

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af  
betingelserne for markedsføringstilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af intravenøst administrerede jernholdige lægemidler (se bilag I).

I 2011 blev den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) betænkelig ved risikoen for hypersensitivitetsreaktioner over for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler, der er indiceret ved jernmangel, når oral administration er utilstrækkelig eller tolereres dårligt, navnlig hos hæmodialysepatienter med kronisk nyresygdom, men også præ- eller postoperativt og ved forstyrrelser i absorptionen fra tarmen. Denne risiko gav især anledning til betænkelighed i forbindelse med produkter indeholdende lavmolekylært jern-dextran (LMWID), navnlig hos gravide kvinder, hos hvem der blev iagttaget uterus-hypertoni.

På denne baggrund anmodede Frankrig den 7. december 2011 i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF CHMP om at vurdere de nævnte betænkeligheder ved hypersensitivitet og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler, og at fremsætte en udtalelse om foranstaltninger, der er nødvendige for at garantere sikker og effektiv anvendelse, og om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse produkter burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Jernkomplekserne omfattet af denne procedure er jerngluconat (natriumferrigluconat), jernsukrose, jern-dextran, jerncarboxymaltose og jern(III)-isomaltosid 1000.

Ved hypersensitivitet (også kaldet allergiske reaktioner) forstås uønskede reaktioner fra det normale immunsystem, herunder allergier og autoimmunitet. Disse reaktioner kan være skadelige og ubehagelige eller undertiden dødelige. Hypersensitivitetsreaktioner kan klassificeres i henhold til Ring og Messmers<sup>1</sup> definition. Efter denne definition ses ved grad I hudsymptomer og/eller let febril reaktion, ved grad II målelige, men ikke livstruende symptomer, kardiovaskulære reaktioner (takykardi, hypotension), gastrointestinale forstyrrelser (kvalme) og påvirkning af respirationen, ved grad III-chok og livstruende spasmer af glatmuskulatur (bronkier, uterus), og ved grad IV hjerte- og/eller respirationsstop.

Indehaverne af markedsføringstilladelse blev af CHMP anmodet om at give en detaljeret analyse, klassificeret efter Ring og Messmer, til brug ved gennemgangen af risikoen for allergiske reaktioner.

CHMP gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring vedrørende hypersensitivitetsreaktioner over for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler.

### Prækliniske undersøgelser

Der er kun udført få prækliniske undersøgelser med lavmolekylære jern-dextraner (LMWID) og jern(III)-isomaltosid 1000, og indehaverne af markedsføringstilladelse indsendte kun data fra undersøgelser med sikkerhedsmæssige resultater af relevans for immunogeniciteten. For jerngluconat (natriumferrigluconat) blev der forelagt en oversigt over det toksikologiprogram, der var gennemført fra 1970'erne og indtil 1996 som dokumentation til registreringsansøgningen for natriumferrigluconatkomplekset. Både for jerncarboxymaltose og jernsukrose sås en klar hudreaktion efter administration af dextran (positiv kontrol) til marsvin, der havde fået indgivet immunserum indeholdende jern-dextran-antistoffer. Der sås imidlertid ingen hudreaktioner ved administration af ferricarboxymaltose eller jernsukrose. Desuden blev *in vitro*-reaktiviteten af en række markedsførte

---

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

intravenøst administrerede jernholdige præparater over for anti-dextranantistoffer bestemt ved omvendt radial immundiffusion.

Cytotoksiciteten af forskellige jernkomplekser er dokumenteret i litteraturen. Cytotoksiciteten medieres af dannelse af reaktive oxygenforbindelser (ROS). Cytotoksiciteten er en egenskab hos en række jernkomplekser, men effekten hænger ikke desto mindre sammen med kompleksets stabilitet og dermed af det kulhydrat, der er anvendt til coating. De foreliggende prækliniske data førte imidlertid ikke til afklaring af punktet immunogenicitet og gav derfor ikke mulighed for at drage endelige konklusioner. CHMP's konklusioner blev derfor baseret på kliniske data og lægemiddelovervågningsdata.

