

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Eisen enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung (siehe Anhang I)

Im Jahr 2011 erhab die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) Bedenken hinsichtlich des Risikos für Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung bei Eisenmangelzuständen, bei denen die orale Verabreichung nicht ausreichend wirksam ist oder schlecht vertragen wird, insbesondere bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CNK) (Hämodialyse), aber auch bei prä- oder postoperativen Zuständen oder bei intestinalen Resorptionsstörungen. Als äußerst bedenklich wurde das Risiko im Zusammenhang mit niedermolekarem Eisendextran (*low molecular-weight iron-dextran*, LMWID) angesehen, insbesondere bei schwangeren Frauen mit Uterushypertonie.

Demzufolge ersuchte Frankreich den CHMP am 7. Dezember 2011 gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG um eine Bewertung der oben genannten Bedenken in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Eisen enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung und um ein Gutachten über Maßnahmen, die für die Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung dieser Arzneimittel erforderlich sind, sowie zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Die von diesem Verfahren betroffenen Eisenverbindungen sind Eisengluconat (Eisen(III)-Natrium-Gluconat), Eisensaccharose, Eisendextran, Eisencarboxymaltose und Eisen(III)-Isomaltosid 1000.

Der Begriff Überempfindlichkeitsreaktion (oder allergische Reaktion) bezieht sich auf unerwünschte Reaktionen des normalen Immunsystems, wie z. B. Allergien und Autoimmunität. Diese Reaktionen können schädlich, unangenehm und gelegentlich tödlich sein. Eine der Möglichkeiten der Klassifikation von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Schweregradskala nach Ring und Messmer¹. Gemäß dieser Skala zeigen sich bei Grad I Hautsymptome oder leichtes Fieber; bei Grad II messbare, jedoch nicht lebensbedrohende kardiovaskuläre Symptome (Tachykardie, Hypotonie) sowie gastrointestinale (Übelkeit) und respiratorische Störungen; bei Grad III Schock und lebensbedrohende Krämpfe der glatten Muskeln (Bronchien, Uterus) und bei Grad IV Herz- und/oder Atemstillstand.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden vom CHMP aufgefordert, zum Zweck der Überprüfung der Risiken für allergische Reaktionen eine detaillierte Analyse nach Ring und Messmer vorzulegen.

Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten zu Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung aus klinischen und präklinischen Studien, der publizierten Literatur sowie der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung.

Präklinische Studien

Zu niedermolekarem Eisendextran (LMWID) und Eisen(III)-Isomaltosid 1000 wurden nur wenige präklinische Studien durchgeführt, und in den von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten wurden ausschließlich Studien mit sicherheitsrelevanten Ergebnissen zur Immunogenität berücksichtigt. Für Eisengluconat (Eisen(III)-Natrium-Gluconat) wurde eine Übersicht des Programms toxikologischer Untersuchungen vorgelegt, das zwischen den 1970er Jahren und 1996 im Rahmen der Zulassung des Eisen(III)-Natrium-Gluconat-Komplexes durchgeführt wurde. Was Eisencarboxymaltose sowie Eisensaccharose betrifft, ließ sich in

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

Tierversuchen an Meerschweinchen, denen Antikörper gegen Eisendextran enthaltendes Immunserum verabreicht wurde, nach Verabreichung von Dextran eine deutliche Hautreaktion beobachten (positive Kontrolle); nach Verabreichung von Eisencarboxymaltose oder Eisensaccharose jedoch traten keine Hautreaktionen auf. Darüber hinaus wurde mit einem reversen radialen Immundiffusionstest die *In-vitro*-Reaktivität verschiedener zugelassener Eisenpräparate gegenüber Anti-Dextran-Antikörpern untersucht.

Die Zytotoxizität verschiedener Eisenkomplexe ist in der Literatur dokumentiert. Sie wird durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) vermittelt. Diese Zytotoxizität weisen verschiedene Eisenkomplexe auf, der Effekt steht jedoch mit der Stabilität des Komplexes und folglich des für die Umhüllung verwendeten Kohlehydrats in Zusammenhang. Die Diskussion der vorliegenden präklinischen Daten führte jedoch nicht zur Klärung der Fragen hinsichtlich der Immunogenität, sodass die vorliegenden präklinischen Daten keine soliden Schlussfolgerungen erlaubten. Vielmehr gründeten sich die Schlussfolgerungen des CHMP auf klinische und Pharmakovigilanzdaten.

