

Πρωτόκολλο Μελέτης PASS

Τίτλος:	Μη-παρεμβατική Μετεγκριτική Μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας (PASS) για την αξιολόγηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο ανεξαρτήτως υποβολής τους σε αιμοκάθαρση ή όχι (IRON/PASS/GR-001)
Έκδοση πρωτοκόλλου:	2.0
Ημερομηνία τελευταίας έκδοσης πρωτοκόλλου:	21 Νοεμβρίου 2016
Αριθμός καταχώρισης στο μητρώο μετεγκριτικών μελετών της ΕΕ (EU PAS):	Μη καταχωρηθείσα μελέτη
Δραστική ουσία:	Σακχαρούχος Σίδηρος Ενδοφλεβίως Χορηγούμενος
Αριθμός διαδικασίας:	Δεν εφαρμόζεται
Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:	Cooper A.E. Demo A.B.E.E. Help ABEE από κοινού με Propius P.C. Target Pharma ΜΕΠΕ UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ABEE
Κοινή μελέτη PASS:	Ναι
Ερευνητικό ερώτημα και στόχοι:	<u>Πρωτεύων Στόχος:</u> Οποιαδήποτε αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία παρατηρείται σε ασθενή που έχει λάβει τουλάχιστον μια δόση Ε/Φ προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer. <u>Δευτερεύων Στόχος:</u> Αριθμός ΑΣ και ADRs που σχετίζονται με τη θεραπεία Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου
Χώρα(ες) διεξαγωγής της μελέτης:	Ελλάδα
Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:	Cooper A.E. (Αριστοβούλου 64, 118 53, Αθήνα, Ελλάδα) Demo A.B.E.E. (21ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 145

	<p>68, Αθήνα, Ελλάδα)</p> <p>Help ABEE (Βαλαωρίτου 10, 144 52, Μεταμόρφωση, Ελλάδα) από κοινού με Propius P.C. (Πλατεία Ντάβαρη 2, 175 64, Παλαιό Φάληρο, Ελλάδα). Οι δύο εταιρείες αντιπροσωπεύουν μία άδεια κυκλοφορίας.</p> <p>Target Pharma ΜΕΠΕ (Μενάνδρου 54, 104 31, Αθήνα, Ελλάδα)</p> <p>UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΑΒΕΕ (14ο χλμ Εθνικής Οδού 1, 145 64, Κηφισιά, Ελλάδα)</p>
Υπεύθυνος επικοινωνίας κατόχου άδειας κυκλοφορίας:	<p>Κος. Σπυρίδων Αναγνωστόπουλος</p> <p>Τηλ. +30 210 6773988, E-Mail: spiros.anagnostopoulos@phazeclinical.com</p> <p>PHAZE Κλινική Έρευνα και Φαρμακευτικές Συμβουλές Α.Ε.</p>

1. ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1.	ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	3
2.	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	5
3.	ΥΠΕΘΥΝΑ ΜΕΡΗ	7
4.	ΣΥΝΟΨΗ	8
5.	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ.....	11
6.	ΟΡΟΣΗΜΑ.....	12
7.	ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	13
7.1	Ανεπάρκεια σιδήρου σε νεφρική νόσο.....	13
7.2	Παρεντερική χορήγηση	14
7.3	Ασφάλεια της Ενδοφλέβιας Χορήγησης του Σακχαρούχου Σιδήρου.....	15
8.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	18
8.1	Στόχοι της Μελέτης.....	18
8.2	Τελικά Σημεία της Μελέτης.....	18
8.2.1	Πρωτεύον Τελικό Σημείο	18
8.2.2	Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία.....	18
9.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	19
9.1	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	19
9.2	ΠΛΑΙΣΙΟ	20
9.2.1	Κριτήρια ένταξης.....	20
9.2.2	Κριτήρια αποκλεισμού	21
9.2.3	Φάρμακο της Μελέτης	21
9.3	ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	22
9.4	ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	22
9.5	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	22
9.6	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	22
9.7	ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	22
9.7.1	Προσδιορισμός του Δείγματος της Μελέτης.....	22
9.7.2	Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης	23
9.8	ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	24
9.9	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ	24
9.10	ΆΛΛΕΣ ΠΤΥΧΕΣ.....	24

9.10.1	Ζητήματα δεοντολογίας.....	24
9.10.2	Ταυτοποίηση των Ασθενών και Απόρρητο.....	24
10.	ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ.....	26
11.	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ/ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ	27
11.1	ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ	27
11.1.1	Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΣ).....	27
11.1.2	Σοβαρότητα των Ανεπιθύμητων Συμβάντων	27
11.1.3	Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ).....	28
11.1.4	Συσχέτιση με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.....	28
11.1.5	Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (ADR).....	29
11.2	ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ.....	29
11.3	ΑΝΑΦΟΡΑ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ.....	30
11.4	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣ/ΣΑΣ.....	31
12.	ΣΧΕΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	32
13.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	33
13.1	ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	33
13.2	ΜΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	34
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΥΤΟΝΟΜΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ.....	35
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ (ENCERP)	36
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. έντυπο Αναφοράς ανεπιθυμητου συμβαντος.....	38
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4. έντυπο Αναφοράς ΕΚΓΥΜΟΣΥΝΗΣ.....	40
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6. Χρονοδιαγραμμα Αναφοράς ανεπιθυμητων συμβαντων.....	42

2. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ADR	Adverse Drug Reaction / Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου
AEs	Adverse events / Ανεπιθύμητα συμβάντα (ΑΣ)
AVF	Arteriovenous fistula / Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο
CKD	Chronic kidney disease / Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)
eCRF	Electronic Case Report Form / Ηλεκτρονικό Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate / Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
EPO	Erythropoietin / Ερυθροποιητίνη
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent / Παράγοντας διέγερσης ερυθροποίησης
Hb	Hemoglobin / Αιμοσφαιρίνη
HD	Hemodialysis / Αιμοκάθαρση
ICF	Informed Consent Form / Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης
ICH-GCP	International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice / Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση
IEC	Independent Ethics Committee / Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας
IV	Intravenous / Ενδοφλεβίως (Ε/Φ)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MAH	Marketing Authorization Holder / Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες
PASS	Post Authorization Safety Study / Μετεγκριτική Μελέτη Παρατήρησης της Ασφάλειας
SAE	Serious adverse event / Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ΣΑΣ)
SMC	Standard Medical Care / Πρότυπη ιατρική θεραπεία
SOC	System organ class / Κατηγορία οργανικού συστήματος
SPSS	Statistical Package for Social Science/ Πακέτο Στατιστικής Ανάλυσης Δεδομένων
TEAE	Treatment emergent adverse event / Εμφανιζόμενο με τη Θεραπεία Ανεπιθύμητο Συμβάν
TSAT	Transferrin saturation / Κορεσμός τρανσφερίνης

ΕΟΦ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

3. ΥΠΕΘΥΝΑ ΜΕΡΗ

Χορηγοί	Cooper A.E. Demo A.B.E.E. Help ABEE Propius P.C. Target Pharma ΜΕΠΕ UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΑΒΕΕ
Κατ' Ανάθεση Οργανισμός Έρευνας (CRO)	PHAZE Κλινική Έρευνα και Φαρμακευτικές Συμβουλές Α.Ε.
Φαρμακοεπαγρύπνηση	Medwork

4. ΣΥΝΟΨΗ

Ημερομηνία πρωτοκόλλου: 01 ΦΕΒ 2016	Κωδικός Μελέτης: IRON/PASS/GA-001	Έκδοση 1.0
Τίτλος Μελέτης:	Μη-παρεμβατική Μετεγκριτική Μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας (PASS) για την αξιολόγηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο ανεξαρτήτως υποβολής τους σε αιμοκάθαρση ή όχι	
Σκεπτικό και υπόβαθρο:	Τα τελευταία χρόνια, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί θεραπείες ενδοφλέβιας χορήγησης προϊόντων σιδήρου, αποτελώντας τη συνήθη διαδικασία για την αντιμετώπιση της αναιμίας που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο πληθυσμός των ασθενών με ΧΝΝ έχει όλα τα χαρακτηριστικά που τον καθιστούν κατάλληλο για έλεγχο της συχνότητας των αλλεργικών ανεπιθύμητων συμβάντων κατόπιν Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου.	
Ερευνητικό ερώτημα και στόχοι:	Ο κύριος στόχος είναι η αξιολόγηση της αναλογίας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατόπιν Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ ανεξαρτήτως εάν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή όχι σύμφωνα με την συνήθη κλινική πρακτική.	
Χορηγός:	Cooper A.E., Demo A.B.E.E., Help ABEE, Propius P.C., Target Pharma ΜΕΠΕ UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΑΒΕΕ,	
Σχεδιασμός της Μελέτης:	Μετεγκριτική Μελέτη Παρακολούθησης της Ασφάλειας	
Χρονική Διάρκεια της Μελέτης:	Η περίοδος συλλογής δεδομένων θα διαρκέσει 3 μήνες.	
Κλινική Φάση:	Μελέτη κατόπιν διάθεσης στην κυκλοφορία	
Κέντρα της Μελέτης:	Περίπου 5-10 κέντρα σε όλη την Ελλάδα.	
Στόχοι της Μελέτης:	<p><u>Πρωτεύων Στόχος:</u></p> <p>Οποιαδήποτε αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία παρατηρείται σε ασθενή που έχει λάβει τουλάχιστον μια δόση Ε/Φ προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer.</p> <p><u>Δευτερεύων Στόχος:</u></p> <p>Αριθμός ΑΣ και ADRs που σχετίζονται με τη θεραπεία Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου</p>	
Φάρμακο της Μελέτης:	Κάθε συμμετέχων ιατρός θα ακολουθήσει την κλινική του κρίση όσον αφορά στην Ε/Φ χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου, ESA, ή άλλων παραγόντων για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα	