## **Klinisk sikkerhed**

### Kliniske undersøgelser

#### *Jern(III)-hydroxid-dextrankompleks*

Indehaverne af markedsføringstilladelse har kun udført to undersøgelser med lavmolekylært jern(III)-hydroxid-dextrankompleks.

Der er udført en systematisk gennemgang af den relevante publicerede litteratur, der indbefattede alle randomiserede kliniske undersøgelser og andre undersøgelsesdesign, herunder ukontrollerede, retrospektive og prospektive undersøgelser, som beskrev uønskede lægemiddelreaktioner i forbindelse med anvendelse af lavmolekylært jern(dextran-) (LMWID-) kompleks.

Der blev fundet i alt 33 publikationer med resultater vedrørende sikkerheden af LMWID. Den overvejende del af dem vedrørte patienter med kronisk nyresygdom og behandling af patienter i kronisk hæmodialyse. Andre patientgrupper var patienter i total parenteral ernæring, patienter, der ikke tålte eller responderede på oralt jern, børn med inflammatorisk tarmsygdom, kræftpatienter og gravide kvinder. De anvendte regimer spændte fra vedligeholdelsesdoser på 100 mg hos hæmodialysepatienter til fremskyndet totaldosis-infusion af høje doser. Størstedelen af undersøgelserne var retrospektive.

I de fleste publikationer blev størstedelen af de anafylaktoide reaktioner, der blev beskrevet med LMWID, klassificeret som Ring og Messmer sværhedsgrad I-II. Der var dog et tilfælde af grad IV (hjertestop), beskrevet i en artikel af Fishbane *et al.* (1996), og i hæmodialysepopulationen blev der i alt beskrevet 15 tilfælde af hypersensitivitet (7,3 %), hovedsagelig af grad II-III, (Haddad *et al.*, 2009), som alle indtrådte under administration af testdosen.

Der iagttoges højere total bivirkningsforekomst per patient og eksponering i LMWID end i jernsukrosegruppen, men ingen forskel mellem jernsukrose og jerngluconat i populationen med kronisk nyresygdom (Ganguli *et al.* 2008).

Der var tre publikationer vedrørende jernmangelanæmi, og ingen af disse omtalte anafylaktoide reaktioner.

I en population med inflammatorisk tarmsygdom fik 6 % af patienterne anafylaktoide reaktioner, Ring og Messmer grad I-II (Khalil *et al.*, 2011).

#### *Jern(III)-isomaltosid 1000*

Kun tre undersøgelser med jern(III)-isomaltosid 1000 er afsluttet, mens 11 undersøgelser stadig pågår. Alle undersøgelserne er udført i henhold til en protokol uden testdosis.

3 patienter fik bivirkninger af potentielt allergisk art i de afsluttede undersøgelser. To bivirkninger indgår i analysen af de allergiske reaktioner, der er klassificeret efter Ring og Messmer i de analyserede eller afsluttede undersøgelser. I de igangværende kliniske undersøgelser er der kun indberettet to tilfælde af alvorlige bivirkninger. Der er således fundet fire tilfælde af allergiske reaktioner med mulig sammenhæng med jern(III)-isomaltosid 1000 i undersøgelserne. Dette er ud af ca. 260 patienter, der var inkluderet i kliniske undersøgelser vedrørende jern(III)-isomaltosid 1000 (undersøgelser, som også vurderede sikkerhedsparametre). Sammenfattende kan der kun uddrages meget begrænsede sikkerhedsdata af de kliniske undersøgelser. Disse undersøgelser giver derfor ikke i sig selv grundlag for konklusioner om sikkerheden.

#### *Natriumferrigluconat*

Der blev udført én hovedundersøgelse og én støttende kontrolleret undersøgelse hos voksne til vurdering af virkningen og sikkerheden af natriumferrigluconat som førstevalgsbehandling af jernmangelanæmi hos patienter, der er i renal hæmodialyse og får tilskud af rekombinant humant erythropoietin.