Klinische Sicherheit

Klinische Studien

Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex

Zu niedermolekularem Eisen(III)-hydroxid-Dextran wurden von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen nur zwei Studien durchgeführt.

Es wurde eine systematische Übersicht der einschlägigen publizierten Literatur erstellt, wobei randomisierte klinische Studien sowie Studien mit anderen Designs, wie unkontrollierte retrospektive und prospektive Studien, eingeschlossen wurden, wenn darin über UAW im Zusammenhang mit der Anwendung von niedermolekularem Eisendextran (low molecular weight iron dextran, LMWID) berichtet wurde.

Insgesamt wurden 33 Veröffentlichungen ermittelt, in denen über die Sicherheit von LMWID berichtet wurde. Die überwiegende Mehrzahl dieser Veröffentlichungen betraf Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CNK) und die Behandlung von Patienten, die chronische Hämodialyse (HD) benötigten. Weitere Gruppen umfassten Patienten, die sich zu Hause vollständig parenteral ernährten, die oral verabreichtes Eisen nicht vertrugen oder nicht darauf ansprachen, Kinder mit entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD), Krebspatienten und schwangere Frauen. Es wurden verschiedene Behandlungsregime angewendet: von einer Erhaltungsdosis von 100 mg bei HD bis hin zu beschleunigter Infusion hoch dosierter Einzelgaben (TDI). Bei der Mehrzahl der Studien handelte es sich um retrospektive Studien.

In den meisten Publikationen wurde der Großteil der im Zusammenhang mit LMWID berichteten anaphylaktoiden Reaktionen nach Ring und Messmer als Reaktionen vom Schweregrad I oder II eingestuft. Es wurde allerdings auch eine Reaktion IV. Grades (Herzstillstand) in der Publikation von Fishbane *et al.* (1996) beschrieben, sowie insgesamt fünfzehn Überempfindlichkeitsreaktionen (7,3 %) größtenteils II. und III. Grades (Haddad *et al.*, 2009) in der HD-Population, die alle während der Testgabe auftraten.

In der CNK-Population wurde eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) pro Patient insgesamt sowie eine höhere Exposition unter LMWID im Vergleich zur Eisensaccharose-Gruppe beobachtet, jedoch kein Unterschied zwischen Eisensaccharose und Eisengluconat (Ganguli *et al.*, 2008).

In drei Publikationen zur Eisenmangelanämie wurde über keinerlei anaphylaktoiden Reaktionen berichtet.

In der Population mit entzündlichen Darmerkrankungen kam es nach Khalil *et al.*, 2011 bei 6 % der Patienten zu anaphylaktoiden Reaktionen (Grad I-II nach Ring und Messmer).

Eisen(III)-Isomaltosid 1000

Zu Eisen(III)-Isomaltosid 1000 gibt es zurzeit nur drei abgeschlossene Studien und elf Studien dauern noch an. Alle diese Studien wurden nach Protokollen durchgeführt, die eine Testgabe nicht vorsahen.

In den abgeschlossenen Studien kam es bei drei Patienten zu UAW von möglicherweise allergischer Art. Bei der Analyse der allergischen Reaktionen nach Ring und Messmer wurden zwei UAW berücksichtigt, die in den analysierten oder abgeschlossenen Studien beobachtet worden waren. Bei den noch andauernden klinischen Studien wurde über nur zwei schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet. Insgesamt wurden also vier Fälle allergischer Reaktionen, die möglicherweise mit Eisen(III)-Isomaltosid 1000 in Zusammenhang stehen, in den Studien beobachtet. Dieses Ergebnis bezieht sich auf etwa 260 Patienten, die an klinischen Studien zu Eisen(III)-Isomaltosid 1000 (bei denen auch Sicherheitsparameter geprüft wurden) teilnahmen. Insgesamt liegen aus klinischen Studien nur sehr wenige Daten zur Sicherheit vor. Daher können allein aus diesen Studien allein keine Schlüsse über die Sicherheit gezogen werden.

Eisen(III)-Natrium-Gluconat

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Natrium-Gluconat als Erstlinientherapie gegen Eisenmangelanämie bei hämolysepflichtigen Nierenpatienten unter zusätzlicher Behandlung mit rekombinantem humanen Erythropoietin wurden eine zulassungsrelevante und eine unterstützende kontrollierte Studie an erwachsenen Patienten durchgeführt.