	με την τρέχουσα κλινική πρακτική.
Αριθμός ασθενών:	570 ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και αναιμία.
Πρόγραμμα Επισκέψεων:	Δύο επισκέψεις σε διάστημα 3 μηνών.
Κριτήρια Ένταξης:	<ul style="list-style-type: none"> Υποκείμενα ηλικίας ≥ 18 ετών. Διάγνωση ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/λεπτό). Στην περίπτωση που τα υποκείμενα υποβάλλονται σε διαδικασία αιμοκάθαρσης, απαιτείται θεραπεία αντικατάστασης για τουλάχιστον 90 ημέρες. Τουλάχιστον μία συνταγογράφηση Ε/Φ σιδήρου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αποδοχή παροχής έγγραφης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.
Κριτήρια Αποκλεισμού:	<ul style="list-style-type: none"> Ιστορικό αλλεργίας σε Ε/Φ σίδηρο ή σε δύο ή περισσότερες τάξεις φαρμάκων. Παράγοντες διαφορετικοί από την αναιμία νεφρικής νόσου. Υπερφόρτωση σιδήρου ή διαταραχές που αφορούν στη διαχείριση του σιδήρου (δηλ. αιμοχρωμάτωση και αιμοσιδήρωση) Τρέχουσα ενεργή θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών. Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος ή ενεργός ηπατίτιδα. Ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C. Ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις Ρευματοειδής αρθρίτιδα με συμπτώματα ή σημεία ενεργής φλεγμονής των αρθρώσεων. Γυναίκες που εγκυμονούν ή θηλάζουν. Μετάγγιση αίματος εντός των προηγούμενων 12 εβδομάδων. Προγραμματισμένη επιλεκτική χειρουργική επέμβαση εντός των επομένων 8 εβδομάδων. Προσωρινή γραμμή αιμοκάθαρσης. Συμμετοχή σε άλλη κλινική μελέτη κατά την οποία δεν έχει παρέλθει χρόνος ίσος με 5 ημιζωές του φαρμάκου πριν τον έλεγχο διαλογής. Ανεπάρκεια Βιταμίνης Β12 ή φυλικού οξέος για την οποία δεν έχει ληφθεί θεραπεία. Οποιαδήποτε άλλη παθολογική κατάσταση η οποία κατά την κρίση του ερευνητή καθιστά τον ασθενή ακατάλληλο να συμμετέχει στη μελέτη ή τον εκθέτει σε πιθανό κίνδυνο λόγω της συμμετοχής του σε αυτή. Εισαγωγή σε νοσοκομείο εντός των τελευταίων 4 εβδομάδων για οποιαδήποτε αιτιολογία.
Πρωτεύον Τελικό Σημείο:	Οποιαδήποτε αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία παρατηρείται σε ασθενή που έχει λάβει τουλάχιστον μια δόση Ε/Φ προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer.

Δευτερεύον Τελικό Σημείο:	Αριθμός ΑΣ και ADRs που σχετίζονται με τη θεραπεία Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου.
Ανάλυση Δεδομένων:	Η κύρια ανάλυση για την ασφάλεια θα διερευνήσει την συχνότητα και το ποσοστό των ασθενών που παρατήρησαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ΣΑΣ, ΑΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου. Τα ΑΣ θα κωδικοποιούνται με τη χρήση του MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες) και θα πινακοποιούνται κατά σειρά σοβαρότητας, τάξης οργανικού συστήματος και προτιμώμενου ορισμού. Τα ποσοστά των ΑΣ θα υπολογίζονται συνδυαστικά για όλους τους ασθενείς της μελέτης καθώς επίσης και για υποομάδες ασθενών ιδιαίτερης σημασίας.

5. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Καμία

6. ΟΡΟΣΗΜΑ

Ορόσημο	Προγραμματισμένη Ημερομηνία
Εναρξη μελέτης	1 ^ο τρίμηνο 2016
Λήξη συλλογής δεδομένων	2 ^ο - 3 ^ο τρίμηνο 2016
Τελική έκθεση των αποτελεσμάτων της μελέτης:	3 ^ο τρίμηνο 2016

7. ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

7.1 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η ανεπάρκεια του σιδήρου αποτελεί σημαντικό κλινικό ζήτημα στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), και οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες άμεσα ή έμμεσα σχετιζόμενους με τη νεφρική δυσλειτουργία [1-3]. Η πρόσληψη σιδήρου μέσω της διατροφής ενδέχεται να μην επαρκεί λόγω μειωμένης όρεξης ή οδηγίας για κατανάλωση τροφών χαμηλής πρωτεϊνικής περιεκτικότητας, και πιθανώς να επιδεινώνεται από τη χρόνια απώλεια σιδήρου λόγω αλληλεπιδράσεων εντερικών αιμορραγιών που οφείλονται στη μη φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων που σχετίζεται με τη XNN. Η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση πολλών ασθενών με XNN επάγει την αυξημένη σύνθεση εψιδίνης, η οποία με τη σειρά της παρεμποδίζει την πρόσληψη του σιδήρου από την τροφή μέσω των κυττάρων του εντέρου και οδηγεί σε απομάκρυνση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντέρου, τα μακροφάγα και τα αποθηκευτικά κύτταρα. Οι επιδράσεις αυτές περιορίζουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου για τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης και για άλλες λειτουργίες. Σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η τακτική απώλεια αίματος συντείνει στη δημιουργία αυτών των προβλημάτων, ωστόσο ακόμα και σε ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ανεπάρκεια σιδήρου υπολογίζεται ότι επηρεάζει περισσότερους από τους μισούς ενήλικους ασθενείς με XNN σταδίου 3 ή 4 [4]. Η ανεπάρκεια του σιδήρου είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με XNN οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) λόγω της σημαντικής αύξησης της ανάγκης για σίδηρο, και αποτελεί την κύρια αιτία για τη μη ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA με σχετικές αρνητικές επιπτώσεις όσον αφορά στην βελτίωση της αναιμίας και το κόστος υγειονομικής περίθαλψης [5].

Επιπλέον των γνωστών επιπτώσεων της σιδηροπενικής αναιμίας, όπως η κόπωση, η μειωμένη ικανότητα άσκησης [6], και των δυνητικά σοβαρών επιπτώσεων για την υγεία και την ποιότητα ζωής του ασθενή, η ανεπάρκεια του σιδήρου επηρεάζει αρνητικά και άλλες σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες όπως η παραγωγή κυτταρικής ενέργειας στους σκελετικούς και καρδιακούς μύες, η αποθήκευση οξυγόνου στη μυοσφαιρίνη, ο πολλαπλασιασμός και η λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων, η μυελίνωση των νευρώνων και η σύνθεση DNA. Αναγνωρίζοντας το σημαντικό ρόλο του σιδήρου στο μεταβολισμό, οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες Βέλτιστης Κλινικής Πρακτικής [7] και η Πρωτοβουλία για την Ποιότητα των Εκβάσεων της Νεφρικής Νόσου [8] συνιστούν ως ελάχιστο επίπεδο φερριτίνης ορού τα 100 ng/mL και άνω, και ως ελάχιστο επίπεδο κορεσμού τρανσφερίνης (TSAT) το 20% και άνω, σε ασθενείς με XNN που λαμβάνουν θεραπεία με ESA. Επιπλέον, οι πρόσφατα εκδοθείσες από την KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) κατευθυντήριες οδηγίες για την Αναιμία στη XNN προτείνουν ακόμα πιο ελαστικά κατώφλια όρια για τη χρήση θεραπείας σιδήρου, συνιστώντας στους ιατρούς να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης θεραπείας σιδήρου για αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με συγκέντρωση φερριτίνης ορού 500 ng/mL ή λιγότερο και επίπεδο TSAT 30% ή λιγότερο [9].

Η αναιμία σε ασθενείς με XNN μπορεί να αντιμετωπιστεί ιδανικά με ενδοφλέβιο (Ε/Φ) κορεσμό/πλήρωση σιδήρου, πρακτική που θεωρείται ανώτερη σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση σιδήρου στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Υπολογίζεται ότι ένας

ασθενής που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση χάνει ετησίως 2 – 3 g σιδήρου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες κατά KDIGO συνιστούν δοκιμή Ε/Φ χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς η διατήρηση σταθερών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και σιδήρου παραμένει πρόκληση λόγω της συνεχούς απώλειας αίματος και της αυξημένης χρήσης του σιδήρου στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών [9]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες κατά KDIGO συνιστούν ότι κατά τη συνταγογράφηση θεραπείας με σίδηρο, θα πρέπει αρχικά να σταθμίζονται τα δυνητικά οφέλη της αποφυγής ή ελαχιστοποίησης του αριθμού των μεταγγίσεων αίματος, και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη θεραπεία με ESA και την αναιμία έναντι των κινδύνων που διατρέχουν οι ασθενείς από τη χρήση Ε/Φ σιδήρου. Σε ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία σιδήρου ή ESA, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν δοκιμή Ε/Φ χορήγησης σιδήρου εφόσον είναι επιθυμητή η αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης χωρίς έναρξη θεραπείας με ESA και το TSAT είναι χαμηλότερο του 30% και το επίπεδο φερριτίνης είναι χαμηλότερο των 500 ng/mL. Για ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ESA και οι οποίοι δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου, η κατευθυντήρια οδηγία συνιστά δοκιμή Ε/Φ χορήγησης σιδήρου εάν είναι επιθυμητή η αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ή η μείωση της δοσολογίας της ESA και το TSAT είναι χαμηλότερο του 30% και το επίπεδο φερριτίνης είναι χαμηλότερο των 500 ng/mL. Επακόλουθη χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ βασίζεται στις ανταποκρίσεις της αιμοσφαιρίνης στην πρόσφατη θεραπεία με σίδηρο, καθώς και στις συνεχιζόμενες απώλειες αίματος, τις εξετάσεις επιπέδων σιδήρου (TSAT και φερριτίνη), τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, την ανταπόκριση στη θεραπεία ESA και τη δοσολογία της θεραπείας στους ασθενείς που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη θεραπεία, τις τάσεις για κάθε παράμετρο και την κλινική κατάσταση του ασθενή [9].