I den kontrollerede hovedundersøgelse fik i alt 88 patienter natriumferrigluconat. 3 patienter fik allergiske reaktioner, der medførte seponering af produktet. De hyppigste bivirkninger, som optrådte i alle behandlingsgrupper, var hypotension (48,7 %), kvalme (31,9 %), opkastning (22,1 %) og kramper. Det må bemærkes, at hypotension, kvalme, opkastning og kramper ofte forekommer i forbindelse med hæmodialyse. 32 ud af 88 patienter fik en reaktion på injektionsstedet.

Der blev derudover forelagt publiceret litteratur. I alle forelagte undersøgelser blev der kun beskrevet én livstruende reaktion (Michael, *et al* 2002). Denne reaktion optrådte hos en patient med multiple lægemiddelallergier i anamnesen, herunder anafylaksi over for jern-dextran. Desuden er der kun beskrevet 3 patienter med alvorlige bivirkninger i forbindelse med intravenøst natriumferrigluconat. Et af disse tilfælde var en anafylaktoid reaktion, og et andet var en formodet alvorlig allergisk reaktion. Det er måske værd at bemærke, at disse patienter var allergiske over for henholdsvis penicillin og latex. CHMP drøftede potentialet for, at patienter med allergier (navnlig type 1-allergier) kan have forhøjet risiko for alvorlige allergiske reaktioner over for intravenøst jern.

Der forelå meget begrænsede oplysninger om sikkerheden ved graviditet og ved forstyrrelser i tarmabsorptionen. Én undersøgelse viste, at langsom administration af natriumferrigluconat medførte færre allergiske reaktioner end administration over kortere tid.

#### *Ferriccarboxymaltose*

Der er i alt inkluderet 13 134 patienter i 29 fase 1- til 3-undersøgelser, der var sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen og omfattede forskellige behandlingsområder (nefrologi, gynækologi, gastroenterologi, neurologi, kardiologi og jernmangelanæmi). Heraf har 6 608 fået jerncarboxymaltose, og de blev sammenlignet med patienter, der fik andre parenterale jernpræparater.

I alle undersøgelserne indberettedes 36 hypersensitivitetshændelser hos 35 patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen oplyste, at 25 af hændelserne havde sammenhæng med jerncarboxymaltose (20 af grad I, 2 af grad II, 2 af grad III og 1 af grad IV), 2 af hændelserne antoges ikke at have sandsynlig sammenhæng med jerncarboxymaltose (1 af grad II og 1 af grad IV), mens 9 af hændelserne var uden sammenhæng med jerncarboxymaltose (6 af grad I, 1 af grad II og 2 af grad III). Alle patienterne blev restitueret efter hypersensitivitetshændelsen. For én patients vedkommende optrådte hypersensitivitetshændelsen efter den første og den anden injektion. Der blev ikke iagttaget dosisrespons eller sammenhæng med administrationsmetoden (ufortyndet bolusinjektion versus fortyndet infusion) for hypersensitivitetshændelserne.

## *Jernsukrose*

Der blev forelagt 22 kliniske undersøgelser. I alle arme i disse undersøgelser blev der tilsammen inkluderet/behandlet over 8 000 patienter, hvoraf næsten halvdelen (N=4 048) fik jernsukrose, enten som testprodukt eller som reference- (sammenligningsbehandling). De øvrige kontrolpatienter fordelte sig på dem, der fik andre intravenøst administrerede jernholdige lægemidler (N=3 364), oralt jern (N=887), placebo (N=256) eller standardbehandling [N=159]. I nogle undersøgelser anvendtes kun jernsukrose, i andre indgik en placebo- eller standardbehandlingsarm, og i endnu andre undersøgelser var der et andet aktivt sammenligningsstof.

