

ПРЕВОДНИ СТАТИИ TRANSLATED ARTICLES

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (ЕАНР)

The original source of this article is: Knoeff J, et al. Medication practice in hospitals: are nanosimilars evaluated and substituted correctly?

Published by group.bmj.com.

Eur J Hosp Pharm 2018;25:79–84.

doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001059

МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА В БОЛНИЦИТЕ: НАНОПОДОБНИТЕ ПРАВИЛНО ЛИ СА ОЦЕНЕНИ И ЗАМЕСТЕНИ?

Джозефин Кноев^{1,2}, Бийт Флюман¹, Стефан Мюлебах^{1,3}

¹Вифор фарма ООД, Глатбруг, Швейцария

²Факултет на науките, Амстердамски свободен университет, Амстердам, Нидерландия

³Катедра по фармацевтични науки, Университет на Базел, Базел, Швейцария

MEDICATION PRACTICE IN HOSPITALS: ARE NANOSIMILARS EVALUATED AND SUBSTITUTED CORRECTLY?

Josefen Knoeff^{1,2}, Beat Flühmann¹, Stefan Mühlebach^{1,3}

¹Vifor Pharma Ltd., Glatbrugg, Switzerland

²Faculty of Sciences, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Noord-Holland, The Netherlands

³Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Basel, Switzerland

РЕЗЮМЕ

Въведение: Това проучване изследва избора на лекарството и поведението на болничните фармацевти за интравенозни желязосъдържащи продукти, включително желязна захароза и нейни подобни, със специален акцент върху заместването и взаимозаменяемостта във Франция и Испания. Желязо-въглексидратните комплексни лекарства представляват различни налични интравенозни желязосъдържащи лекарства и са част от класа на небιологичните комплексни лекарства (НБКЛ), разширяващ се клас лекарства до 30 търговски марки, налични в интравенозната фармакотерапия и над 50 в клиничното развитие. Последващи версии на желязната захароза се появиха на някои пазари като Франция и Испания, които бяха одобрени. Въпреки това са наблюдавани разлики в клиничната ефикасност и безопасност на аналозите на желязната захароза в сравнение с референтното оригинално лекарство Venofer, поставяйки под въпрос тяхната еквивалентност, оценена за разрешение и съответно тяхната заместимост и взаимозаменяемост.

Метод: 70 френски и 70 испански болнични фармацевти бяха анкетирани чрез онлайн въпросник за техния формулярен избор и поведение на интравенозните лекарства за желязо.

Резултати: Има малко информация за характеристиките на този клас лекарства и съобщени разлики в безопасността и ефикасността между желязната захароза и подобни на желязната захароза. В приблизително 85% от случаите интравенозното желязо се избира според болничния формуляр. В 30% (Франция) и 34% (Испания) случаите се отпуска подобна на желязо захароза, тъй като формулярът изисква отпускане на алтернативно лекарство с по-ниска цена, когато е налично. В 26% (Франция) и 52% (Испания) случаите лекарят не е информиран за подобна промяна на лекарството, използвайки подобен продукт.

Заклучения: Оценката на подобни на НБКЛ за заместване и обмен от болнични фармацевти рядко се основава на научни и клинични критерии, а по-скоро само на аспекти на разходите, което не гарантира безопасна, ефикасна и рентабилна употреба на такива лекарства.

ABSTRACT

Introduction: This study investigates the drug selection and dispensing behaviour of hospital pharmacists of intravenous iron products including iron sucrose and iron sucrose similar, with special emphasis on substitution and interchangeability in France and Spain. Iron-carbohydrate complex drugs represent different available intravenous iron drugs and are part of the non-biological complex drug (NBCD) class, an expanding drug class with up to 30 brands available in intravenous pharmacotherapy and over 50 in clinical development. Follow-on versions of iron sucrose have appeared in some markets such as France and Spain, which were authorised by the generic approval pathway. However, differences in clinical efficacy and safety of iron sucrose similars compared with the reference originator drug Venofer have been observed, putting a question mark on their equivalence as assessed for authorisation and consequently their substitutability and interchangeability.