7.2 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η χορήγηση σιδήρου με παρεντερικό τρόπο παρακάμπτει τις δυσκολίες απορρόφησης που σχετίζονται με το σίδηρο που λαμβάνεται από το στόμα, ακόμα και παρουσία υψηλών επιπέδων επιιδίνης [10], έτσι ώστε η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και των παραμέτρων που σχετίζονται με το σίδηρο να αυξάνονται με μεγαλύτερη ταχύτητα σε σχέση με τον πόσιμο σίδηρο [11-13]. Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου είναι η κατάλληλη επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ και σοβαρή έλλειψη σιδήρου ή έλλειψη η οποία αποδεικνύεται ότι δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία που περιλαμβάνει χορήγηση πόσιμου σιδήρου [14], ή για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ESA, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που δεν παρατηρείται ανταπόκριση στη θεραπεία, ή για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Τα σκευάσματα παρεντερικής χορήγησης σιδήρου έχουν εξελιχθεί σημαντικά σε σχέση με τις πρώτες τοξικές ενέσεις με σύμπλοκο σιδήρου-οξύ-υδροξειδίου από το 1930 [15]. Μια σειρά συμπλόκων με σίδηρο έχει αναπτυχθεί για ενδοφλέβια χρήση, στα οποία διάφοροι συνδέτες υδρογονάνθρακα σταθεροποιούν τον πυρήνα σιδήρου του συμπλόκου, δηλ. έναν πολυπύρνηνο, μη-ιονικό πυρήνα Fe^{3+} -οξύ-υδροξειδίου παρόμοιο με αυτόν της φυσιολογικής πρωτεΐνης αποθήκευσης σιδήρου, της φερριτίνης. Το πρώτο σύμπλοκο αυτού του είδους, ένα σακχαρώδες οξύτιο του σιδήρου, το οποίο σήμερα είναι γνωστό ως «σακχαρούχος σίδηρος», αναπτύχθηκε από τους Nissim και Robson [16] και ως Ferrum Hausmann Intravenous από τα Εργαστήρια Hausmann (σήμερα γνωστά ως Vifor Pharma) το 1949 στην Ελβετία. Αργότερα, το 1954, έγινε διαθέσιμη μια σιδηρούχος δεξτράνη

χαμηλού μοριακού βάρους. Στη συνέχεια, ακολούθησαν άλλες σιδηρούχοι δεξτράνες χαμηλού μοριακού βάρους, δεξτράνη υψηλού μοριακού βάρους, γλυκονικός σίδηρος, κιτρικός σίδηρος, και πιο πρόσφατα, σιδηρούχος καρβοξυμαλτόζη, σιδηρούχος ισομαλτοσίδη 1000 και φερουμοξυτόλη [15]. Η πλέον πρόσφατη γενιά ενδοφλέβιων σκευασμάτων σιδήρου (σιδηρούχος καρβοξυμαλτόζη, σιδηρούχος ισομαλτοσίδη 1000 και φερουμοξυτόλη) επιτρέπουν τη χορήγηση υψηλότερης δόσης σιδήρου ανά χορηγούμενη δοσολογία χωρίς την ανάγκη για δοκιμαστική δόση. Επιπλέον, η αλλαγή του τύπου χορήγησης από ενδομυϊκή σε ενδοφλέβια έτυχε ευνοϊκής αποδοχής από τους ασθενείς.

7.3 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥΧΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η σακχαρόζη που χορηγείται παρεντερικά εκκρίνεται αναλλοίωτη με τα ούρα. Μια φαρμακοκινητική μελέτη στο σακχαρούχο σίδηρο έδειξε ότι απομακρύνεται γρήγορα από τον ορό με τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 5 – 6 ώρες. Η νεφρική απομάκρυνση του σιδήρου αποτελεί πολύ μικρό ποσοστό της συνολικής απομάκρυνσης (κατά μέσο όρο <5%). Αντιθέτως, η νεφρική απομάκρυνση της σακχαρόζης αποτελούσε κατά μέσο όρο το $68 \pm 10\%$ και το $75 \pm 11\%$ της χορηγηθείσας δόσης μετά από 4 και 24 ώρες, αντίστοιχα [17].

Σε μια μελέτη σε ζώα, στην οποία χορηγήθηκε σε ινδικά χοιρίδια ανοσοποιητικός ορός ο οποίος περιείχε αντισώματα έναντι δεξτράνης, δεν παρατηρήθηκαν διασταυρούμενες αντιδράσεις ανάμεσα στο σακχαρούχο σίδηρο και τα αντισώματα έναντι δεξτράνης. Παρατηρήθηκε ωστόσο σαφής δερματική αντίδραση μετά τη χορήγηση της δεξτράνης. Τα προ-κλινικά αυτά αποτελέσματα υποδεικνύουν άμεση επιστημονική συσχέτιση και αποδεικνύουν ότι η ενέσιμη χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια και χωρίς κίνδυνο αναφυλακτικής αντίδρασης στη δεξτράνη (λόγω έλλειψης ανοσογόνου-αλλεργικού δυναμικού) σε ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν παρουσίασαν ανοσογόνου-αλλεργική αντίδραση (γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας) στη σιδηρούχο δεξτράνη. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να υπάρχουν κλινικά δεδομένα προκειμένου να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα [17].

Εγινε αξιολόγηση 22 κλινικών μελετών [17]. Περισσότεροι από 8.000 ασθενείς εντάχθηκαν/έλαβαν θεραπεία σε όλα τα σκέλη των κλινικών αυτών μελετών, από τους οποίους περίπου οι μισοί (N=4.048) έλαβαν σακχαρούχο σίδηρο είτε ως ερευνητικό προϊόν, είτε ως θεραπεία αναφοράς (συγκριτική). Άλλοι ασθενείς ελέγχου ομαδοποιήθηκαν σε αυτούς που έλαβαν άλλα Ε/Φ σκευάσματα σιδήρου (N=3.364), πόσιμο σίδηρο (N=887), εικονικό φάρμακο (N=256) ή πρότυπη ιατρική θεραπεία [(SMC), N=159]. Κάποιες μελέτες αφορούσαν μόνο το σακχαρούχο σίδηρο, άλλες περιελάμβαναν σκέλος με εικονικό φάρμακο ή πρότυπη ιατρική θεραπεία, και κάποιες μελέτες περιελάμβαναν άλλη ενεργό ουσία ως συγκριτικό παράγοντα [17].

Τριάντα έξι (36) ασθενείς συνολικά (0,9%) στην ομάδα που έλαβε σακχαρούχο σίδηρο και 54 ασθενείς (1,6%) που έλαβαν άλλα Ε/Φ σκευάσματα σιδήρου διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σχετικών συμβάντων. Η τάξη οργάνικού συστήματος στην οποία αναφέρθηκαν πιο συχνά ΤΕΑΕ (>2% των ασθενών σε κάθε ομάδα) για ασθενείς που έλαβαν σακχαρούχο σίδηρο ήταν γαστρεντερικές διαταραχές (15,3%), Γενικές Διαταραχές και Παθολογικές Καταστάσεις στο Σημείο Χορήγησης (12,5%), Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις (11,7%),

Αγγειακές διαταραχές (10,4%) και Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος (10%). Οι συχνότητες αυτές ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν άλλα Ε/Φ σκευάσματα σιδήρου και γενικά χαμηλότερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στα άλλα θεραπευτικά σκέλη [17].

Οι τάξεις οργανικού συστήματος με τα συχνότερα σχετιζόμενα ΣΑΣ που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν σακχαρούχο σίδηρο αφορούσαν Αναπνευστικές Διαταραχές, Διαταραχές του Θώρακα και του Μεσοθώρακα (0,1%), Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος (0,1%), Αγγειακές Διαταραχές (0,1%) και Διαταραχές του Καρδιαγγειακού Συστήματος (0,05%). Η μεγάλη πλειοψηφία των σχετιζόμενων ΣΑΣ παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή εκτός της Υπερευαισθησίας και της Υπότασης (4 και 3 ασθενείς αντίστοιχα). Αντιστοίχως, στις άλλες ομάδες Ε/Φ σκευασμάτων σιδήρου καταγράφηκαν Διαταραχές του Καρδιακού και του Ανοσοποιητικού Συστήματος σε 2 ασθενείς στην κάθε μια (0,1%), κανένα όμως από τα ΣΑΣ που αναφέρθηκαν για όλες τις SOC δεν παρατηρήθηκαν σε περισσότερους του 1 ασθενείς.

Συνολικά 57 ασθενείς (1,4%) που έλαβαν σακχαρούχο σίδηρο πέθαναν κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη (κανένα περιστατικό δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με τη χορήγηση του φαρμάκου). 19 θανατηφόρα περιστατικά (0,56%) καταγράφηκαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν άλλα Ε/Φ σκευάσματα σιδήρου, ένα εκ των οποίων (0,03%) θεωρήθηκε ότι σχετίζεται επίσης με τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης. Δύο (0,22%) και 4 (1%) ασθενείς από τις ομάδες που έλαβαν πόσιμο σίδηρο και εικονικό φάρμακο/SMC αντίστοιχα πέθαναν, αλλά κανένα περιστατικό δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με τη θεραπεία [17].

Σύμφωνα με την κατάταξη κατά Ring και Messmer είκοσι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς άλλες επιπτώσεις και ένα περιστατικό (Βαθμός I, 1 ασθενής) διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της τελευταίας παρακολούθησης. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο κατά Ring & Messmer, 15 μη-σοβαρά περιστατικά κωδικοποιήθηκαν ως περιστατικά Βαθμού I ή II. Τα 6 σοβαρά περιστατικά αναφέρθηκαν ως Βαθμού I (1 περιστατικό), Βαθμού III (2 περιστατικά) και Βαθμού IV (3 περιστατικά).

Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την «υπερευαισθησία» συμβάντων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν σακχαρούχο σίδηρο στις κλινικές μελέτες που αναλύθηκαν (0,27%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τον κίνδυνο συμβάντων υπερευαισθησίας για τους αντίστοιχους αρχικούς πληθυσμούς (1,2-16,8%) [17].