I henhold til den angivne Ring og Messmer-klassifikation blev 20 patienter restitueret uden sequelae, mens ét tilfælde (grad I, 1 patient) var uafsluttet på sidste opfølgningstidspunkt. I henhold til Ring & Messmer-algoritmen blev 15 ikke-alvorlige tilfælde alle kodet enten som grad I eller II. De 6 alvorlige tilfælde blev beskrevet som 1 tilfælde af grad I, 2 tilfælde af grad III og 3 af grad IV. Hyppigheden af hypersensitivitetsrelaterede hændelser med jernsukrose (0,27 %) i de analyserede kliniske undersøgelser var væsentligt lavere end risikoen for hypersensitivitetshændelser i de pågældende baggrundspopulationer (1,2-16,8 %).

## Erfaringer efter markedsføring

Det vigtigste grundlag for CHMP's vurdering og konklusioner var sikkerhedsdata efter markedsføring for alle jernkomplekserne.

### *Jern(III)-hydroxid-dextrankompleks*

Fra godkendelsestidspunktet frem til den 29. februar 2012 er der i alt modtaget 587 indberetningsrapporter, svarende til en indberetningsfrekvens af bivirkninger på 0,003 % (eller 1 093 case-rapporter pr. 100 000 patientdage). Størstedelen af tilfældene blev beskrevet som alvorlige (366/587; 62 %).

Der blev i alt beskrevet 168 tilfælde (28,6 %), hvor primærhændelsen var i systemorganklasse immunsystemet; heraf var 147 alvorlige. Alle tilfælde i denne systemorganklasse er blevet klassificeret i henhold til Ring og Messmer.

Grad III-tilfælde udgjorde størstedelen (53 %), efterfulgt af grad II (32 %). For tilfælde klassificeret som grad III var den oftest angivne betegnelse "anafylaktisk chok", og udfaldet af disse tilfælde var enten restitueret, ikke restitueret (kun ét tilfælde) eller ukendt (8 tilfælde). Seks tilfælde (4 %) blev klassificeret som grad IV (2 med anafylaktisk chok med dødeligt udfald, og 4 med anafylaktisk chok, der medførte hjertestop, men med fuld restitution).

I nogle tilfælde (108 ud af 168) blev tiden indtil reaktionens start angivet. I ca. 90 % af de tilfælde, hvor tiden indtil reaktionens start blev angivet, indtrådte reaktionen inden for de første ti minutter efter administrationen, og i ca. en tredjedel af tilfældene indtrådte den under administration af testdosen. Kun i et enkelt tilfælde blev reaktionen angivet som en sen begivenhed (efter én dag). Der blev angivet antiallergisk behandling i 94/168 tilfælde.

Alle alvorlige tilfælde, der blev beskrevet som en primær hændelse af ikke-immunsystemrelateret art, er gennemgået efter fælleskriterierne for benævnelse af bivirkninger (CTCAE) grad III-V for at undgå at overse potentielle allergiske reaktioner (n=219 yderligere tilfælde).

Når alle tilfælde, der ikke var beskrevet som immunreaktioner, blev klassificeret i henhold til CTCAE, blev ca. 20 % klassificeret som grad III. Langt størstedelen af tilfældene kunne ikke vurderes som potentielle alvorlige allergiske reaktioner.

Seks tilfælde blev klassificeret som grad V og fik alle dødeligt udfald som følge af hjertestop, hypotension eller kredsløbssvigt.

#### *Jern(III)-isomaltosid 1000*

Pr. 29. februar 2012 var der modtaget i alt 26 rapporter om hypersensitivitet, svarende til en bivirkningsindberetningsfrekvens på 0,02 %.

Størstedelen af tilfældene blev beskrevet som alvorlige, og fem af tilfældene blev beskrevet som en primær hændelse vedrørende immunsystemet. Heraf blev ét beskrevet som ikke alvorligt, og fire som alvorlige.

I henhold til Ring og Messmer-klassifikationen blev tre tilfælde klassificeret som anafylaktoide reaktioner af grad II, og et tilfælde som grad III. I to tilfælde blev der ikke beskrevet symptomer, og det blev ikke oplyst, om der blev givet nogen behandling for reaktionen, eller hvor lang tid der gik indtil reaktionens start ud over indberetningsdatoen, hvilket gjorde det vanskeligt at klassificere disse hændelser. Alle 5 patienter blev fuldt restitueret.