Method: 70 French and 70 Spanish hospital pharmacists were surveyed via an online questionnaire on their formulary selection and dispensing behaviour of intravenous iron medicines.

Results: There is little awareness about the characteristics of this class of drugs and the reported differences in safety and efficacy between iron sucrose and iron sucrose similars. In approximately 85% of cases the intravenous iron is chosen according to the hospital formulary. In 30% (France) and 34% (Spain) of cases an iron sucrose similar was dispensed because the formulary requires dispensing an alternative lower cost drug when available. In 26% (France) and 52% (Spain) of cases the physician is not informed on such a medication change using a similar product.

Conclusions: Evaluation of NBCD similars for substitution and interchange by hospital pharmacists is rarely based on scientific and clinical criteria but rather on cost aspects only, which does not ensure safe, efficacious and cost-effective use of such drugs.

ВЪВЕДЕНИЕ

Повечето интравенозни желязни продукти се използват за лечение на желязен дефицит (анемия). Тези сложни лекарства са нанолекарства, които попадат в категорията на небиологични комплексни лекарства (НБКЛ). НБКЛ се определя като „лекарствен продукт, който не е биологично лекарство, чието активното вещество не е хомомолекулярна структура, а се състои от различни (тясно свързани и често наночастици) структури, които не могат да бъдат изолирани и цялостно изчислени, охарактеризирани и/или описани с физикохимични аналитични средства. Също така не е известно кои структурни елементи могат да повлияят на терапевтичните показатели. Съставът, качеството и ин виво представянето на НБКЛ са силно зависими от производствените процеси. Примери за НБКЛ наред с други са: липозоми, желязо-въглехидратни („желязо-захар“) лекарства и „глтирамоиди“ (1). Въпреки че има подобно ниво на сложност на биологичните продукти, този клас лекарства по дефиниция се различава от биологичните и следователно не се оценява като такъв. Въпреки това те споделят подобна парадигма. Когато бяха разработени последващи продукти от желязна захароза, техният колоиден/наномеди-

цински аспект не беше разгледан и по този начин те бяха оценени според общата парадигма, която се основава на подход на еднаквост, предоставящ терапевтична еквивалентност. Разрешението за генерични лекарства се основава на фармацевтична еквивалентност, показваща еднаквостта на активната фармацевтична съставка и биоеквивалентността с посочения референтен продукт, което позволява отказ от проучвания за ефикасност и безопасност. Генеричните лекарства се считат за взаимозаменяеми и заместващи се копия, което означава, че фармацевтите могат многократно да сменят (превключват) оригинала на генерик, без задължение да информират лекуващия лекар.

Въпреки това, поради сложността на НБКЛ в структурата и фармакокинетиката им, показването на еквивалентност е по-голямо предизвикателство, тъй като оценката за сравнение се занимава с физикохимично непълно идентифициран/охарактеризиран високомолекулен лекарствен обект (вж. Фиг. 1). Също така моделът на (активно) свързване и разпределение, където плазмената концентрация на лекарството не представлява фармакологично управляващото централно отделение, не е добре установен. Свързването и биоразпределението и като

следствие от това – фармакодинамиката, са силно зависими от размера/разпределението на размера и състава на лекарството с наночастици, състоящо се от полимерна сърцевина с околна обвивка, което има отражение върху кинетиката, ефикасността и безопасността на лекарството. Понастоящем клинично значимите качествени характеристики остават неизвестни.