In der kontrollierten zulassungsrelevanten Studie erhielten insgesamt 88 Patienten Eisen(III)-Natrium-Gluconat. Bei drei Patienten traten allergische Reaktionen auf, die zum Absetzen des Arzneimittels führten. Die bei Patienten in allen Behandlungsgruppen am häufigsten aufgetretenen UE waren Hypotonie (48,7 %), Übelkeit (31,9 %), Erbrechen (22,1 %) und Krämpfe. Von Bedeutung ist, dass es sich bei Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfen um Symptome handelt, die häufig mit einer Hämodialyse verbunden sind. Bei 32 von 88 Patienten kam es zu einer Reaktion an der Injektionsstelle.

Publizierte Arbeiten wurden ebenfalls vorgelegt. In sämtlichen vorgelegten Studien wurde über nur eine lebensbedrohende Reaktion berichtet (Michael *et al.*, 2002). Diese trat bei einem Patienten mit anamnestisch bekannter Allergie gegen mehrere Arzneimittel auf, einschließlich einer Anaphylaxie gegen Eisendextran. Darüber hinaus wurde über nur drei Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit intravenösem Eisen(III)-Natrium-Gluconat berichtet. Bei einem dieser Fälle handelte es sich um eine anaphylaktoiden Reaktion, bei einem anderen möglicherweise um eine schwere allergische Reaktion. Es ist u. U. von Interesse, dass diese Patienten allergisch gegen Penicillin bzw. Latex waren. Der CHMP diskutierte die Möglichkeit, dass bei Patienten mit Allergien (insbesondere Typ-1-Allergien) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende allergische Reaktionen gegen intravenöses Eisen besteht.

Die zu den Themen Sicherheit während der Schwangerschaft und intestinalen Resorptionsstörungen vorgelegten Daten waren äußerst begrenzt. In einer Studie wurde gezeigt, dass die langsame Verabreichung von Eisen(III)-Natrium-Gluconat zu weniger allergischen Reaktionen führte als die Verabreichung innerhalb eines kürzeren Zeitraums.

Eisencarboxymaltose

Insgesamt 13 134 Patienten beteiligten sich an 29 Studien der Phasen 1 bis 3 auf verschiedenen Anwendungsgebieten (Nephrologie, Gynäkologie, Gastroenterologie, Neurologie, Kardiologie und Eisenmangelanämie), die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Auftrag gegeben worden waren. Davon erhielten 6 608 Patienten Eisencarboxymaltose und wurden mit den Patienten verglichen, die andere parenterale Eisenpräparate erhielten.

Bei allen Studien zusammengenommen wurden 36 Überempfindlichkeitsreaktionen an 35 Patienten beobachtet.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass 25 Ereignisse mit Eisencarboxymaltose in Zusammenhang standen (20 Grad I, 2 Grad II, 2 Grad III und 1 Grad IV), 2 Ereignisse wahrscheinlich nicht durch Eisencarboxymaltose bedingt waren (1 Grad II und 1 Grad IV) und 9 Ereignisse nicht durch Eisencarboxymaltose verursacht waren (6 Grad I, 1 Grad II und 2 Grad II). Alle Patienten erholten sich von der Überempfindlichkeitsreaktion. Bei einem Patienten trat die Überempfindlichkeitsreaktion nach der ersten und der zweiten Injektion auf. Für die Überempfindlichkeitsreaktionen wurde weder eine Abhängigkeit von der Dosis noch von der Verabreichungsmethode (Injektion eines nicht verdünnten Bolus vs. Infusion einer verdünnten Lösung) beobachtet.

Eisensaccharose

Es wurden 22 klinische Studien vorgelegt. Insgesamt wurden in allen Armen dieser klinischen Prüfungen zusammengenommen mehr als 8 000 Patienten untersucht bzw. behandelt, von denen fast die Hälfte ($n = 4\ 048$) Eisensaccharose als Prüfpräparat oder Vergleichspräparat erhielt. Die anderen Gruppen von Kontrollpatienten erhielten entweder i.v. verabreichte Eisenpräparate ($n = 3\ 364$), oral verabreichtes Eisen ($n = 887$), Placebo ($n = 256$) oder die Standardbehandlung ($n = 159$). In einigen Studien wurde nur Eisensaccharose untersucht, bei anderen war ein Arm mit Placebo oder Standardbehandlung eingeschlossen und in wieder anderen Studien wurde ein anderer Wirkstoff als Vergleichssubstanz verwendet.