Som konklusion er der indgået 26 spontane indberetninger med jern(III)-isomaltosid 1000, hvoraf 17 blev anset for alvorlige, af hvilke 5 som nævnt vedrørte immunsystemet. Heraf blev 3 klassificeret som anafylaktoide reaktioner. 2 af disse 3 anafylaktoide reaktioner forekom hos patienter med Crohns sygdom.

#### *Jerngluconat (natriumferrigluconat)*

Følgende analyser blev udført på spontane eller uopfordrede indberetninger af lægeligt bekræftede eller ikke lægeligt bekræftede tilfælde, som blev registreret indtil den 15. december 2011. Analysen omfatter kun de tilfælde, hvor natriumferrigluconat blev indgivet parenteralt. I alt blev der registreret 1 649 tilfælde, heraf 546 alvorlige og 1 103 ikke-alvorlige, svarende til 6 179 bivirkninger.

Af allergiske reaktioner blev der fundet i alt 846 tilfælde / 1 524 bivirkninger, hvoraf ca. halvdelen var alvorlige og halvdelen ikke-alvorlige.

Natriumferrigluconat blev hovedsagelig ordineret til behandling af jernmangelanæmi, sjældent til behandling af anæmi under graviditet.

At de 20 patienter der fik en grad IV-reaktion, døde seks (6). Af disse 6 patienter døde de 5 af en ikke-allergisk reaktion få dage efter den sidste injektion (f.eks. komplikationer til amputation, septisk chok, bronkopulmonal sygdomskomplikation, rhabdomyolyse og lungeemboli). En patient med tidligere allergier og ikke nærmere beskrevne svære komplikationer efter administration af dextran døde efter en overdosis af natriumferrigluconat som følge af akut myokardieinfarkt samme dag som infusionen af natriumferrigluconat.

Af de 20 patienter, der fik en anafylaktisk reaktion af grad IV, havde 35 % (7/20) hypersensitivitetsreaktioner i anamnesen. Dette støtter konklusionen om, at risikoen for hypersensitivitetsreaktioner er forhøjet hos patienter med kendt allergi og immunbetingede eller inflammatoriske sygdomme (f.eks. systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis).

I ca. 1/3 af det samlede antal tilfælde (223/846), blev patienterne restitueret efter seponering af lægemidlet. I de 3 % af tilfældene, hvor natriumferrigluconat blev readministreret, fik patienterne bivirkninger af samme art, hovedsagelig allergiske reaktioner uden forværring af symptomerne. Kun 1 patient fik forværrede symptomer ved reintroduktion af natriumferrigluconat: en mindre hudreaktion på infusionsstedet efterfulgt af hypotension, synkope, kvalme og opkastning ved den anden administration. Alle disse patienter blev restitueret efter seponering af produktet.

Tilfælde af hypersensitivitetsreaktioner forekom også hos gravide kvinder. Hos 19 gravide kvinder blev der konstateret mindst én anafylaktisk reaktion. Disse 19 patienter blev restitueret ved seponering af natriumferrigluconat med eller uden korrigerende behandling. Størstedelen fik kun én infusion. I ca. 80 % af tilfældene var resultatet af graviditeten ukendt. På grund af den meget begrænsede eksponering *in utero* for natriumferrigluconat er der dog næppe risiko for abnormiteter hos nyfødte.

Af de 846 tilfælde med allergisk reaktion fik 55 patienter (6,5 %) en testdosis af natriumferrigluconat forud for den første intravenøse infusion. Denne testdosis synes ikke at forebygge optræden af svære reaktioner. Desuden kan en testdosis give den ordinerende læge en fejlagtig overbevisning om, at en allergisk reaktion er usandsynlig.

#### *Ferricarboxymaltose*

Frem til den 31. december 2011 blev der konstateret 236 hypersensitivitetsrelaterede tilfælde ved en samlet eksponering på 393 160 patientår. Dette svarer til en rate af hypersensitivitetshændelser på 0,060 %, hvilket er lavere end den, der fandtes i de kliniske undersøgelser.

