímé sdělení zdravotnickému personálu (DHPC) s cílem poskytnout informace o výsledku stávajícího přezkoumání.

Výbor CHMP se také shodl, že držitelé rozhodnutí o registraci by měli společně s údaji o použití přípravku předkládat také výroční souhrnné hodnocení hlášených případů přecitlivělosti, všech fatálních případů a všech případů těhotenství, a to ke stejnému datu uzávěrky, se stejnou definicí expozice, stejnou definicí příhody a hodnocením závažnosti podle Ring-Messmerovy klasifikace. Držitelé rozhodnutí o registraci mají rovněž doplnit plán řízení rizik, v rámci plánu řízení rizik předložit protokol studie PASS, což má umožnit lepší specifikaci bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti a dále zajistit edukační materiály pro lékaře a pacienty. Tyto materiály mají být zahrnuty do plánu řízení rizik a zdůraznit rizika a varování ohledně reakcí přecitlivělosti.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo v léčbě nedostatkem železa zůstává za normálních podmínek použití příznivý v případech, kdy nejsou perorální přípravky obsahující železo dostatečně účinné nebo nejsou tolerovány, za podmínky schválených omezení, varování a změn v informacích o přípravku, dodatečných činnostech v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ve věci intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo;
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje z předklinických a klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravků na trh, týkající se bezpečnosti intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo s ohledem na reakce přecitlivělosti;
- výbor je toho názoru, že přínosy intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo i nadále převažují nad riziky v léčbě nedostatku železa v případech, kdy není perorální cesta podání dostatečně účinná nebo je špatně tolerována;
- výbor dále zdůraznil, že intravenózní přípravky obsahující železo by měly být podávány, pouze pokud je k dispozici personál kvalifikovaný k vyhodnocení a léčbě anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, a prostředky pro resuscitaci. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky přecitlivělosti během každého intravenózního podání přípravku obsahujícího železo a nejméně 30 minut po něm;
- výbor usoudil, že riziko přecitlivělosti je zvýšené u pacientů se známými alergiemi (včetně lékových alergií) a u pacientů s imunitními nebo zánětlivými onemocněními (např. systémový *lupus erythematosus*, revmatoidní artritida), jakož i u pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze. U těchto pacientů by se měly intravenózní přípravky obsahující železo používat pouze v případě, že přínos léčby jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky;
- výbor usoudil, že s ohledem na aktuálně dostupné údaje týkající se bezpečnosti a za účelem zachování příznivého poměru přínosů a rizik by měly být tyto intravenózní léčivé přípravky obsahující železo kontraindikovány u pacientů s anamnézou reakcí přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku těchto přípravků, jakož i u pacientů, u nichž došlo k alergické reakci na jiné parenterální přípravky obsahující železo. Výbor CHMP rovněž zdůraznil, že tyto přípravky by se neměly podávat těhotným ženám v prvním trimestru těhotenství a že léčba by měla být omezena na druhý nebo třetí trimestr v případě, že přínos léčby jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky jak pro matku, tak i pro plod;
- výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky. Držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků by měli podávat roční souhrnné hlášení reakcí přecitlivělosti. Dále výbor CHMP vyslovil požadavek, aby byla provedena studie PASS za účelem dalšího vyhodnocení bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti a připraveny příslušné edukační materiály pro pacienty a předepisující lékaře.

Na základě toho výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících železo v léčbě nedostatku železa zůstává za normálních podmínek použití příznivý v případech, kdy nejsou perorální přípravky obsahující železo dostatečně účinné nebo nejsou tolerovány, za podmínky schválených omezení, varování a změn v informaci o přípravku, dodatečných činností v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik.

Příloha III

Doplnění do odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Poznámka:

Tento Souhrn údajů a přípravku, Označení na obalu a Příbalová informace jsou výsledkem postupu přezkoumání (referralu).

Informace o přípravku mohou být následně dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem aktualizovány kompetentními úřady členských států v souladu s procesy popsány v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/EC.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

[tato formulace musí být použita]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

[...]

4.2 Dávkování a způsob podání

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersensitivity během každého podání přípravku {smyslený název}, a následně po něm.

Přípravek {smyslený název} může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích reakcí minimálně po dobu 30 minut od injekčního podání přípravku {smyslený název} (viz bod 4.4).

[...]

4.3 Kontraindikace

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravek {smyslený název} nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá závažná hypersenzitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa.

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

Přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny.

U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší.

Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida).

Přípravek {smyslený název} může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích reakcí minimálně po dobu 30 minut od injekčního podání přípravku {smyslený název}. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena.

Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby.

[...]

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

Nebyly provedeny adekvátní a dobře kontrolované studie podání přípravku {smyšlený název} těhotným ženám. Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné (viz bod 4.4).