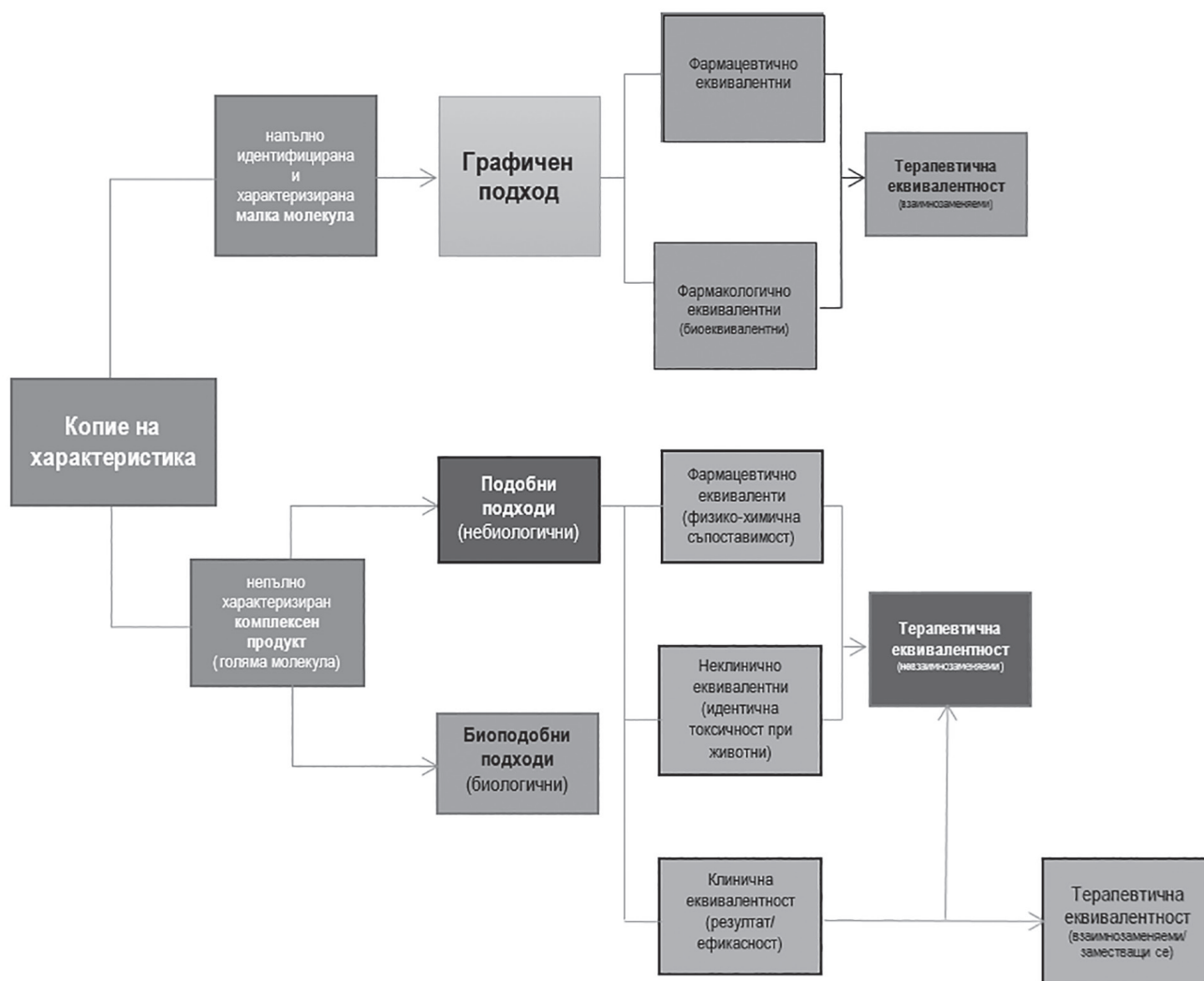
Две клинични проучвания при пациенти с късен стадий на хронично бъбречно заболяване на хемодиализа за първи път демонстрират липса на терапевтична еквивалентност за наноподобен (оригинален Venofer) и последващите негови генерични продукти (2,3). Venofer е наночастичен железен захарозен препарат, използван интравенозно за доставяне на желязо (III) по физиологичния път на желязото, често прилаган в комбинация със скъпи стимулиращи еритропоеина агенти (ESA) за постигане на оптимални нива на хемоглобин (Hb). Последващите негови генерични продукти, така наречените подобни на желязна захароза (ISS), бяха одобрени по общ път, без да се обърне внимание на размера на частиците или оценката на биоразпределението. Физикохимичните и неклиничните сравнителни данни на различни ISS и оригинатора са публикувани в няколко проучвания. Докато някои ISS са показани като физикохимични и структурно подобни на оригинатора, други дори не отговарят на съответните монографии на фармакопеята (4-8). В две клинични проучвания се наблюдават бърз спад в нивото на Hb и свързаните с това фармакодинамични параметри на желязо като феритин и насищане на трансферин (TSAT) чрез заместване на оригинатора с ISS. Значително по-високи дози интравенозно желязо, както и ESA, бяха необходими за ISS за стабилизиране на пациенти на целевите нива на Hb, така ISS са по-малко разходноефективни (2,3). Забележително е, че използваните ISS бяха в съответствие с изискванията за фармакопея, което предполага критично клинично значимите качества на тези типове лекарствени продукти да не са напълно разбрани. По-нататъшни клинични доклади също показват различни резултати за безопасността, като например повишаване нивата на маркерите на възпаление при пациенти на хемодиализа и значително по-голям брой нежелани реакции при пациенти с гинекологични проблеми, когато използват ISS (9,0). Поне в два от тези доклади се съобщава, че фармацевтите са заменили оригиналното лекарство с последваща негова генерична версия, без да се уведомява предписващият лекар, следвайки обичайната практика за генерични лекарства, но също така представяща