Analyse af sværheden af hypersensitivitetstilfælde efter markedsføring viste, at af de 178 alvorlige tilfælde var 33 indlæggelseskrævende, 31 var livstruende, og 6 heraf havde allergi i anamnesen. Der blev desuden indberettet ét tilfælde med dødelig udgang.

Størstedelen af de hypersensitivitetsrelaterede bivirkninger (26,1 %) indtrådte 5-30 minutter efter behandlingen med ferricarboxymaltose, tæt efterfulgt af hypersensitivitetsrelaterede bivirkninger, der indtrådte under infusion/injektion (15,9 %).

Der ser ikke ud til at være noget ensartet mønster eller nogen forudsigelig dosis eller infusionshastighed, der har sammenhæng med risikoen for indtræden af disse bivirkninger, og vigtigt ser højere enkeltdoser ikke ud til at være korreleret med øget bivirkningsfrekvens eller -sværhed.

Som konklusion er data efter markedsføring i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil af jerncarboxymaltose. Der blev indberettet i alt 236 tilfælde af hypersensitivitetsreaktioner (hovedsagelig grad I og II). Der blev indberettet 34 tilfælde af grad III (14,4 %) og 2 af grad IV (0,8 %). Alle disse patienter blev restitueret. Derudover blev der indberettet ét tilfælde med dødelig udgang.

#### *Jernsukrose*

I markedsføringstilladelsesindehaverens database blev der i alt fundet 317 tilfælde af hypersensitivitet, der fandt sted ved en eksponering på 13 824 369 patientår (skæringsdato 31. december 2011). Størstedelen af patienterne var kvindelige.

Allergi i anamnesen forekom i 8 af de i alt 51 livstruende tilfælde (15,7 %; 8/51 tilfælde, det ene klassificeret som grad IV). Disposition for allergi eller kendt astma kan medføre en sværere reaktion.

Dosis umiddelbart før hændelserne varierer stærkt, både i databasen over de kliniske undersøgelser og databasen over sikkerhed efter markedsføring. Der ses intet sammenhængende mønster eller nogen forudsigelig dosis, og højere enkeltdoser synes ikke at være korreleret med øget bivirkningsfrekvens eller -sværhed.

Hændelserne synes ikke at have noget ensartet mønster, nogen sammenhæng med en forudsigelig dosis eller med administrationen, og vigtigt ser højere enkeltdoser ikke ud til at være korreleret med øget bivirkningsfrekvens eller -sværhed.

Størstedelen af de hypersensitivitetsrelaterede hændelser (15,1 %) indtrådte mellem 1 time og 24 timer efter behandlingen med jernsukrose, tæt efterfulgt af hypersensitivitetsrelaterede hændelser, der fandt sted efter mellem 5 og 30 minutter (13,9 %).

Som konklusion blev der efter markedsføring indberettet 317 tilfælde af hypersensitivitet (indberetningsfrekvens 0,0022 %). Hvor udfaldet blev oplyst, blev de fleste patienter restitueret uden sequelae (94,8 %). Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen blev der indberettet 9 dødelige tilfælde af hypersensitivitetsreaktion, af hvilke 6 (1,9 %, 6/317) blev anset for at have sammenhæng med behandlingen.

### Testdosis

For nogle af de vurderede parenterale jernholdige produkter anbefales administration af en testdosis før den endelige administration. Indberetningerne efter markedsføring viste, at en vellykket testdosis kan medføre falsk tryghed hos de sundhedspersoner, der er involveret i administration af produktet; der bør derfor ikke gives en testdosis. I stedet bør der udvises forsigtighed ved hver administration af jern, selv ved gentagne administrationer. Som konklusion anbefalede CHMP, at der ikke gives nogen testdosis af nogen af de intravenøst administrerede jernholdige produkter.