Όπως έχει σαφώς δειχθεί, τα τελευταία χρόνια, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί θεραπείες ενδοφλέβιας χορήγησης προϊόντων σιδήρου. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν χρησιμοποιηθεί κατά κόρον στο παρελθόν και από την αρχή της εμφάνισης του ενδοφλεβίου σιδήρου, οπότε μοιάζει ευθεία συνεπαγωγή να χρησιμοποιηθούν και τώρα για τη μελέτη των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη χρήση του. Έχουν αποτελέσει συνήθη διαδικασία για την αντιμετώπιση της αναιμίας που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, και η πλησιονότητα των βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν σε οποιαδήποτε πτυχή της χρήσης τους στην κλινική πρακτική προέρχεται από τα περιστατικά έκθεσης ασθενών με ΧΝΝ σε Ε/Φ προϊόντα σιδήρου [18]. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο πληθυσμός των ασθενών με ΧΝΝ έχει όλα τα χαρακτηριστικά που τον καθιστούν κατάλληλο για έλεγχο της συχνότητας των αλλεργικών ανεπιθύμητων

συμβάντων κατόπιν Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου. Από την άλλη πλευρά, διάσπαρτα βιβλιογραφικά δεδομένα που συγκρίνουν τη συμπεριφορά ασθενών που λαμβάνουν Ε/Φ προϊόντα σιδήρου χρησιμοποιούν ως συγκριτική παράμετρο την περιοχή προέλευσης και την ηλικία του πληθυσμού ασθενών και όχι την κύρια αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας.

Δεν υπάρχει επίσημο registry ασθενών στην Ελλάδα που λαμβάνουν ενδοφλέβιο σίδηρο. Ο πληθυσμός των νεφροπαθών, που κατά κόρον λαμβάνουν ενδοφλέβιο σίδηρο, μπορεί να μας δώσει πολλά στοιχεία για τη χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου και είναι αναμφίβολα η μοναδική ομάδα ασθενών όπου η μελέτη ασφάλειας θα μας δώσει στοιχεία αξιόπιστα προς χρήση και για άλλες ομάδες ασθενών. Επομένως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι παρατηρήσεις που θα προκύψουν από τη μελέτη μας στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ μπορούν να εναρμονιστούν με τη γενική συμπεριφορά στην Ε/Φ χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου στις άλλες υποομάδες [19,20].

8. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

8.1 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι η παροχή λεπτομερούς αξιολόγησης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που σχετίζονται με τη χορήγηση Ε/Φ προϊόντων σακχαρούχου σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στην Ελλάδα.

8.2 ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.2.1 Πρωτεύον Τελικό Σημείο

Πρωτεύον τελικό σημείο είναι οποιαδήποτε αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία παρουσιάζεται σε ασθενή ο οποίος έλαβε τουλάχιστον μια δόση Ε/Φ προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου.

8.2.2 Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία

Αριθμός ΑΣ και ΑΔΑ που σχετίζονται με τη θεραπεία με Ε/Φ σακχαρούχο σίδηρο.

9. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

9.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μη-παρεμβατική, μη συγκριτική, πολυκεντρική, μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας (PASS) για την συλλογή προοπτικών διαχρονικών δεδομένων για την ασφάλεια που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο ανεξαρτήτως υποβολής τους σε αιμοκάθαρση ή όχι στην συνήθη κλινική πρακτική.

Κατά τη διάρκεια της 3μηνιας περιόδου ένταξης, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μια Ε/Φ έγχυση σακχαρούχου σιδήρου και πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής θα εισαχθούν στη μελέτη.

Κάθε συμμετέχων ιατρός θα ακολουθήσει την κλινική του κρίση όσον αφορά στη χορήγηση Ε/Φ σακχαρούχου σιδήρου, ESA, ή άλλων παραγόντων για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική.

Κατά την αρχική επίσκεψη, θα πραγματοποιηθεί συλλογή των δημογραφικών δεδομένων και του ιατρικού ιστορικού. Επιπλέον θα καταγραφούν τυχόν οξείες αντιδράσεις στο σημείο Ε/Φ χορήγησης σιδήρου. Θα αναφερθούν επίσης ο χρόνος έως την εμφάνιση της αντίδρασης καθώς και η ανάγκη θεραπείας με αδρεναλίνη.

Η ασφάλεια θα παρακολουθείται για 60 λεπτά μετά από κάθε Ε/Φ χορήγηση σιδήρου. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα στο σημείο της χορήγησης περιλαμβάνουν την περιγραφή του περιστατικού, τη σοβαρότητα, την πιθανή σχέση με το φάρμακο της μελέτης. Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στην περιοχή χορήγησης θα ταξινομούνται ως βαθμού I-IV όσον αφορά στην ένταση, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer (1977). Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, ο Βαθμός I περιλαμβάνει δερματικά συμπτώματα και / ή ήπιο πυρετό, ο Βαθμός II περιλαμβάνει μετρήσιμα αλλά όχι απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα, καρδιαγγειακές αντιδράσεις (ταχυκαρδία, υπόταση), γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία) και αναπνευστικές διαταραχές, ο Βαθμός III περιλαμβάνει συμπτώματα όπως σοκ, απειλητικούς για τη ζωή σπασμούς των λείων μυών (των βρόγχων και της μήτρας) και ο Βαθμός IV περιλαμβάνει καρδιακή και/ή αναπνευστική ανακοπή [18].

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των τριών μηνών, οι ιατροί της μελέτης θα πρέπει να ενημερωθούν για τις ακόλουθες σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες αντιδράσεις (σύμφωνα με το τρέχον έντυπο περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος για τον παράγοντα Ε/Φ σακχαρούχου σιδήρου):

- Λοιμώξεις και παρασιτώσεις (πνευμονία)
- Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος (πολυκυτταραιμία)
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (υπερευαισθησία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειοοίδημα)
- Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής (υπερφόρτωση σιδήρου)
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος (δυσγευσία, πονοκέφαλος, ζάλη, αίσθηση καψίματος, παραισθησία, υπαισθησία, συγκοπή, ημικρανία, υπνηλία, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, κατάσταση σύγχυσης, απώλεια συνείδησης, άγχος, τρόμος)

- Καρδιακές διαταραχές (καρδιοπαλμία, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία)
- Αγγειακές διαταραχές (υπόταση, υπέρταση, φλεβίτιδα, ερυθρίαση, κατάρρευση του κυκλοφορικού, επιπολής (επιφανειακή) φλεβική θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα)
- Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου (δύσπνοια, βρογχόσπασμος)
- Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού (χρωματουρία)
- Γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία)
- Δερματικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού (κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα)
- Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού (μυϊκές κράμπες, μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, ενοχλήσεις στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, υποτονία)
- Γενικές διαταραχές και παθολογικές καταστάσεις στην περιοχή της χορήγησης (πόνος στο σημείο της ένεσης, ρίγη, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, αποχρωματισμός στο σημείο της ένεσης, κάψιμο στο σημείο της ένεσης, εξασθένηση, κόπωση, πόνος, αίσθηση θερμού, πόνος στο στήθος, πυρεξία, κνησμός στο σημείο της ένεσης, μελάνιασμα στο σημείο της ένεσης, υπερίδρωση, κρύος ιδρώτας, αδιαθεσία, ωχρότητα)
- Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.
- Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού, κρεατινίνης αίματος, γαλακτικής αφυδρογονάσης του αίματος

Κάθε ιατρός που συμμετέχει στη μελέτη θα καταγράψει οποιοδήποτε δυσμενές και ανεπιθύμητο σημάδι, σύμπτωμα ή ασθένεια που σχετίζονται χρονικά με την Ε/Φ χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου. Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων συμβάντων, θα καταγράφεται οποιοδήποτε άλλο συμβάν θεωρείται ότι σχετίζεται χρονικά με την Ε/Φ χορήγηση σακχαρούχου σιδήρου.

9.2 ΠΛΑΙΣΙΟ

570 ασθενείς με ΧΝΝ, κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στη μελέτη σύμφωνα με τα ειδικά για τη μελέτη κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, θα εισαχθούν στην παρούσα κλινική μελέτη. Αναμένεται να συμμετάσχουν στην παρούσα μη-παραμβατική προοπτική μελέτη παρατήρησης περίπου 5-10 κέντρα από όλη την Ελλάδα.

9.2.1 Κριτήρια ένταξης

- Υποκείμενα ηλικίας ≥ 18 ετών.
- Διάγνωση ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/λεπτό).
- Στην περίπτωση που τα υποκείμενα υποβάλλονται σε διαδικασία αιμοκάθαρσης, απαιτείται θεραπεία αντικατάστασης για τουλάχιστον 90 ημέρες.
- Τουλάχιστον μία συνταγογράφηση Ε/Φ σιδήρου κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Αποδοχή παροχής έγγραφης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

9.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Ιστορικό αλλεργίας σε Ε/Φ σίδηρο ή σε δύο ή περισσότερες τάξεις φαρμάκων.
- Παράγοντες διαφορετικοί από την αναιμία νεφρικής νόσου.
- Υπερφόρτωση σιδήρου ή διαταραχές στη διαχείριση του σιδήρου (δηλ. αιμοχρωμάτωση και αιμοσιδήρωση).
- Υποβολή σε τρέχουσα ενεργό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.
- Ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών.
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος ή ενεργός ηπατίτιδα
- Ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C.
- Ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις.
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα με συμπτώματα ή σημάρδια ενεργής φλεγμονής των αρθρώσεων.
- Γυναίκες που εγκυμονούν ή θηλάζουν.
- Προγραμματισμένη επιλεκτική χειρουργική επέμβαση εντός των επομένων 8 εβδομάδων.
- Προσωρινή γραμμή αιμοκάθαρσης.
- Συμμετοχή σε άλλη κλινική μελέτη κατά την οποία δεν έχει παρέλθει χρόνος ίσος με 5 ημιζωές του φαρμάκου πριν τον έλεγχο διαλογής.
- Ανεπάρκεια Βιταμίνης Β12 ή φυλλικού οξέος για την οποία δεν έχει ληφθεί θεραπεία.
- Οποιαδήποτε άλλη παθολογική κατάσταση η οποία κατά την κρίση του ερευνητή καθιστά τον ασθενή ακατάλληλο να συμμετέχει στη μελέτη ή τον εκθέτει σε πιθανό κίνδυνο λόγω της συμμετοχής του σε αυτή.