Den Angaben zur Klassifikation nach Ring und Messmer zufolge erholten sich 20 Patienten ohne Folgeerscheinungen, und in einem Fall (Grad I, ein Patient) hielt die Reaktion bei der letzten Nachuntersuchung noch an. Die 15 nicht schwerwiegenden Fälle wurden entsprechend dem Algorithmus von Ring und Messmer alle als Fälle I. oder II. Grades eingestuft. Die 6 schwerwiegenden Fälle wurden als 1 Fall I. Grades, 2 Fälle III. Grades und 3 Fälle IV. Grades eingestuft. Die Häufigkeit mit Überempfindlichkeit verbundener Ereignisse infolge einer Eisensaccharosebehandlung (0,27 %), die in den ausgewerteten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag deutlich niedriger als das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei den entsprechenden Hintergrundpopulationen (1,2-16,8 %).

Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung

Die wichtigsten Daten zur Sicherheit, die vom CHMP für seine Bewertung und seine Schlussfolgerungen herangezogen wurden, stammten bei allen Eisenverbindungen aus der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung.

Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex

Ab dem Zeitpunkt der Zulassung bis zum 29. Februar 2012 waren insgesamt 587 Fallberichte eingegangen, was eine Melderate für UAW von 0,003 % ergibt (entspricht 1 039 Fallberichten pro 100 000 Patiententage). Die Mehrzahl der Fälle wurde als schwerwiegend eingestuft (366/587; 62 %).

Bei insgesamt 168 der Fälle trat ein Primärereignis in der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Immunsystems“ auf (28,6 %), 147 davon waren schwerwiegend. Alle Fälle aus dieser SOC wurden nach Ring und Messmer klassifiziert.

Die meisten Fälle wurden als Ereignisse III. Grades eingestuft (53 %), am zweithäufigsten waren Ereignisse II. Grades (32 %). Unter den als III. Grades eingestuften Fällen wurden die meisten als „anaphylaktischer Schock“ bezeichnet, wobei als Ergebnis entweder „erholt“, „nicht erholt“ (nur 1 Fall) oder „unbekannt“ (8 Fälle) angegeben wurde. Sechs Fälle (4 %) wurden als IV. Grades klassifiziert (2 gemeldete anaphylaktische Schocks, die zum Tode, und 4 anaphylaktische Schocks, die zum Herzstillstand führten; alle Patienten erholten sich vollständig).

Bei einigen Fällen (108 von 168) wurde auch die Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion angegeben. Bei etwa 90 % der Fälle mit Angabe der Zeit bis zum Einsetzen trat die Reaktion innerhalb der ersten 10 Minuten nach Verabreichung ein und bei etwa einem Drittel während der Testgabe. In nur einem Fall wurde berichtet, dass es sich um ein spät einsetzendes Ereignis handelte (Einsetzen nach einem Tag). Bei 94 der 168 Fälle wurde den Berichten zufolge eine antiallergische Behandlung durchgeführt.

Alle gemeldeten schwerwiegenden Fälle, bei denen das Primärereignis keine Erkrankung des Immunsystems war, wurden entsprechend den gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria for adverse events, CTCAE*) III.-V. Grades überprüft, um sicherzustellen, dass keine möglicherweise schwerwiegenden allergischen Reaktionen übersehen worden sind (n = 219 zusätzliche Fälle).

Bei der Klassifikation der Fälle, die nicht als Reaktionen des Immunsystems gemeldet worden waren, wurden gemäß CTCAE etwa 20 % als III. Grades eingestuft. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle konnte nicht als möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktion bewertet werden.

Sechs Fälle wurden als V. Grades eingestuft; davon führten alle zum Tode aufgrund von Herzstillstand, Hypotonie oder Kreislaufversagen.

Eisen(III)-Isomaltosid 1000

Bis zum 29. Februar 2012 waren insgesamt 26 Fallberichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen eingegangen, was einer Melderate für UAW von 0,02 % entspricht.

Die Mehrzahl der Fälle wurde als schwerwiegend eingestuft, und bei fünf Fällen trat ein Primärereignis auf, das das Immunsystem betraf. Davon wurde eines als nicht schwerwiegend eingestuft und vier als schwerwiegend.