рискове за най-добрата терапевтична практика и полза за пациента. Клиничните изпитвания на Lee et al (10) и Rottembourg et al (2) бяха инициирани от изследователите проучвания, подкрепени от Vifor Pharma, докато клиничните изпитвания на Agüera et al (3) и Martin-Malo et al (9) са инициирани независимо от трети страни.

Общата парадигма, при която липсват специфичните клинични и неклинични данни за безопасност и ефикасност на лекарството, което трябва да бъде разрешено, не е подходяща за оценка на последващи НБКЛ. Въпреки че ISS споделят общо международното непатентовано име с оригинатора, не може да се приеме, че двете формулации са терапевтично еквивалентни и следователно могат да показват клинично значими разлики. Многократното сменяне (превключване) на различни формулации може да създаде проблеми за пациентите. Алармирани от тези клинични открития, Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) издадоха проекти на насоки и документи за обсъждане, предлагащи поетапно *in vitro*, неклинични и клинични тестове като предпоставка за определяне на степента на сходство и в крайна сметка мястото в терапията или възможността за обмен или сменяне (превключване) между такива продукти (11-12).

Въпреки сложността на НБКЛ и последиците от демонстрирането на терапевтична еквивалентност, те бяха поставени в научната програма на регулаторите и регулаторните учени и на тях все повече се обръща внимание, изглежда обаче все още липсва осведоменост сред здравните специалисти, включително болничните фармацевти, които трябва да избират такива продукти за болничната листа и дефинират правилната им употреба, пряко засягайки пациентите. В случая с НБКЛ е особено важно фармацевтите да поемат отговорност, като използват своя фармацевтичен опит в оценката и избора на лекарства, за да позволят правилния избор на лекарство, целящ терапевтична полза за пациента, както и разходоефективната употреба на лекарства.

Това проучване дава представа за текущия процес на вземане на решения от фармацевтите за употребата на интравенозни железни продукти в болница и общата практика и възприятието за замесимост на различни видове интравенозни железни продукти, включително ISS като типични представители на НБКЛ.



Фиг. 1. Постигане на терапевтична еквивалентност за генерични лекарства и подобни (24)

МЕТОДИ

Общо 140 болнични фармацевти, участващи в оценката и подбора на лекарствени форми във Франция и Испания (70 във всяка държава), бяха анкетирани чрез 35-минутен онлайн въпросник през 2013 г. Този брой позволява ниво на доверие от 90% и марж на грешка от 10%, ако приемем, че 5000 болнични фармацевти практикуват във Франция и 3000 в Испания(15,16). Те бяха анкетирани въз основа на следните ключови критерии: да са наети като болнични фармацевти; да са практикували в продължение на 3–30 години след завършване на официално фармацевтично образование и обучение; да участват в решенията за закупуване на лекарства и да не са свързани като клинични изследователи, консултанти, служители, лектори или в каквото и да е друго качество с рекламна/маркетингова агенция, агенция за маркетингови изследвания, регулаторен

орган или фармацевтична компания. Други включени критерии и номера са показани в Таблица 1.