### **Foranstaltninger til risikominimering og andre lægemiddelovervågningsaktiviteter**

Som led i risikominimeringsforanstaltningerne fandt CHMP, at der bør gøres brug af al relevant information om sikker anvendelse af disse produkter for alle godkendte produkter, og vedtog derfor en ordlyd til alle relevante afsnit om risikoen for hypersensitivitetsreaktioner, herunder afsnittene om graviditet.

CHMP godkendte en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC), som formidler resultatet af denne gennemgang og den opdaterede administrationsmetode for produkterne i et miljø med uddannet personale og genoplivningsudstyr, som også fremhæver risikoen for hypersensitivitetsreaktioner.

Desuden anmodede CHMP indehaverne af markedsføringstilladelsen om årligt at indsende en samlet gennemgang af hypersensitivitetsindberetninger, alle dødelige tilfælde og alle tilfælde af graviditet, samt oplysninger om lægemiddelanvendelse. Denne anbefaling blev også givet af PRAC under det samråd, som CHMP anmodede om.

CHMP fastslog desuden, at der skal indsendes en opdateret risikostyringsplan for produkter, for hvilke der i forvejen findes risikostyringsplan; for produkter uden EU-risikominimeringsplan anmoder CHMP indehaverne af markedsføringstilladelsen om at indsende en sådan.

Desuden anmodede PRAC om, at der sammen med indsendelse af risikostyringsplanen forelægges en protokol til en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) til nærmere karakterisering af sikkerhedsproblemerne i forbindelse med hypersensitivitetsreaktionerne. Denne anbefaling blev også givet af PRAC under det samråd, som CHMP anmodede om.

Endelig anmodede CHMP om, at der som en del af risikostyringsplanen forelægges oplysningsmateriale til både ordinerende læger og patienter, hvor risici og advarsler vedrørende hypersensitivitetsreaktioner fremhæves (f.eks. gennem en tjekliste, der indføres på nationalt plan).

### **Samlet konklusion**

Udvalget gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden af intravenøst administrerede jernholdige lægemidler hvad angår hypersensitivitetsreaktioner.



Da konklusionerne i denne vurdering hovedsagelig blev baseret på data efter markedsføring, var det ikke muligt at skelne mellem disse jernkomplekser hvad angår hypersensitivitetsreaktioner. CHMP's konklusioner finder derfor anvendelse på alle de jernkomplekser, der er omfattet af indbringelsen.

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler er gunstigt, da fordelene fortsat overstiger risiciene til behandling af jernmangel, når oral administration er utilstrækkelig eller ikke tolereres. CHMP vedtog desuden andre ændringer af produktinformationen, supplerende lægemiddelovervågning og risikominimeringsforanstaltninger over for hypersensitivitetshændelser hos alle patienter, herunder administration under graviditet. Specielt for graviditet anbefalede CHMP, at intravenøst administrerede jernkomplekser ikke gives til kvinder i de tidlige stadier af graviditeten, da orale jernpræparater kan være veltolererede i første trimester. I de senere stadier af graviditeten kan der gives intravenøst administrerede jernpræparater, men kun under nøje hensyn til risiciene for moderen og fosteret. For patienter med kendt allergi og immunbetingede eller inflammatoriske sygdomme (f.eks. systemisk lupus erythematosus, og reumatoid arthritis) kan disse produkter øge risikoen for forværring af sygdommen og bør kun gives, når fordelene skønnes at opveje risiciene. Alle administrationer af disse jernkomplekser skal gives i et miljø, hvor der er personale til stede, som kan genkende og behandle hypersensitivitetsreaktioner, og hvor der forefindes genoplivningsudstyr. Ligeledes anbefales tæt overvågning for tegn på hypersensitivitet under og mindst 30 minutter efter hver administration af et intravenøst jernprodukt.

CHMP konkluderede, at oplysningen om testdosis ikke er hensigtsmæssig, da den kan give sundhedspersoner en falsk sikkerhedsfølelse.

CHMP bestemte, at der skal udsendes en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) om resultatet af denne gennemgang.