Gemäß der Skala von Ring und Messmer wurden drei Fälle als anaphylaktoide Reaktionen II. Grades und einer als III. Grades klassifiziert. Bei zwei Fällen wurden keine Symptome gemeldet und es wurde weder angegeben, ob die Reaktion behandelt wurde, noch ob die Reaktion zu einem anderen Zeitpunkt einsetzte als dem für das Ereignis gemeldeten Tag, was eine Klassifizierung dieser Ereignisse erschwert. Alle fünf Patienten erholten sich vollständig.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für Eisen(III)-Isomaltosid 1000 insgesamt 26 Spontanmeldungen eingegangen sind. Davon wurden 17 als schwerwiegend beurteilt, und fünf stellten, wie oben erwähnt, eine Erkrankung des Immunsystems dar. Von diesen wurden wiederum 3 als anaphylaktoide Reaktionen klassifiziert. Zwei dieser anaphylaktoiden Reaktionen betrafen Patienten mit Morbus Crohn.

Eisengluconat (Eisen(III)-Natrium-Gluconat)

Die folgenden Analysen wurden an spontan gemeldeten oder angeforderten Fällen durchgeführt, ob medizinisch bestätigt oder nicht, die bis zum 15. Dezember 2011 eingegangen waren. Es wurden nur die Fälle berücksichtigt, in denen Eisen(III)-Natrium-Gluconat parenteral verabreicht wurde.

Insgesamt wurden 1 646 Fälle, darunter 546 schwerwiegende und 1 103 nicht schwerwiegende, verzeichnet, die 6 179 UAW entsprachen.

Was allergische Reaktionen betrifft, wurden insgesamt 846 Fälle bzw. 1 524 UAW/UE identifiziert, von denen die eine Hälfte schwerwiegend, die andere Hälfte nicht schwerwiegend war.

Eisen(III)-Natrium-Gluconat wurde v. a. zur Behandlung der Eisenmangelanämie verschrieben und selten zur Behandlung der Anämie während der Schwangerschaft.

Von 20 Patienten, bei denen es zu einer Reaktion IV. Grades kam, starben sechs (6). Von diesen 6 Patienten starben 5 an einer nicht-allergischen Reaktion einige Tage nach der letzten Injektion (d. h. Komplikationen bei einer Amputation, septischer Schock, Komplikationen einer bronchopulmonalen Erkrankung, Rhabdomyolyse und Lungenembolie). Ein Patient mit vorbestehenden Allergien und nicht weiter spezifizierten schweren Komplikationen nach der Verabreichung von Dextran erhielt eine Überdosis Eisen(III)-Natrium-Gluconat und starb an einem akuten Herzinfarkt am Tage der Eisengluconat-Infusion.

Von den 20 Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion IV. Grades wiesen 35 % (7/20) Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese auf. Dies bestätigt die Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit bekannten Allergien oder mit Störungen des Immunsystems oder entzündlichen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Bei etwa einem Drittel der Fälle insgesamt (223/846) erholten sich die Patienten nach dem Absetzen des Arzneimittels vollständig. Bei 3 % der Fälle, bei denen Eisen(III)-Natrium-Gluconat erneut verabreicht wurde, traten bei den Patienten dieselben Arten von UAW wieder auf, dabei überwiegend allergische Reaktionen ohne Verschlimmerung der Symptome. Nur bei 1 Patienten kam es zu einer Verschlimmerung der Symptome bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Eisen(III)-Natrium-Gluconat: eine geringfügige Hautreaktion an der Infusionsstelle, dann Hypotonie, Synkope, Übelkeit und Erbrechen nach der zweiten Gabe. Alle diese Patienten erholten sich nach Absetzen des Arzneimittels.

Unter den Fällen mit Überempfindlichkeitsreaktionen befanden sich auch schwangere Frauen. Bei 19 schwangeren Frauen kam es zu mindestens einer anaphylaktischen Reaktion. Diese 19 Patientinnen erholten sich nach Absetzen des Eisen(III)-Natrium-Gluconats mit oder ohne entsprechende Behandlung. Die meisten erhielten nur eine Infusion. Bei etwa 80 % der Fälle war der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Aufgrund der äußerst geringen Exposition gegenüber Eisen(III)-Natrium-Gluconat *in utero* ist es unwahrscheinlich, dass Missbildungen bei Neugeborenen auftreten.

Unter den 846 Fällen mit allergischen Reaktionen erhielten 55 Patienten (6,5 %) eine Testgabe Eisen(III)-Natrium-Gluconat vor der ersten i.v. Infusion. Die Testgabe verhindert anscheinend das Auftreten schwerer Reaktionen nicht. Des Weiteren kann eine Testgabe dem behandelnden Arzt das Gefühl falscher Sicherheit vermitteln, es sei unwahrscheinlich, dass eine allergische Reaktion eintritt.