9.2.3 Φάρμακο της Μελέτης

Κάθε συμμετέχων ιατρός θα ακολουθήσει την κλινική του κρίση όσον αφορά στη χορήγηση Ε/Φ σακχαρούχου σιδήρου, ESA, ή άλλων παραγόντων για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Η δοσολογία και το χρονοδιάγραμμα της συμπληρωματικής Ε/Φ χορήγησης σακχαρούχου σιδήρου θα πληροί τα κριτήρια των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών και του θεραπευτικού πρωτοκόλλου του θεράποντος ιατρού.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ερευνητές θα μπορούν να συνταγογραφούν οποιαδήποτε συγχρηγούμενη αγωγή ή θεραπεία κρίνουν ότι απαιτείται για την παροχή επαρκούς υποστηρικτικής φροντίδας.

Κάθε συμμετέχων ιατρός θα ακολουθήσει την κλινική του κρίση όσον αφορά στην Ε/Φ χορήγηση σιδήρου, ESA ή άλλων παραγόντων για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ερευνητές ενδέχεται να συνταγογραφήσουν οποιαδήποτε συγχρηγούμενη αγωγή ή θεραπεία κρίνεται απαραίτητη για την παροχή επαρκούς υποστηρικτικής φροντίδας.

9.3 ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Οι μεταβλητές της μελέτης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Δημογραφικά στοιχεία, κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού, φυσική εξέταση, κύρια αιτία της ΧΝΝ, διάρκεια της ασθένειας (έτη), ιατρικό ιστορικό/ συννοσηρότητες, προδιάθεση σε αλλεργία ή γνωστό άσθμα, θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας νεφρικής νόσου, συγχωρηγούμενες αγωγές (ιδιαίτερα ανοσοτροποποιητικές, αντιφλεγμονώδεις αγωγές), εργαστηριακές εξετάσεις, οξείες αντιδράσεις σε Ε/Φ χορήγηση σιδήρου (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου εμφάνισης και πιθανής χρήσης αδρεναλίνης), παρακολούθηση της ασφάλειας (ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως αναφέρονται στην Ενότητα 8.1).

9.4 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα για τη μελέτη θα συλλεχθούν από ιατρικούς φακέλους των ασθενών, ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία, φακέλους, ad-hoc κλινικές βάσεις δεδομένων και εξιτήρια από νοσοκομεία κτλ.

9.5 ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

570 ασθενείς με ΧΝΝ, κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στη μελέτη σύμφωνα με τα ειδικά για τη μελέτη κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, προγραμματίζεται να εισαχθούν στην παρούσα κλινική μελέτη.

Αναμένεται να συμμετάσχουν στην παρούσα μη-παρεμβατική προοπτική μελέτη παρατήρησης περίπου 5-10 κέντρα από όλη την Ελλάδα

9.6 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο Ερευνητής ή κατάλληλος καταρτισμένος εξουσιοδοτημένος εκπρόσωπός του θα είναι υπεύθυνος για την καταχώρηση των δεδομένων της μελέτης στο eCRF το οποίο παρέχεται από το Χορηγό. Η διασφάλιση της ακρίβειας των καταχωρηθέντων στο eCRF δεδομένων αποτελεί ευθύνη του Ερευνητή.

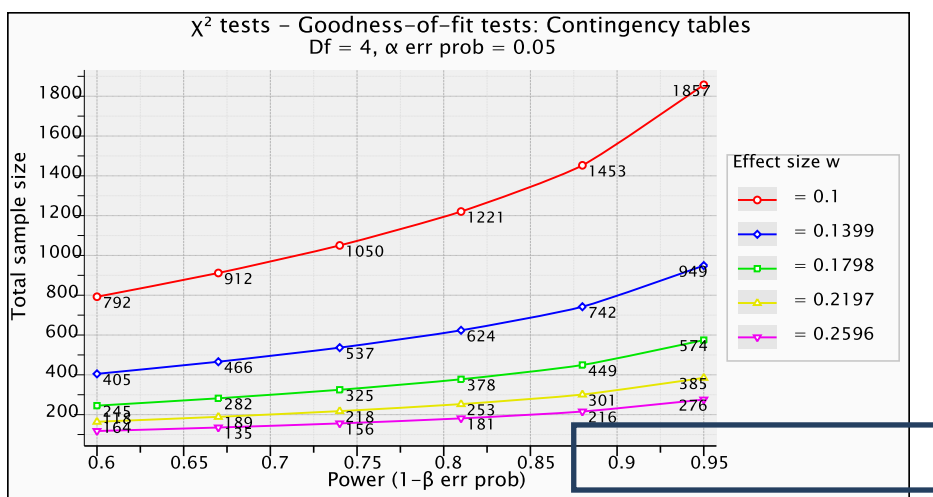
Τα δεδομένα θα εισάγονται σε επικυρωμένη βάση δεδομένων. Το τμήμα Διαχείρισης Δεδομένων θα είναι υπεύθυνο για την επεξεργασία των δεδομένων, σύμφωνα τις διαδικασίες του χορηγού. Το κλείδωμα της βάσης δεδομένων θα πραγματοποιηθεί μόλις ολοκληρωθούν οι διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας μετά τη λήξη της μελέτης.

9.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

9.7.1 Προσδιορισμός του Δείγματος της Μελέτης

Ο προσδιορισμός του δείγματος τη μελέτης βασίζεται στην κατανομή χ^2 και στον έλεγχο καλής προσαρμογής. Θα πραγματοποιηθεί απόπειρα προσαρμογής του στατιστικού μοντέλου στα δεδομένα παρατήρησης προκειμένου να διαπιστωθεί ότι αντικατοπτρίζουν πραγματικά τα δεδομένα, δηλ. πόσο κοντά στις αναμενόμενες από το μοντέλο προσαρμογής τιμές βρίσκονται οι τιμές της παρατήρησης. Η δοκιμασία εφαρμόζεται καθώς η μεταβλητή που μας ενδιαφέρει είναι κατηγορική από έναν μοναδικό πληθυσμό. Για το

σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό εργαλείο G*Power με τις ακόλουθες παραμέτρους: 4 βαθμοί ελευθερίας, σφάλμα Τύπου Ι (επίπεδο άλφα) ίσο με 0,05, επίπεδο στατιστικής ισχύος 95% και μέγεθος επίδρασης μεταξύ μικρού κ μεσαίου. Για τον ακριβή προσδιορισμό του μεγέθους επίδρασης χρησιμοποιήθηκαν τα ποσοστά των επιπέδων υπερευαισθησίας τα οποία περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία. Το μέγεθος δείγματος εξαρτάται από την εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης και, γενικά, όσο μεγαλύτερο είναι το δείγμα τόσο καλύτερα ποσοτικοποιείται η διαφορά ανάμεσα στις κατηγορίες. Το ακόλουθο γράφημα απεικονίζει το συνολικό δείγμα της μελέτης έναντι της στατιστικής ισχύος της ανάλυσης για τα διαφορετικά επίπεδα μεγέθους επίδρασης. Βάσει των προαναφερθέντων τιμών, το δείγμα καθορίστηκε στους 570 ασθενείς καλύπτοντας τις περιπτώσεις μικρού μεγέθους επίδρασης (0.14) και σχετικά χαμηλής ισχύος (80%) και μεσαίου μεγέθους επίδρασης (0.18) και υψηλής ισχύος (90%) όπως φαίνεται στο μπλε περίγραμμα του παρακάτω σχήματος.



9.7.2 Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα λοιπά χαρακτηριστικά των ασθενών θα παρουσιαστούν με περιγραφικό τρόπο. Η σύνοψη των συνεχών μεταβλητών θα περιλαμβάνει μετρήσεις κεντρικής τάσης (μέσοι, διάμεσοι) και διασποράς (τυπική απόκλιση, εύρος). Η σύνοψη των κατηγορικών και των τακτικών μεταβλητών θα περιλαμβάνουν αριθμούς, αναλογίες και ποσοστά με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Η κύρια ανάλυση για την ασφάλεια θα εξετάζει τη συχνότητα και το ποσοστό των ασθενών που παρατήρησαν ΣΑΣ και ΑΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία Ε/Φ σακχαρώχου σιδήρου. Τα ΑΣ θα κωδικοποιούνται με χρήση του MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες) και θα πινακοποιούνται σύμφωνα με τη σοβαρότητα, την τάξη συστηματικού οργάνου και τον προτιμώμενο ορισμό. Τα ποσοστά ΑΣ θα υπολογίζονται για όλους τους ασθενείς της μελέτης συνδυαστικά καθώς επίσης και για τις υποομάδες ασθενών ιδιαίτερης σημασίας. Η σχέση μεταξύ των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, των ΑΣ και των κλινικών χαρακτηριστικών και του ιατρικού ιστορικού των ασθενών θα αξιολογούνται στατιστικά

μέσω ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης. Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS (SPSS 20.0, Chicago, IL, USA).

9.8 ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Σύμφωνα με τις κανονιστικές απαιτήσεις, ο Χορηγός, κάποιο τρίτο μέρος για λογαριασμό του χορηγού, οι ρυθμιστικές υπηρεσίες, ή τα Ελεγκτικά Συμβούλια/Επιτροπές Δεοντολογίας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν ελέγχους/επιθεωρήσεις για τη διασφάλιση της ποιότητας οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης ή μετά τη λήξη της. Ο Ερευνητής οφείλει να παρέχει πρόσβαση στους ελεγκτές/επιθεωρητές σε όλα τα σχετικά με τη μελέτη έγγραφα, συμπεριλαμβανομένων των πηγών εγγράφων, και να διαθέσει μέρος του χρόνου του/της και του χρόνου του προσωπικού του/της της μελέτης για συζήτηση με τους ελεγκτές/επιθεωρητές των ευρημάτων και των ζητημάτων που πιθανόν να προκύψουν. Ελέγχοι μπορεί να πραγματοποιηθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της μελέτης προκειμένου να διασφαλισθεί η εγκυρότητα και ακεραιότητα των δεδομένων της μελέτης

9.9 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

Δεν εφαρμόζεται.