РЕЗУЛТАТИ

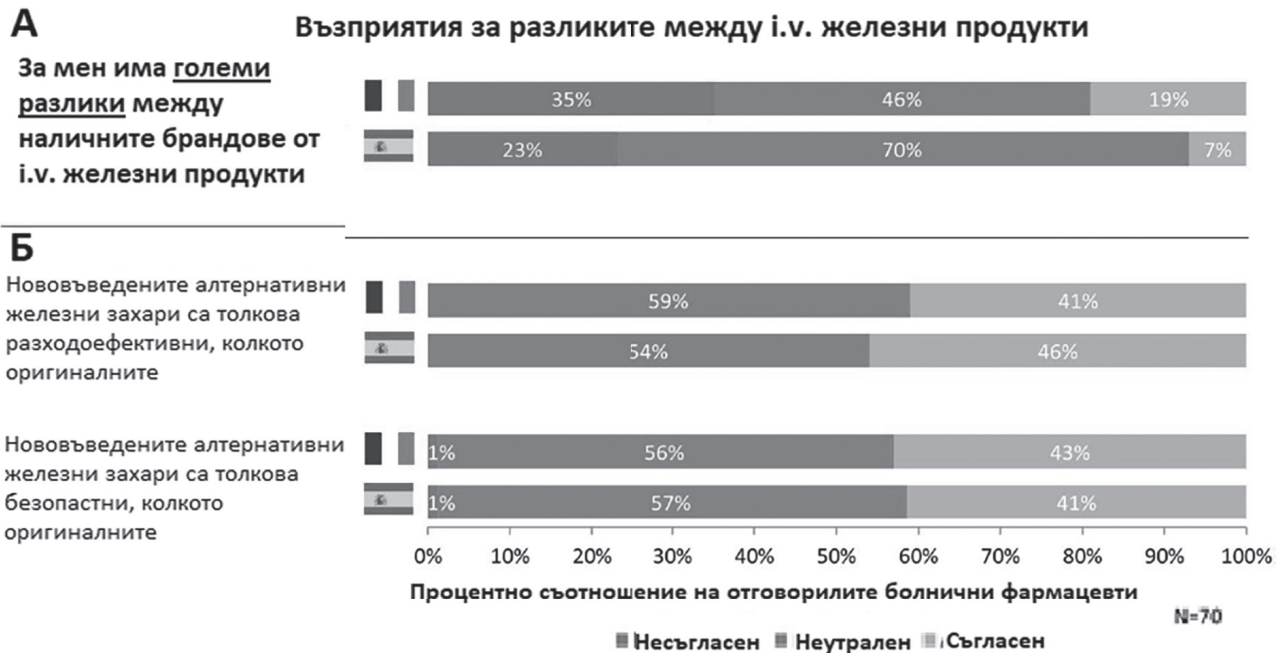
Информираност за разликите между интравенозните желязни продукти

Информираността сред болничните фармацевти за разликите между наличните първоначални интравенозни марки желязо е ниска. Във Франция и Испания съответно 35% и 23% от болничните фармацевти смятат, че няма съществени разлики между наличните първоначални интравенозни марки желязо и съответно само 19% и 7% вярват, че има важни разлики (Фиг. 2А). По отношение на желязната захароза голяма част ($\pm 40\%$) от болничните фармацевти посочват, че ISS са също толкова ефективни и безопасни, колкото оригиналната (Фиг. 2Б).