Eisencarboxymaltose

Bis zum 31. Dezember 2011 waren insgesamt 236 Fälle von Überempfindlichkeit bei einer Exposition von insgesamt 393 160 Patientenjahren identifiziert worden. Dies entspricht einer Häufigkeitsrate für Überempfindlichkeitsreaktionen von 0,06 %, die geringer ist als die bei klinischen Prüfungen beobachtete Häufigkeitsrate.

Die Auswertung des Schweregrads der Fälle von Überempfindlichkeit nach der Zulassung ergab, dass 33 der 178 Patienten mit schwerwiegenden Reaktionen stationär behandelt werden mussten.

Von den 178 schwerwiegenden Fällen waren 31 lebensbedrohend, wobei 6 dieser Patienten Allergien in der Anamnese aufwiesen. Ein Fall endete tödlich.

Die meisten mit Überempfindlichkeit verbundenen UE (26,1 %) setzten zwischen 5 und 30 Minuten nach der Behandlung mit Eisencarboxymaltose ein, am zweithäufigsten waren mit Überempfindlichkeit verbundene UE, die während der Infusion/Injektion auftraten (15,9 %).

Ein einheitliches Muster oder eine prädiktive Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit, das oder die mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Ereignisse in Beziehung steht, scheint es nicht zu geben, und v. a. scheinen höhere individuelle Dosen nicht mit einer gesteigerten Häufigkeit oder einem höheren Schweregrad der Ereignisse zu korrelieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten aus der Anwendungsbeobachtung mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Eisencarboxymaltose in Einklang stehen. Insgesamt wurden 236 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet (hauptsächlich I. und II. Grades). Insgesamt wurden 34 Ereignisse (14,4 %) III. Grades und 2 Ereignisse (0,8 %) IV. Grades gemeldet. Alle dieser Patienten erholten sich. Es wurde auch ein tödlicher Fall berichtet.

Eisensaccharose

In der Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden insgesamt 317 Fälle von Überempfindlichkeit identifiziert, die innerhalb von 13 824 369 Patientenjahren auftraten (Stichtag: 31. Dezember 2011). Bei der Mehrzahl der Patienten handelte es sich um Frauen.

Bei 8 der insgesamt 51 lebensbedrohenden Fälle (15,7 %; 8/51 Fälle, einer davon IV. Grades) wiesen die Patienten Allergien in der Anamnese auf. Eine Prädisposition für Allergien oder ein vorbestehendes Asthmaleiden können zu schwereren Reaktionen führen.

Die unmittelbar vor den Ereignissen verabreichten Dosen variieren beträchtlich, sowohl in der Datenbank zu klinischen Prüfungen als auch in der Datenbank mit den Sicherheitsergebnissen aus dem Zeitraum nach der Zulassung. Es lässt sich weder ein einheitliches Muster erkennen noch eine prädiktive Dosis ableiten, und höhere individuelle Dosen scheinen nicht mit einer gesteigerten Häufigkeit oder einem höheren Schweregrad der Ereignisse zu korrelieren.

Es gibt weder ein einheitliches Muster noch eine prädiktive Dosis oder Verabreichungsart, das oder die mit dem Auftreten dieser Ereignisse in Beziehung steht, und v. a. scheinen höhere individuelle Dosen nicht mit einer gesteigerten Häufigkeit oder einem höheren Schweregrad der Ereignisse zu korrelieren.

Die meisten mit Überempfindlichkeit verbundenen Ereignisse (15,1%) traten zwischen 1 und 24 Stunden nach der Behandlung mit Eisensaccharose auf, am zweithäufigsten waren mit Überempfindlichkeit verbundene Ereignisse, die nach 5 bis 30 Minuten einsetzen (13,9%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach der Zulassung 317 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet wurden (Häufigkeitsrate 0,0022 %). Bei den Fällen mit bekanntem Ausgang kam es fast durchweg zu einer Erholung ohne Folgeerscheinungen (94,8 %). Den Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zufolge waren von den 9 Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Todesfolge sechs (1,9 %, 6/317) durch die Behandlung bedingt.

Testgabe

Für einige der überprüften parenteralen Eisenpräparate wird empfohlen, vor der endgültigen Verabreichung eine Testgabe zu verabreichen. Da die Daten aus der Anwendungsbeobachtung zeigen, dass eine erfolgreiche Testgabe dem Arzt, der das Arzneimittel verabreicht, ein falsches Gefühl der Sicherheit vermitteln kann, sollte auf die Verabreichung einer Testgabe verzichtet werden. Stattdessen sollte jede Eisengabe mit Vorsicht erfolgen, auch bei wiederholter

Verabreichung. Der CHMP empfahl daher, dass für keines der Eisen enthaltenden Arzneimittel zur intravenösen Anwendung Testgaben verabreicht werden sollten.