9.10 ΑΛΛΕΣ ΠΤΥΧΕΣ

9.10.1 Ζητήματα δεοντολογίας

Η μελέτη θα διενεργηθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ICH-GCP για τις κλινικές μελέτες, τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τους τοπικούς κανόνες και κανονισμούς που διέπουν τη διεξαγωγή κλινικής έρευνας αυτού του τύπου. Σύμφωνα με τις τοπικές κανονιστικές απαιτήσεις, η παρούσα μη-πρεμβατική μελέτη θα υποβληθεί προς έγκριση στην Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου/Ιδρύματος των συμμετεχόντων ερευνητικών κέντρων.

9.10.2 Ταυτοποίηση των Ασθενών και Απόρρητο

Σε κάθε ασθενή θα αντιστοιχισθεί ένας μοναδικός αριθμός ασθενούς κατά την ένταξη στη μελέτη, αμέσως μετά τη λήψη της Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης (ICF). Ο αριθμός αυτός θα ταυτοποιεί τον ασθενή στη μελέτη καθώς και στη βάση δεδομένων της κλινικής μελέτης.

Τα δεδομένα του ασθενούς που θα συλλεχθούν στη μελέτη θα αποθηκεύονται υπό τον αριθμό αυτό. Μόνο ο Ερευνητής θα μπορεί να συνδέσει τα δεδομένα του ασθενή από τη μελέτη με τον ασθενή μέσω ενός καταλόγου ταυτοποίησης ο οποίος θα τηρείται στο κέντρο. Τα πρωτότυπα ιατρικά δεδομένα του ασθενή τα οποία πρόκειται να ανασκοπηθούν στο κέντρο κατά τη διάρκεια της επαλήθευσης πηγών δεδομένων από τον επιτηρητή, τον ελεγκτή και τον επιθεωρητή της Υγειονομικής Αρχής θα παραμένουν αυστηρώς εμπιστευτικά.

Κατά τη διάρκεια της συλλογής, διαβίβασης, επεξεργασίας και αποθήκευσης των δεδομένων των ασθενών θα τηρούνται όλοι οι κανόνες προστασίας των δεδομένων και του απορρήτου. Οι ασθενείς θα ενημερωθούν σχετικά και θα τους ζητηθεί να παρέχουν τη συγκατάθεσή τους για τις διαδικασίες διαχείρισης των δεδομένων σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

10. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Η μελέτη θα διενεργηθεί σε συμφωνία με την τρέχουσα έκδοση της Διακήρυξης του Ελσίνκι 2008: Έκτη Αναθεώρηση, 59^η Συνεδρίαση, Σεούλ (3), τη 2^η Αναθεώρηση της Ορθής Φαρμακοεπιδημιολογικής Πρακτικής (GPP): Απρίλιος 2007 και οποιοδήποτε τοπικό σχετικό και ισχύοντα κανονισμό (5). Ιδιαίτερη προσοχή θα δοθεί στην προστασία προσωπικών δεδομένων. Η διαχείριση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης: Οδηγία 95/46/ΕΚ (6), Οδηγία 2002/58/ΕΚ, Οδηγία 2006/24/ΕΚ (7). Οι ασθενείς που θα ενταχθούν στη μελέτη δεν θα υποβληθούν σε πειραματικές εξετάσεις, ως εκ τούτου η παρούσα μελέτη δεν αλλάζει τον κίνδυνο που διατρέχουν ή την ωφέλεια των υποκειμένων των οποίων τα δεδομένα θα συλλεχθούν. Επομένως, η ένταξη του ασθενούς στη μελέτη δεν τον εκθέτει σε οποιοδήποτε πιθανό επιπρόσθετο κίνδυνο.

11. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ/ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

11.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

11.1.1 Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΣ)

Ως ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ) ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική έρευνα στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν και η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή. Ένα Ανεπιθύμητο Συμβάν μπορεί, ως εκ τούτου, να είναι κάθε δυσάρεστο και ακούσιο σημείο (συμπεριλαμβανομένου κάποιου παθολογικού εργαστηριακού ευρήματος), σύμπτωμα ή νόσος που συσχετίζεται χρονικά με τη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φαρμακευτικό προϊόν

Εκτός από τα ΑΣ, είναι αναγκαίο να αναφερθούν περιστατικά έκθεσης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή γαλουχίας, παράπονα που αφορούν στο προϊόν, σφάλματα της φαρμακευτικής αγωγής, υπερβολική δόση, κακή χρήση, κατάχρηση, επαγγελματική έκθεση και μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω του προϊόντος καθώς και η ταυτοποίηση πιθανού ψευδεπίγραφου προϊόντος.

Ανεπιθύμητα συμβάντα δεν αποτελούν τα ακόλουθα:

- Ιατρικές διαδικασίες όπως χειρουργική επέμβαση, ενδοσκόπηση, εξαγωγή δοντιού. Ωστόσο, το συμβάν που οδήγησε στην επέμβαση θεωρείται ΑΣ.
- Καταστάσεις κατά τις οποίες δεν προέκυψε ανεπιθύμητη αλληλαγή, όπως νοσηλεία για αισθητική ιατρική ή για κοινωνικούς λόγους.

Παθολογικές καταστάσεις οι οποίες είναι παρούσες στις αρχικές επισκέψεις της μελέτης και δεν επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια αυτής ορίζονται ως αρχική κατάσταση και δεν θεωρούνται Ανεπιθύμητα Συμβάντα. Εξέλιξη υποκείμενης νόσου δεν αποτελεί καθεαυτό Ανεπιθύμητο Συμβάν, εκτός εάν θεωρείται ότι παρουσιάζει αιτιολογική συσχέτιση με τη χορήγηση του προϊόντος.

11.1.2 Σοβαρότητα των Ανεπιθύμητων Συμβάντων

Η σοβαρότητα των κλινικών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων θα ταξινομείται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Ring και Messmer (1977). Οι βαθμοί σοβαρότητας ορίζονται ως εξής:

- Βαθμός I: δερματικά συμπτώματα και / ή ήπιος πυρετός
- Βαθμός II: μετρήσιμα αλλά όχι απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα, καρδιαγγειακές αντιδράσεις (ταχυκαρδία, υπόταση), γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία) και αναπνευστικές διαταραχές
- Βαθμός III: συμπτώματα όπως σοκ, απειλητικοί για τη ζωή σπασμοί των λείων μυών (των βρόγχων και της μήτρας)
- Βαθμός IV: καρδιακή και/ή αναπνευστική ανακοπή

11.1.3 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ)

Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν ορίζεται κάθε ΑΣ το οποίο επιφέρει το θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση υφιστάμενης νοσηλείας, οδηγεί σε μόνιμη ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, αφορά σε συγγενή ανωμαλία /διαμαρτία διαπλάσεως.

Θα πρέπει να ασκείται ιατρική κρίση όταν αποφασίζεται εάν κάποια παθολογικά συμβάντα θα πρέπει να θεωρούνται σημαντικά από ιατρικής άποψης και ως εκ τούτου σοβαρά. Τα συμβάντα αυτά μπορεί να μην επιφέρουν το θάνατο άμεσα, ή να θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή να απαιτούν νοσηλεία, ωστόσο μπορεί να θεωρούνται ΣΑΣ όταν, βάσει κατάλληλης ιατρικής κρίσης, θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς και ενδεχομένως χρήζουν ιατρικής ή χειρουργικής παρέμβασης προκειμένου να αποφευχθεί κάποια από τις άλλες εκβάσεις που αναφέρονται ανωτέρω.

Οι ακόλουθοι λόγοι νοσηλείας εξαιρούνται της διαδικασίας αναφοράς:

- Νοσηλείες για σκοπούς αισθητικής επιλεκτικής χειρουργικής επέμβασης ή για λόγους κοινωνικούς και/ή ευκολίας.
- Νοσηλεία για προγραμματισμένη τυπική παρακολούθηση (προγραμματισμένη προ της έναρξης χορήγησης του προϊόντος) προϋπάρχουσας ασθένειας ή παθολογικής κατάστασης η οποία δεν επιδεινώθηκε, π.χ. νοσηλεία για στεφανιαία αγγειογραφία σε ασθενή με σταθερή στηθάγχη.
- Νοσηλείες για επιλεκτική θεραπεία προϋπάρχουσας ασθένειας (η οποία είναι παρούσα κατά την ένταξη) ή παθολογικής κατάστασης η οποία δεν επιδεινώθηκε, π.χ. επιλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου για αρθρίτιδα (προγραμματισμένη προ της έναρξης χορήγησης του προϊόντος).
- Επιλεκτικές νοσηλείες για τη χορήγηση, ή την απλοποίηση της αγωγής της μελέτης ή των διαδικασιών της μελέτης (π.χ. ολονύκτια διαμονή προκειμένου να διευκολυνθεί η χημειοθεραπεία και η σχετική θεραπεία ενυδάτωσης).

Ωστόσο, όλα τα συμβάντα τα οποία οδηγούν σε μη προγραμματισμένες νοσηλείες ή παρατάσεις επιλεκτικής νοσηλείας (π.χ. ανεπιθύμητες επιδράσεις της χορηγούμενης αγωγής) θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να αναφέρονται ως ΣΑΣ. Στην περίπτωση θανάτου, το αίτιο του θανάτου θεωρείται ΑΣ, και ο θάνατος θεωρείται έκβασή του.