Табл. 1. Характеристики на отговорилите болнични фармацевти

	Франция 2013	Испания 2013
Среден брой години практика	16.3	14.5
Участие в решенията за закупуване на наркотици		
Вземане на самостоятелни решения	24%	13%
Вземане на решения съвместно с други	76%	87%
Участие в закупуването на генерични лекарства		
Вземане на самостоятелни решения	39%	37%
Вземане на решения съвместно с други	61%	63%
Участие в определянето на кои интравенозни железни продукти да се предлагат на формуляр		
Вземане на самостоятелни решения	19%	11%
Вземане на решения съвместно с други	81%	89%
Друг човек решава	0%	0%
Участие в определянето на насоки/протоколи за интравенозни железни продукти		
Вземане на самостоятелни решения	13%	7%
Вземане на решения съвместно с други	86%	90%
Друг човек решава	1%	3%
Участие в ценови преговори за използване на интравенозни железни продукти		
Вземане на самостоятелни решения	66%	69%
Вземане на решения съвместно с други	23%	24%
Друг човек решава	11%	7%

Процес на взимане на решение за заместване



Фиг. 2. Резултати от проучването на възприятията на фармацевтите за разликите между наличните оригинални интравенозни (iv) железни продукти (А) и между IS и желязна захароза, подобни (Б) през 2013 г. Използва се 7-бална скала, където 1 означава „напълно несъгласен“ и 7 означава „напълно съгласен“

За отпускането на лекарства 80–90% от решението за използването на специфична интравенозна марка желязо е взето, като се използва лекарственият списък с продукти или насоки/протоколи, които насочват отпускането на лекарства (Фиг. 3А). В останалите случаи решението за интравенозно желязо се взема или от лекаря, или от фармацевта. Както е показано на Фиг. 3Б, 43% (Франция) и 34% (Испания) от фармацевтите споменават, че имат пълни правомощия да превключват интравенозните железни продукти на алтернативи без въпроси. В случая на желязна захароза, 64% и 33% от болниците, изследвани съответно във Франция и Испания, не са включили оригинатора на IS в лекарствения списък. Във Франция основната причина за избора на лекарства е цената или покритието от платеща. 34% от фармацевтите възприемат покритието на разходи/лек.листа на ISS като полезно срещу 14% за IS. 29% от фармацевтите виждат ограничението за покритие на разходи/лек.листа за IS като ограничение, докато 9% виждат това ограничение за ISS.

Кой взема действителното решение?

Според Фиг. 4А решението за това коя желязна захароза да се отпуска се взема от лекуващия лекар в 27% (Франция) и 21% (Испания) от случаите и от фармацевта в 43% (Франция) и 45% (Испания) на случаите. В останалите 30% и 34% от случаите фармацевтът е длъжен да предостави ISS съгласно стандартните оперативни процедури на институци-

ята, за да използва „по-евтина“ алтернатива, когато е налична. Когато на болничния фармацевт е разрешено да отпуска алтернативно лекарство от желязна захароза, предписващият лекар в повечето случаи се информира като учтивост (Фиг. 4А). Във Франция и Испания съответно 74% и 48% от фармацевтите информират лекуващия лекар за отпускане на ISS, респективно 26% и 52% от фармацевтите не информират лекуващия лекар (Фиг. 4Б).

Последици от настоящото поведение на дозиране

Решението, взето в болниците относно отпускането на желязна захароза по лекарско предписание, е довело до средно 47% и 38% заместване на марковия IS в ISS в съответните отделения на Франция и Испания, съответно (Фиг. 5). Този брой се е променил по непоследователен начин в сравнение с 2012г. В някои отделения използването на ISS се е увеличило, докато в други е намаляло.

ДИСКУСИЯ

Различните оригинални марки на интравенозни железни продукти, съставени от различни железни карбохидратни комплекси, се различават в клиничната си ефективност и профила си на безопасност. Това води до различно етикетирание по отношение на дозировката и профила на безопасност, тъй като те не могат да бъдат идентифицирани, не трябва да



Фиг. 3. Резултати от проучването кой е отговорен за вземане на решение за интравенозно (iv) използване на железен продукт (А) и правото на фармацевта да смени (превключи) марков железен продукт на алтернативен (Б) през 2013 г. Използва се 7-степенна скала, където 1 означава напълно несъгласен“ и 7 означава „напълно съгласен“