CHMP vedtog, at indehaverne af markedsføringstilladelse desuden årligt skal indsende samlede oversigter over indberetningsrapporter om hypersensitivitet, alle dødeligt tilfælde, alle graviditeter samt data om lægemiddelanvendelse, og at dette skal ske med samme skæringstidspunkt, samme definition af eksponering, samme definition af hændelse (bivirkning) og med sværhed klassificeret efter Ring og Messmer. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal derudover ændre deres risikostyringsplan, i risikostyringsplanen forelægge protokol til en PASS til karakterisering af sikkerhedsproblemerne ved hypersensitivitetsreaktioner og desuden udlevere oplysningsmateriale til ordinerende læger og patienter. Dette oplysningsmateriale skal indgå i risikostyringsplanen og skal fremhæve risici og advarsler i forbindelse med hypersensitivitetsreaktioner.

### **Benefit/risk-forhold**

Udvalget konkluderede, at i jernmangelsituationer, hvor oralt jern ikke er tilstrækkeligt eller ikke er veltolereret, er benefit/risk-forholdet for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler fortsat positivt under normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af de vedtagne betingelser, advarsler og ændringer i produktinformationen og de vedtagne supplerende lægemiddelovervågnings- og risikominimeringsforanstaltninger.

### **Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen**

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler,

- udvalget gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden ved intravenøst administrerede jernholdige lægemidler med henblik på hypersensitivitetsreaktioner,
- udvalget er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler er gunstigt, da fordelene fortsat overstiger risiciene til behandling af jernmangel, når oral administration er utilstrækkelig eller ikke tolereres,
- udvalget understregede desuden, at intravenøse, jernholdige lægemidler kun bør administreres, når der på behandlingsstedet umiddelbart forefindes personale, som er oplært i at vurdere og håndtere anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, samt genoplivningsudstyr. Patienterne skal overvåges tæt for tegn på hypersensitivitet under og mindst 30 minutter efter hver administration af et intravenøst administreret jernprodukt,
- udvalget fandt, at risikoen for hypersensitivitet er øget hos patienter med kendte allergier (herunder lægemiddelallergi) og hos patienter med immunbetingede eller inflammatoriske sygdomme (f.eks. systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis) eller med anamnese med svær astma, eksem eller anden atopisk allergi. Hos sådanne patienter bør intravenøst administrerede jernholdige lægemidler kun anvendes, hvis fordelene skønnes klart at overstige den potentielle risiko,
- udvalget fandt, at i betragtning af de på nuværende tidspunkt tilgængelige sikkerhedsdata og for at opretholde et gunstigt benefit/risk-forhold bør sådanne intravenøst administrerede jernholdige lægemidler være kontraindiceret, når der i anamnesen er hypersensitivitet eller reaktioner over for det aktive indholdsstof eller nogen af hjælpestofferne eller tidligere allergisk reaktion over for andre parenterale jernholdige produkter. Desuden understregede CHMP, at disse produkter ikke bør gives til gravide kvinder i første trimester; behandlingen bør kun gives i andet eller tredje semester, og kun hvis fordelene skønnes klart at overstige de potentielle risici for både moderen og fostret,
- udvalget konkluderede, at der behøves yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til patienter og sundhedspersoner. Alle indehavere af markedsføringstilladelse for disse produkter skal årligt indsende kumulative indberetninger om hypersensitivitetsreaktioner. CHMP anmodede desuden om, at der udføres en PASS til nærmere vurdering af sikkerhedsproblemer med hypersensitivitetsreaktioner, og at der udarbejdes passende informationsmateriale til patienter og ordinerende læger,

konkluderede udvalget, at i jernmangelsituationer, hvor oralt jern ikke er tilstrækkeligt eller ikke er veltolereret, er benefit/risk-forholdet for intravenøst administrerede jernholdige lægemidler fortsat positivt under normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af de vedtagne betingelser, advarsler og ændringer i produktinformationen og de vedtagne supplerende lægemiddelovervågnings- og risikominimeringsforanstaltninger.