Maßnahmen zur Risikominimierung und sonstige Pharmakovigilanzmaßnahmen

Der CHMP erachtete es als notwendig, im Rahmen der Maßnahmen zur Risikominimierung sicherzustellen, dass alle relevanten Informationen zur sicheren Anwendung dieser Arzneimittel auf alle zugelassenen Arzneimittel angewandt werden, und stimmte daher dem Wortlaut für alle wichtigen Abschnitte, die sich auf das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen beziehen, einschließlich der Abschnitte über Schwangerschaft, zu.

Der CHMP befürwortete eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC), um das Ergebnis dieser Überprüfung bekannt zu geben und die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die aktualisierte Verabreichungsmethode für diese Arzneimittel zu informieren, die ein Umfeld mit geschulten Mitarbeitern und Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen vorsieht, und um das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen hervorzuheben.

Darüber hinaus forderte der CHMP die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf, jährlich kumulative Übersichten der Fallberichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich aller Fälle mit Todesfolge und aller Fälle im Rahmen von Schwangerschaften, zusammen mit den jährlichen Anwendungsdaten vorzulegen. Diese Empfehlung wurde auch vom PRAC im Rahmen der vom CHMP gewünschten Konsultation ausgesprochen.

Der CHMP kam zudem überein, dass für die Arzneimittel, für die bereits ein Risikomanagementplan vorliegt, ein aktualisierter Risikomanagementplan vorgelegt werden muss. Des Weiteren forderte der CHMP die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf, für Arzneimittel, für die noch kein EU-Risikomanagementplan existiert, einen solchen vorzulegen.

Darüber hinaus forderte der PRAC, dass zusammen mit dem Risikomanagementplan das Protokoll für eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS) vorgelegt werden soll, mithilfe derer die Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen genauer charakterisiert werden sollen. Diese Empfehlung wurde auch vom PRAC im Rahmen der vom CHMP gewünschten Konsultation ausgesprochen.

Schließlich forderte der CHMP die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf, im Rahmen des Risikomanagementplans Informationsmaterial für behandelnde Ärzte und Patienten vorzulegen, in denen auf das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen und die entsprechenden Warnhinweise aufmerksam gemacht wird (z. B. durch eine Checkliste zur Umsetzung auf Ebene der einzelnen Länder).

Schlussfolgerungen

Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Sicherheit von Eisen enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung aus klinischen und präklinischen Studien, der publizierten Literatur und der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen.

Da sich die Schlussfolgerungen dieser Beurteilung hauptsächlich auf die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung gründeten, war eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Eisenkomplexen im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen nicht möglich. Daher sind die Schlussfolgerungen des CHMP auf alle in dieser Befassung geprüften Eisenkomplexe anzuwenden.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung positiv ist, da bei der Behandlung des Eisenmangels in Situationen, in denen der orale Verabreichungsweg nicht ausreichend ist oder schlecht vertragen wird, der Nutzen die Risiken weiterhin überwiegt. Darüber hinaus kam der CHMP über weitere Änderungen der Produktinformationen sowie zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen und Maßnahmen zur Risikominimierung überein, um dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei allen Patienten, einschließlich schwangerer Frauen, Rechnung zu tragen. Insbesondere im Hinblick auf Schwangerschaften empfahl der CHMP, intravenös zu verabreichende Eisenkomplexe nicht in frühen Stadien anzuwenden, da oral eingenommene Eisenpräparate im ersten Trimester u. U. gut vertragen werden. In späteren Stadien der Schwangerschaft können intravenöse Eisenpräparate verabreicht werden, jedoch erst nach sorgfältiger Abwägung der damit verbundenen Risiken für Mutter und Kind. Bei Patienten mit vorbestehenden Allergien oder mit Störungen des Immunsystems oder entzündlichen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) kann sich durch Verabreichung dieser Arzneimittel das Risiko erhöhen, da sich ihre Erkrankung verschlimmern kann. Daher sollten diese Patienten intravenöses Eisen enthaltende Arzneimittel nur erhalten, wenn davon auszugehen ist, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Verabreichung dieser Eisenkomplexe sollte in einem Umfeld erfolgen, in dem die Mitarbeiter in der Erkennung und Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen geschult sind und das für die Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen ausgerüstet ist. Darüber hinaus wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten während und für mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung eines intravenösen Eisenpräparats auf Anzeichen von Überempfindlichkeit empfohlen.