Фиг. 4. Резултати от проучването относно поведението при вземане на решения за отпускане на алтернативни лекарства от желязна захароза: (А) Сините пръчки-зони представляват пропорцията, при която решението за отпускане на подобна желязна захароза (ISS) се взема от лекаря (27% във Франция, 21% в Испания). Зелените зони заедно представляват дела, при които решението за издаване на ISS се взема от фармацевта (43% във Франция, 45% в Испания). Червените зони представляват случаи, при които от фармацевтите се изисква да издадат ISS (30% във Франция, 34% в Испания). (Б) Поведение на фармацевтите при информиране на лекарите, когато решат да преминат към алтернативно лекарство за желязна захароза през 2013 г. Делът на неинформираните лекари е сумата от отговори 4 + 5 + 7 от фигура 3А, а делът на информираните лекари е сбор от отговори 1 + 2 + 3 + 6 от фигура 3А.



Фиг. 5. Резултати от проучването за средната честота (%) желязна захароза (IS) подобна такава (ISS), която се прилага вместо IS в различни отделения във Франция (ляво) и Испания (вдясно) през 2012 и 2013 г. N означава брой болнични фармацевти, отговорили на въпроса.

се предприема тяхното заместване (17-21). Въпреки този факт, много фармацевти не са наясно с тези важни различия между отделните марки оригинални продукти на колоидни интравенозни железни продукти, представляващи нанолекарства. Ние не сме проучвали дали различните оригинални интравенозни железни продукти се разменят в клиниките.

ISS, последващи версии на оригинатора Venofer, споделят международното непатентовано име. Те са били одобрени в миналото във Франция и Испания като генерични лекарства, базирани на терапевтична еквивалентност на изброения референтен продукт Venofer, което предполага еквивалентност и следователно заместимост. За биоподобни лекарства, друг клас сложни лекарства с установен подход за одобрение преди тяхното навлизане на пазара, ЕМА не препоръчва автоматично заместване. Последните проучвания след одобрение на ISS показва намален контрол върху ключовите фармакодинамични параметри на изхода при терапия с желязодефицитна анемия, като нива на Hb и TSAT при преминаване от оригиналната желязна захароза към ISS (2,3). Това предизвика дискусия в регулаторната научна общност и от широко приети органи за това как да се подобрят стандартите за одобрение на нанолекарства и НБКЛ, като интравенозни железни продукти, за да се гарантира ефикасността и безопасността на пациентите (11-14). В много страни ISS са на пазара, одобрени в миналото като генерични лекарства, но с днешните познания те не трябва да се считат за заместители (2,3). Следователно фармацевтът, въз основа на специфичните си познания за лекарствените продукти, играе важна роля в оценката на взаимозаменяемостта и заменяемостта на тези лекарствени продукти, за да осигури безопасна и ефикасна употреба на интравенозно желязо и други НБКЛ в болницата. Това проучване показва, че сред болничните фармацевти липсва информираност относно специфичните характеристики на НБКЛ и техните наноподобни, което се превръща в наблюдавани и публикувани разлики в ефикасността и безопасността, особено за желязната захароза, широко приет стандарт за интравенозна терапия с желязо и ISS. В резултат на това тези последващи продукти често се използват във всички съответни болнични отделения въз основа на съкратен процес на вземане на решения, подходящ само за напълно заместими генерични лекарства, но не и за наноподобни.

Изборът на лекарство се дава предимно от ограничен списък с формулировки на лекарства. Този списък е резултат от процес на избор на ле-