11.1.4 Συσχέτιση με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος

Κάθε ΑΣ θα πρέπει να αξιολογηθεί από τον Ερευνητή σχετικά με το εάν υπάρχει λογική πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης (reasonable possibility of relatedness) με το φαρμακευτικό προϊόν ή όχι, και να αναφερθεί ως σχετιζόμενο ή μη.

Μη σχετιζόμενο με το φαρμακευτικό προϊόν: οποιοδήποτε ΑΣ (σοβαρό ή μη) το οποίο δεν φαίνεται να έχει εύλογη συσχέτιση με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ΑΣ δεν δύναται να αποδοθεί στο φαρμακευτικό προϊόν (από φαρμακολογικής ή κλινικής άποψης). Είναι απαραίτητο να υπάρχει διαθέσιμη εύλογη εναλλακτική εξήγηση.

Σχετιζόμενο με το φαρμακευτικό προϊόν: οποιοδήποτε ΑΣ (σοβαρό ή μη) το οποίο φαίνεται να έχει εύλογη συσχέτιση με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος (δηλ. δεν αποκλείεται συσχέτιση). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσδιορισμό ενός συμβάντος ως σχετιζόμενου περιλαμβάνουν (μεταξύ άλλων) τα ακόλουθα:

- Υπάρχει χρονική συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση του συμβάντος και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος
- Το συμβάν υποχώρησε (μειώθηκε) ή εξαφανίστηκε όταν μειώθηκε η δόση, διακόπηκε ή σταμάτησε η αγωγή με το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το συμβάν εμφανίστηκε εκ νέου με την επανέναρχη της θεραπείας.
- Άλλοι παράγοντες όπως η κλινική κατάσταση ή άλλες θεραπείες δεν θεωρείται πιθανό να έχουν προκαλέσει το συμβάν.

11.1.5 Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (ADR)

Ως ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (ADR) ορίζεται οποιαδήποτε επιβλαβής και ακούσια απόκριση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν. Αυτό περιλαμβάνει ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες προκύπτουν από:

- Τη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος εντός των όρων της άδειας κυκλοφορίας του.
- Τη χρήση εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένης της υπερδοσολογίας, της κακής χρήσης, της κατάχρησης και των σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής.
- Την επαγγελματική έκθεση.

Ο ορισμός της ανεπιθύμητης αντίδρασης υπονοεί τουλάχιστον την εύλογη πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στο ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν και το ανεπιθύμητο συμβάν.

11.2 ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, ανεξαρτήτως σοβαρότητας και αιτιολογικής συσχέτισης, τα οποία παρατηρούνται κατά το χρονικό διάστημα από τη λήψη του σκευάσματος Ε/Φ σακχαρούχου σιδήρου μέχρι και ένα μήνα μετά τη χορήγηση του προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου, θα πρέπει να συλλέγονται και να καταγράφονται από τους Ερευνητές.

Οι Ερευνητές θα συλλέγουν όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε κάθε ανεπιθύμητο συμβάν. Αυτό περιλαμβάνει μεταξύ άλλων και πληροφορίες σχετικά με την ταυτότητα του ασθενούς (ανώνυμα), λεπτομέρειες για το ύποπτο φάρμακο (π.χ. δόση, ημερομηνία χορήγησης), λεπτομέρειες σχετικά με το συμβάν (π.χ. ημερομηνία εμφάνισης, σοβαρότητα, έκβαση), προϋπάρχουσες ή παλαιότερες ασθένειες, συγχρηγούμενα φάρμακα, ημερομηνία κατά την οποία ο Ερευνητής έλαβε γνώση του συμβάντος. Επιπλέον, για κάθε περιστατικό απαραίτητη είναι η αξιολόγηση της σοβαρότητας και της αιτιολογικής συσχέτισης του συμβάντος από τον Ερευνητή.

Όλα τα περιστατικά που αφορούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα θα πρέπει να καταγράφονται από τον Ερευνητή στο έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος (Παράρτημα 3) και να διαβιβάζονται στη Medwork μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή τηλεομοιοτυπίας, εντός μίας ημερολογιακής μέρας (24 ωρών) από την πρώτη γνωστοποίηση του συμβάντος στον Ερευνητή, χρησιμοποιώντας τις παρακάτω πληροφορίες επικοινωνίας:

ΦΑΞ : +30 210 99 69 578

E-mail: pharmacovigilance@medwork.gr

Τηλέφωνο: +30 210 99 60 971

Τα περιστατικά που αφορούν μη σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα θα πρέπει να καταγράφονται από τον Ερευνητή στο έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος (Παράρτημα 3) και να διαβιβάζονται στη Medwork (ως άνω) εντός 5 ημερολογιακών ημερών από τη πρώτη γνωστοποίηση του συμβάντος στον Ερευνητή.

Η Medwork θα επιβεβαιώσει τη λήψη κάθε αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος και θα παρέχει έναν αριθμό αναφοράς περιστατικού στον Ερευνητή και την εταιρεία Phaze εντός 1 εργάσιμης ημέρας. Στην περίπτωση κατά την οποία δεν υπάρχει επιβεβαίωση παραλαβής από τη Medwork, ο Ερευνητής θα πρέπει εντός 1 εργάσιμης ημέρας να επικοινωνήσει με τη Medwork είτε τηλεφωνικά είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου προκειμένου να βεβαιωθεί ότι η αναφορά του ανεπιθύμητου συμβάντος έχει ληφθεί με ασφάλεια.

Μετά τη γνωστοποίηση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος από τον Ερευνητή, η Medwork θα ερευνήσει την πιθανότητα ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του συμβάντος και του φαρμακευτικού προϊόντος λαμβάνοντας υπόψη τη σχετική αξιολόγηση του Ερευνητή. Στη περίπτωση όπου υπάρχει λογική πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης με το φαρμακευτικό προϊόν (ανεπιθύμητη ενέργεια/ σχετιζόμενο ανεπιθύμητο συμβάν), ένα έντυπο CIOMS θα συμπληρώνεται από τη Medwork. Ανάλογα με την επωνυμία του προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου που χρησιμοποιήθηκε, η Medwork θα διαβιβάσει το έντυπο CIOMS στον αντίστοιχο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που περιγράφεται στο Παράρτημα 6. Στη περίπτωση όπου δεν υπάρχει λογική πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης με το φαρμακευτικό προϊόν (μη σχετιζόμενο ανεπιθύμητο συμβάν), η Medwork θα διαβιβάσει το έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος στον αντίστοιχο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που περιγράφεται στο Παράρτημα 6.

Στην περίπτωση κατά την οποία ένα περιστατικό αφορά στη χορήγηση προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου το οποίο δεν αποτελεί ιδιοκτησία της κοινοπραξίας των ΜΑΗ, η αναφορά του περιστατικού μπορεί να γίνεται είτε απευθείας στον αντίστοιχο ΜΑΗ είτε μέσω κίτρινης κάρτας στον ΕΟΦ.

11.3 ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Οποιοδήποτε περιστατικό εγκυμοσύνης προκύψει κατά τη διάρκεια χορήγησης του προϊόντος σακχαρούχου σιδήρου θα πρέπει να καταγράφεται. Τα περιστατικά εγκυμοσύνης θα πρέπει να καταγράφονται από τον Ερευνητή στο έντυπο αναφοράς εγκυμοσύνης

(Παράρτημα 4) και να διαβιβάζονται στη Medwork εντός μίας ημερολογιακής μέρας (24 ωρών) από τη στιγμή της πρώτης γνωστοποίησης του συμβάντος στον Ερευνητή.

Η Medwork θα επιβεβαιώσει τη λήψη κάθε αναφοράς εγκυμοσύνης κατά τον τρόπο που περιγράφεται ανωτέρω για τη λήψη αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων. Εν συνεχεία, η Medwork θα διαβιβάσει το έντυπο CIOMS στον αντίστοιχο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που περιγράφεται στο Παράρτημα 6.

11.4 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ (FOLLOW UP)

Ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία εξακολουθούν να υφίστανται μετά τη λήξη της μελέτης για κάποιο συγκεκριμένο ασθενή, θα πρέπει να παρακολουθούνται από τον ερευνητή μέχρι την αποδρομή ή την σταθεροποίησή τους. Κάθε περιστατικό εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον μέχρι την ολοκλήρωσή της.

Στην περίπτωση κατά την οποία απαιτούνται επιπλέον πληροφορίες για κάποιο συμβάν, η Medwork θα πληροφορήσει τον υπεύθυνο Επιτηρητή ο οποίος στη συνέχεια θα επικοινωνήσει με τον Ερευνητή που υποβάλλει την αναφορά. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η Medwork μπορεί να επικοινωνεί απευθείας με τον Ερευνητή που υποβάλλει την αναφορά προκειμένου να λάβει διευκρινίσεις σχετικά με κάποιο συμβάν.

Οι πληροφορίες παρακολούθησης (follow up information) θα πρέπει να υποβάλλονται στη Medwork από τον Ερευνητή κατά τον ίδιο τρόπο και στα ίδια χρονικά πλαίσια που περιγράφονται ανωτέρω και στο παράρτημα 6 για τις αρχικές αναφορές.

11.5 ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ

Ιατρική αξιολόγηση και ηλεκτρονική υποβολή (E2B) των περιστατικών στις αρχές θα πραγματοποιείται από τον αντίστοιχο ΜΑΗ. Μετά την υποβολή του περιστατικού, ο ΜΑΗ θα παρέχει στη Medwork αποδεικτικό της ηλεκτρονικής κατάθεσης του περιστατικού (π.χ.έντυπο CIOMS, αρχείο XML, αρχείο RTF).

12. ΣΧΕΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η σύνοψη της ολοκληρωμένης μελέτης θα συμπεριληφθεί σε μια τελική έκθεση η οποία θα παρουσιάζει επακριβώς και με πληρότητα τους σκοπούς, τις μεθόδους, τα αποτελέσματα, τους περιορισμούς της μελέτης καθώς και την ερμηνεία των ευρημάτων.