Der CHMP stellte fest, dass Informationen zu Testgaben nicht sinnvoll sind, da sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe ein falsches Gefühl der Sicherheit vermitteln können.

Der CHMP befürwortete eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC) zur Information über das Ergebnis dieser Prüfung.

Der CHMP kam des Weiteren überein, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen jährliche kumulative Übersichten über die Fallberichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich aller Fälle mit Todesfolge und aller Fälle im Rahmen von Schwangerschaften, zusammen mit den Daten zur Anwendung vorlegen sollten, wobei stets derselbe Datenstichtag, dieselbe Definition für die Exposition bzw. für Ereignisse sowie die Einteilung des Schweregrads nach Ring und Messmer anzuwenden sind. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten darüber hinaus ihren Risikomanagementplan abändern, im Rahmen des Risikomanagementplans ein Protokoll für eine PASS vorlegen, mithilfe derer die Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen genauer charakterisiert werden können, sowie Informationsmaterialien für behandelnde Ärzte und Patienten zur Verfügung stellen. Letztere sollten auch in den Risikomanagementplan aufgenommen werden, um so auf das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen und die entsprechenden Warnhinweise aufmerksam zu machen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung bei Eisenmangelzuständen, bei denen oral einzunehmendes Eisen nicht ausreichend wirksam ist oder schlecht vertragen wird, vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise, Änderungen der Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen unter normalen Anwendungsbedingungen weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss nahm das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung zur Kenntnis.
- Der Ausschuss hat alle verfügbaren Daten zur Sicherheit von Eisen enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung aus klinischen und präklinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der publizierten Literatur sowie der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft.
- Der Ausschuss ist der Auffassung, dass der Nutzen von Eisen enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung in der Behandlung von Eisenmangelzuständen, bei denen der orale Verabreichungsweg nicht ausreichend ist oder schlecht vertragen wird, weiterhin die Risiken überwiegt.
- Der Ausschuss hat des Weiteren betont, dass intravenöse Eisenpräparate nur in einem Umfeld verabreicht werden sollten, in dem Mitarbeiter, die in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen geschult sind, sowie eine Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen umgehend verfügbar sind; darüber hinaus wurde eine sorgfältige Überwachung der Patienten während und für mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung eines intravenösen Eisenpräparats auf Anzeichen von Überempfindlichkeit empfohlen.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass bei Patienten mit vorbestehenden Allergien (einschließlich Allergien gegen Arzneimittel) oder mit Störungen des Immunsystems oder entzündlichen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) sowie bei Patienten mit schwerem Asthma, bekannten Ekzemen oder sonstigen atopischen Allergien in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen besteht und bei diesen Patienten intravenöse Eisenpräparate nur angewendet werden sollten, wenn davon auszugehen ist, dass der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt.
- Der Ausschuss war angesichts der derzeit vorliegenden Sicherheitsdaten der Ansicht, dass diese Eisen enthaltenden Arzneimittel zur intravenösen Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel sowie bei Patienten, bei denen allergische Reaktionen gegen andere parenterale Eisen enthaltende Präparate aufgetreten sind, kontraindiziert sein sollten, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufrecht zu erhalten; der CHMP hat des Weiteren betont, dass diese Arzneimittel schwangeren Frauen im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht verabreicht werden sollten und eine Behandlung auf das zweite oder dritte Trimester zu verlegen ist, sofern davon ausgegangen werden kann, dass der Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fetus deutlich überwiegt.
- Der Ausschuss gelangte zu der Ansicht, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationsmaterialien für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe, erforderlich sind; alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel werden aufgefordert, jährliche kumulative Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vorzulegen; der CHMP forderte die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Weiteren auf, eine PASS durchzuführen, mithilfe derer die Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen genauer bewertet werden können, sowie geeignete Informationsmaterialien für verschreibende Ärzte und Patienten zu entwickeln.

gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Eisen enthaltende Arzneimittel zur intravenösen Anwendung bei Eisenmangelzuständen, bei denen oral einzunehmendes Eisen nicht ausreichend wirksam ist oder schlecht vertragen wird, vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise, Änderungen der Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen unter normalen Anwendungsbedingungen weiterhin positiv ist.