карство и е основата за насоки как да се използват лекарства, включително правила за взаимозаменяемост. Фармацевтите имат правото да заместват свободно марков оригинален продукт и алтернативни продукти, когато терапевтичната еквивалентност е предоставена в техния институт. Това не трябва да се прилага за интравенозни железни колоидали, като се има предвид подходът на сходство. В допълнение, заместването на ISS от фармацевта често се случва без консултация или информиране на лекуващия лекар, което не е подходящ фармацевтичен стандарт и може да породи безпокойство относно терапевтичен неуспех и продължителни периоди на неадекватно лечение. Нещо повече, това може да доведе до фармакоикономическа загуба. Това е в контраст с наличните насоки относно критериите за оценка на биоподобни вещества при формулиращите решения – например методът за анализ на обективната преценка (SOJA) (22,23) – тъй като досега такива ръководни принципи не са публикувани за NBCD или нанолекарства. Понастоящем няма информираност или обучение относно границите на обмен и заместване на сложни лекарства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това проучване показва ограничената осведоменост сред болничните фармацевти за възможни клинични разлики между НБКЛ и техните последващи аналози. За да се подобри ползата за пациента и да се осигури ефективно лечение с НБКЛ като интравенозно желязо, трябва да се осигури подходящо разбиране и знание. Освен това трябва да се прилагат инструменти за оценка, насоки и програми за непрекъснато медицинско образование, за да се гарантира, че се вземат правилни решения относно избора, обмена и заместването на лекарства въз основа на научни и клинични данни. Болничните фармацевти са ключови при оценката и избора на лекарства за лекарствената листа и свързаните с нея насоки и инструкции относно заместването и обмена между подобни продукти или терапевтични алтернативи. Понастоящем няма установен или хармонизиран процес на регулаторно одобрение в контекста на НБКЛ. Поради това е важно фармацевтите да бъдат обучени да запълнят празнината със своя опит, за да оценят тези лекарства по систематичен, научен и базиран на данни начин, за да осигурят безопасна, ефикасна и рентабилна употреба.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

Какво е вече известно по тази тема?

- Наноподобните, одобрени по реда на генеричен продукт са клинично различни.

- Не е известно как медицинските специалисти използват наноподобни по отношение на смяна и заместване.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

- Това проучване показва, че знанията за потенциалните клинични разлики между наноподобните, използващи колоидно интравенозно желязо като активно вещество, са много ограничени при френските и испанските болнични фармацевти.

- Резултатът е, че наноподобните често се възприемат и използват като генерични продукти по отношение на смяната и заместването.

ЛИТЕРАТУРА

- Crommelin DJA, de Vlieger JSB, Weinstein V, et al. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J* 2014;16:11–14.
- Rottembourg JB, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3262–7.
- Agüera ML, Martín-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al. Efficiency of original versus generic intravenous iron formulations in patients on haemodialysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0135967.
- Barot BS, Parejiya PB, Mehta DM, et al. Physicochemical and structural characterization of iron-sucrose formulations: a comparative study. *Pharm Dev Technol* 2014;19:513–20.
- Toblli JE, Cao G, Oliveri L, et al. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:66–78.
- Toblli JE, Cao G, Angerosa M. Nitrosative stress and apoptosis in non-anemic healthy rats induced by intravenous iron sucrose similars versus iron sucrose originator. *BioMetals* 2015;28:279–92.
- Toblli JE, Cao G, Oliveri L, et al. Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:53–63.
- Meier T, Schropp P, Pater C, et al. Physicochemical and toxicological characterization of a new generic iron sucrose preparation. *Arzneimittelforschung* 2011;61:112–19.
- Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2465–71.
- Lee ES, Park BR, Kim JS, et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1–7.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nanocolloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105048.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products Table of contents. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf
- Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy education in France. *Am J Pharm Educ* 2008;72:132.
- EAHP. Spanish Society of Hospital Pharmacists. 2016. <http://www.eahp.eu/about-us/members/spain>
- Bailie GR. Comparison of rates of reported adverse events associated with i.v. iron products in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:310–20.
- Beguín Y, Jaspers A. Iron sucrose—characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2087–103.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1571–5.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378–82.
- Mühlebach S, Flühmann B. Iron carbohydrate complexes: characteristics and regulatory challenges. In: *Non-biological complex drugs*. Eds: Crommelin DJA, de Vlieger JSB. Springer International Publishing, 2015:149–70.
- Griffith N, McBride A, Stevenson JG, et al. Formulary selection criteria for biosimilars: considerations for US health-system pharmacists. *Hosp Pharm* 2014;49:813–25.
- Boone N, Kuy HVD, Scott M, et al. How to select a biosimilar. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:275–86.
- Schellekens H, Klinger E, Mühlebach S, et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59:176–83.