Οι δημοσιεύσεις θα περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του(των) τελικού(ών) σημείου(ων) της μελέτης τα οποία θα συμπεριλαμβάνουν δεδομένα από όλους τους διαθέσιμους ασθενείς και ερευνητικά κέντρα.

Η ταξινόμηση των ονομάτων των συγγραφέων για τη δημοσίευση θα πραγματοποιηθεί κατά φθίνουσα σειρά του αριθμού των ασθενών που συμπεριέλαβε στη μελέτη κάθε ερευνητικό κέντρο. Στην περίπτωση κατά την οποία δύο ή περισσότερα κέντρα συμπεριέλαβαν τον ίδιο αριθμό ασθενών, τα ονόματα των συγγραφέων θα ταξινομηθούν με αλφαβητική σειρά ως προς το επώνυμο τους.

Η πρώτη δημοσίευση θα περιλαμβάνει δεδομένα από όλα τα συμμετέχοντα ερευνητικά κέντρα για την τελική ανάλυση. Κάθε Ερευνητής θα ενημερώσει το Χορηγό εκ των προτέρων σχετικά με την πρόθεσή του να δημοσιεύσει ή να παρουσιάσει δεδομένα της μελέτης. Οποιαδήποτε παρουσίαση ή δημοσίευση του συνόλου ή μέρους των αποτελεσμάτων (περιλήψεις σε περιοδικά ή εφημερίδες, προφορικές παρουσιάσεις, κλπ) από τους Ερευνητές ή τους εκπροσώπους τους θα απαιτεί προηγούμενη υποβολή τους προς ανασκόπηση από το Χορηγό.

Ο Ερευνητής δεν θα εμποδίσει ή απαγορεύσει τυχόν δημοσιεύσεις, αλλά διατηρεί το δικαίωμα να καθυστερήσει μια δημοσίευση προκειμένου να προστατέψει τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας.

13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

13.1 ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Section III: Treatment of renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:ii16-31.
2. Fishbane S. Iron management in nondialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:736-43.
3. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2008;13:393-404.
4. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:57-61.
5. Hörl WH. Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:35-38.
6. World Health Organization. WHO Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia WHO/NHD/01.3. 2001. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf.
7. European Best Practice Guidelines. Section II: Targets for anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:ii6-15.
8. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. 3.2.Using iron agents. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:S58-70.
9. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int*. 2012;82:952-60.
10. Auerbach M. Clinical experience with intravenous iron. *Transfus Altern Transfus Med*. 2007;9:26-30.
11. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysisdependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1599-607.
12. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int*. 2008;28:149-54.
13. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1599-605.
14. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:699-710.

15. Macdougall IC. Evolution of iv iron compounds over the last century. J Ren Care. 2009;35:8-13.
16. Nissim JA, Robson JM. Intravenous treatment of anemia with an iron-sucrose preparation. Lancet. 1949; 253:326-7.
17. EMA Assessment report 13 September 2013 for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products.
18. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(3):707-23.
19. Bailie GR, Verhoef JJ. Differences in the reporting rates of serious allergic adverse events from intravenous iron by country and population. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 ;10(2):101-8.
20. Bailie GR, Hörl WH, Verhoef JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. Arzneimittelforschung. 2011;61(5):267-75.
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;1:466

13.2 ΜΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Καμία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΥΤΟΝΟΜΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Δεν εφαρμόζεται

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΩΝ
ΚΕΝΤΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ (ENCERP)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΕΝΤΥΠΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΟΥ ΣΥΜΒΑΝΤΟΣ

MED WORK Pharmaceutical Research & Consulting		Adverse Event Report for IRON/PASS/GR-001					
Report Source	Non-interventional Post Authorization Safety Study (PASS) to evaluate hypersensitivity reactions associated with administration of intravenous iron sucrose in Chronic Kidney Disease patients under dialysis or not (IRON/PASS/GR-001)						
	Site: _____						
	Date the Investigator became aware of the event (dd/mm/yyyy): _____						
Patient/Subject Information							
Initials		Number		Gender		Date of Birth	
				☐ Male ☐ Female			
Pharmaceutical Product(s) (exclude those used to treat AE)							
Brand name/ Active substance	Dose/Unit/ Frequency	Batch/ Lot N°	Route of Administration	Indication	Dates		Reasonable possibility of relatedness to AE
					From	To	
							☐ Yes ☐ No
							☐ Yes ☐ No
							☐ Yes ☐ No
Adverse Event							
Onset date (dd/mm/yyyy):				End date (dd/mm/yyyy):			
Is the adverse event serious?				☐ No ☐ Yes (Tick below the criteria that apply)			
☐ Death		☐ Hospitalisation/Prolonged hospitalisation		☐ Congenital anomaly/birth defect			
☐ Life threatening		☐ Disability/incapacity		☐ Medically Significant			
Adverse Event Description							
Outcome of the AE							
☐ Resolved without sequelae ☐ Resolved with sequelae ☐ Improvement ☐ Deterioration		☐ Not resolved ☐ Unknown ☐ Fatal		If fatal, complete below: Date of death (dd/mm/yyyy): _____ Autopsy performed ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown If yes, provide the autopsy outcome: _____			

		Adverse Event Report for IRON/PASS/GR-001			
Action taken with study drug (tick ONE)					
☐ None ☐ Dose reduced ☐ Discontinued ☐ Dose temporarily reduced ☐ Discontinued temporarily					
Did the adverse event abate after drug discontinuation?		☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ NA			
Did the adverse event reappear after drug re-introduction?		☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ NA			
Severity of clinical anaphylactoid reactions (if applicable)					
<u>Anaphylactoid reaction</u>		Grade (as per the Ring and Messmer classification)			
		☐ Grade I ☐ Grade II ☐ Grade III ☐ Grade IV			
		☐ Grade I ☐ Grade II ☐ Grade III ☐ Grade IV			
		☐ Grade I ☐ Grade II ☐ Grade III ☐ Grade IV			
Was medication required for treating the adverse event? ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown					
Product/Active substance	Dose/Unit/ Frequency	Route of Administration	Indication	Dates	
				From	To
Relevant Medical History					
Additional Information / Comments					
Reporter's Details					
Name: _____		Specialty: _____			
Tel.: _____		Address: _____			
E-mail: _____		Fax: _____			
Report completed by	Name:	Signature:	Date:		

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4. ΕΝΤΥΠΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

MEDWORK Pharmaceutical Research & Consulting		Pregnancy Report for IRON/PASS/GR-001					
Report Source	Non-interventional Post Authorization Safety Study (PASS) to evaluate hypersensitivity reactions associated with administration of intravenous iron sucrose in Chronic Kidney Disease patients under dialysis or not (IRON/PASS/GR-001)						
	Site: _____ Date the Investigator became aware of the event (dd/mm/yyyy): _____						
Person exposed to the pharmaceutical product (In case of adverse event, please complete an adverse event report)							
☐ Mother	Initials	Number		Date of Birth			
☐ Father							
Date of last menses:		Conception date:		Expected date of delivery:			
Pharmaceutical Product(s) (exclude those used to treat AE)							
Brand name/ Active substance	Dose/Unit/ Frequency	Batch/ Lot N°	Route of Administration	Indication	Dates		Reasonable possibility of relatedness to the outcome of the pregnancy
					From	To	
							☐ NA ☐ No ☐ Yes
							☐ NA ☐ No ☐ Yes
							☐ NA ☐ No ☐ Yes
							☐ NA ☐ No ☐ Yes
Pregnancy Status (as applicable)							
Ongoing Pregnancy (if applicable)							
Current week of gestation: _____				Number of embryos/fetuses: _____			
Pregnancy Outcome (if applicable)							
☐ Normal delivery	☐ Spontaneous abortion		☐ Ectopic pregnancy				
☐ Caesarean section	☐ Missed abortion		☐ Unknown				
☐ Premature delivery	☐ Elective abortion		☐ Other: _____				
☐ Therapeutic abortion	☐ Fetal death/stillbirth						
Gestation week: _____				Date (dd/mm/yyyy): _____			
Reason for therapeutic abortion (if applicable)							
☐ Concern about the mother's health		☐ Concern about potential foetal anomaly			☐ Unknown		

		Pregnancy Report for IRON/PASS/GR-001	
Pregnancy Description			
Gynecological/Obstetric History			
General Medical History			
		History of: Smoking ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown Alcohol abuse ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown Drug abuse ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown	
Neonate Information			
Number of infants/foetuses: _____ (In case of multiple infants/foetuses, please complete a separate form per infant/foetus.)			
Date of birth (dd/mm/yyyy): _____ ☐ Male ☐ Female ☐ Unknown	Weight (kg): _____ Length (cm): _____ Head circumference (cm): _____	APGAR score _____ 1 min _____ 5 min _____ 10 min	
Normal newborn ☐ Unknown ☐ Yes ☐ No (specify): _____			
Is this report associated with an adverse event?		☐ No ☐ Yes	
Reporter's Details			
Name: _____		Specialty: _____	
Tel.: _____		Address: _____	
E-mail: _____		Fax: _____	
Report completed by	Name: _____	Signature: _____	Date: _____

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6. ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Τύπος αναφοράς	Ημέρες αναφοράς από Ερευνητή προς Medwork	Έντυπο αναφοράς
Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα	1 ημερολογιακή ημέρα (24h)	Έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος
Περιστατικά που αφορούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας	1 ημερολογιακή ημέρα (24h)	Έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος
Περιστατικά εγκυμοσύνης	1 ημερολογιακή ημέρα (24h)	Έντυπο αναφοράς εγκυμοσύνης
Μη σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα	5 ημερολογιακές ημέρες	Έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος

Τύπος αναφοράς	Ημέρες αναφοράς από Medwork προς ΜΑΗ	Έντυπο αναφοράς
Μη σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα	3 ημερολογιακές ημέρες	Έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	5 ημερολογιακές ημέρες	CIOMS
Περιστατικά εγκυμοσύνης	5 ημερολογιακές ημέρες	CIOMS
Μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	10 ημερολογιακές ημέρες	CIOMS