Anemii v důsledku nedostatku železa, která se vyskytuje během prvního trimestru těhotenství, lze ve většině případů léčit perorálními přípravky s obsahem železa. Léčba přípravkem {smyšlený název} smí být použita během druhého a třetího trimestru pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod.

4.8 Nežádoucí účinky

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

[...]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

[tato formulace musí být použita]

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

[...]

2. 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {smyslený název} používat

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

Nepoužívejte přípravek {smyslený název}:

- jestliže jste alergický(á) na přípravek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte zkušenost se závažnou alergickou (hypersenzitivní) reakcí na jiné injekční přípravky s obsahem železa.

Upozornění a opatření

Sdělte Vašemu lékaři či zdravotní sestře před použitím přípravku {smyslený název}:

- pokud jste někdy měl(a) alergii na nějaký lék
- pokud trpíte systémovým lupus erythematosus (zánětlivé onemocnění)
- pokud trpíte revmatoidní artritidou
- pokud trpíte závažným astmatem, ekzémem či jinou alergií

Jak se přípravek {smyslený název} podává

Lékař Vám podá přípravek {smyslený název} {dle cesty podání definované v odstavci se způsobem podání v SmPC}; přípravek {smyslený název} se podává v místě, kde mohou být imunoalergické reakce správně a okamžitě vyřešeny.

30 minut po každém podání budete pod dohledem Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry.

Těhotenství

Podávání přípravku {smyslený název} nebylo testováno u těhotných žen. Je důležité, abyste sdělila svému lékaři, že jste těhotná nebo plánujete mít dítě.

Pokud během léčby otěhotníte, poraďte se s Vaším lékařem.

Váš lékař rozhodne, zda Vám má nebo nemá být podán tento přípravek.

Kojení

Pokud kojíte, poraďte se s Vaším lékařem dříve, než Vám přípravek {smyslený název} bude podán.

4. Možné nežádoucí účinky

[tato formulace musí být použita do příslušného odstavce]

[...]

Hlášení nežádoucích účinků

3. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

*[*pro tištěný materiál, prosím, použijte odkaz dle návodu v příslušné QRD šabloně.]*

Příloha IV
Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky rozhodnutí o registraci

Příslušný národní orgán členského státu (členských států) v koordinaci s referenčním členským státem (členskými státy), pokud je to vhodné, zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

Podmínky	Datum
Držitelé rozhodnutí o registraci musí ve spolupráci s příslušnými národními orgány zajistit distribuci schváleného sdělení DHPC v souladu s akčním plánem schváleným výborem CHMP.	Do 30 dnů po rozhodnutí EK
Držitelé rozhodnutí o registraci musí aktualizovat plán řízení rizik (RMP) u přípravků, u nichž již RMP existuje, aby zahrnoval dodatečná opatření k minimalizaci rizik a dodatečné činnosti v oblasti farmakovigilance schválené v rámci tohoto postupu. U přípravků bez RMP musí být RMP předložen.	Do 3 měsíců po rozhodnutí EK
Držitelé rozhodnutí o registraci provedou studii PASS za účelem podrobné specifikace bezpečnostních otázek v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti. Studie bude muset být rovněž zapracována do aktualizovaného/nově předloženého RMP. Závěrečná zpráva ze studie do:	31. července 2016
<p>Držitelé rozhodnutí o registraci musí společně s každoročně předkládanými údaji o použití přípravku předkládat také výroční souhrnné hodnocení hlášených případů přecitlivělosti, všech fatálních případů a všech případů těhotenství. Z důvodu lepší celkové srovnatelnosti přípravků musí držitelé rozhodnutí o registraci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • používat stejné datum uzávěrky (každý rok 31. prosince), • používat stejnou definici expozice (vyjádřenou jako 100 000 léčených pacientů – denní dávka ekvivalentní 100 mg), • používat stejnou definici příhody (používat specifický preferovaný termín „Přecitlivělost“ a standardizované dotazy MedDRA (SMQ) úzkého a širokého rozsahu pro „Anafylaktické reakce a angioedémy“: držitelé rozhodnutí o registraci musí potvrdit svou konvenci kódování pro zaznamenávání příznaků a diagnóz podle terminologie MedDRA), • používat Ring-Messmerovu klasifikaci závažnosti. 	31. března 2014 a dále jednou ročně
Držitel(é) rozhodnutí o registraci musí v rámci plánu řízení rizik zajistit edukační materiály pro předepisující lékaře a pacienty. Tyto	Do 3 měsíců po rozhodnutí

materiály musí zdůrazňovat rizika a varování týkající se reakcí přecitlivělosti (např. kontrolní seznam, bude implementováno na národní úrovni).

EK