

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos intravenosos que contienen hierro (véase el anexo I)

En 2011 la agencia francesa de medicamentos (ANSM) manifestó su preocupación respecto al riesgo de que se produjeran reacciones de hipersensibilidad con los medicamentos intravenosos que contienen hierro, indicados en la deficiencia de hierro cuando la administración oral es insuficiente o no se tolera bien, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (hemodiálisis), pero también en los preoperatorios y postoperatorios, o en caso de alteraciones de la absorción intestinal. Este riesgo era especialmente preocupante en el caso de productos que contienen hierro-dextrano de bajo peso molecular, en especial para las mujeres embarazadas, en las cuales se observó hipertensión uterina.

A la vista de ello, el 7 de diciembre de 2011, Francia solicitó al CHMP, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, que evaluara las cuestiones precedentes relativas a la hipersensibilidad y su impacto sobre la relación riesgo/beneficio para los medicamentos intravenosos que contienen hierro, y que emitiera un dictamen sobre las medidas necesarias para garantizar un uso seguro y eficaz, y sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

Los complejos de hierro contemplados en este procedimiento son hierro gluconato (gluconato férrico de sodio), hierro sacarosa, hierro dextrano, hierro carboximaltosa y hierro (III) isomaltósido 1000.

La hipersensibilidad (también denominada reacción alérgica) hace referencia a las reacciones no deseadas producidas por el sistema inmunitario normal, como las alergias y la autoinmunidad. Dichas reacciones pueden ser dañinas, incómodas o, en ocasiones, mortales. Una de las formas de clasificar las reacciones de hipersensibilidad es conforme a la definición de Ring y Messmer¹. Según esta definición, los síntomas en el grado I son cutáneos y/o fiebre leve; el grado II corresponde a síntomas medibles, pero que no ponen en peligro la vida, reacciones cardiovasculares (taquicardia, hipotensión), trastornos gastrointestinales (náuseas) y alteraciones respiratorias; el grado III implica síntomas de choque, espasmos de la musculatura lisa (bronquios, útero) que ponen en peligro la vida, y el grado IV cursa con parada cardíaca y/o respiratoria.

El CHMP solicitó a los titulares de la autorización de comercialización (TAC) un análisis detallado, conforme a la clasificación de Ring y Messmer, con motivo de esta revisión sobre el riesgo de reacciones alérgicas.

El CHMP revisó todos los datos disponibles procedentes de los estudios preclínicos y clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización relativos a las reacciones de hipersensibilidad con los medicamentos intravenosos que contienen hierro.

Estudios preclínicos

Solo se han realizado algunos estudios preclínicos con hierro dextrano de bajo peso molecular, hierro (III) isomaltósido 1000, y en los datos presentados por los TAC únicamente se hacía referencia a estudios con resultados sobre seguridad relevantes para la inmunogenicidad. Para el hierro gluconato (gluconato férrico de sodio) se presentó un resumen del programa de toxicología realizado entre 1970 y 1996 en apoyo al registro del complejo gluconato férrico de sodio. En cuanto a la carboximaltosa férrica y al hierro sacarosa, en estudios con cobayas a los que se administró suero inmune que contenía anticuerpos frente a hierro-dextrano se observó una reacción cutánea clara tras la administración del dextrano (control positivo). Sin embargo, no se produjeron reacciones cutáneas tras la administración de carboximaltosa férrica o hierro sacarosa. Además, se evaluó la reactividad *in vitro* para anticuerpos anti-

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

dextrano de diversos preparados intravenosos comerciales con hierro en un ensayo de inmunodifusión radial inversa.

En las publicaciones científicas se ha documentado la citotoxicidad de varios complejos de hierro. Dicha toxicidad está facilitada por la formación de especies reactivas del oxígeno y es aplicable a diversos complejos de hierro, aunque el efecto está relacionado con la estabilidad del complejo y, por tanto, del carbohidrato utilizado en el revestimiento. Sin embargo, el análisis de los datos preclínicos existentes no aclaró el aspecto inmunogénico, por lo que tales datos no permitieron llegar a ninguna conclusión firme; las conclusiones del CHMP se basaron en los datos clínicos y de farmacovigilancia.

Seguridad clínica

Estudios clínicos

Complejo hidróxido de hierro (III) dextrano

Solo se han realizado dos estudios por parte del TAC con el complejo hidróxido de hierro (III) dextrano de bajo peso molecular.

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de las publicaciones científicas relevantes y se han incluido los estudios clínicos aleatorizados y otros estudios con diseños prospectivos y retrospectivos no controlados, si en ellos se informaba de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas al uso del complejo hierro dextrano de bajo peso molecular.

En total, se han identificado 33 publicaciones con información sobre la seguridad del hierro dextrano de bajo peso molecular. La inmensa mayoría de ellas se referían a pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y al tratamiento en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) crónica. Otros grupos eran las personas que recibían nutrición parenteral total en el domicilio, las que no toleraban o no respondían al hierro por vía oral, los niños con enfermedad intestinal inflamatoria (EII), los pacientes con cáncer y las mujeres embarazadas. Se utilizaron regímenes posológicos distintos, desde dosis de mantenimiento de 100 mg en la HD hasta infusiones aceleradas de dosis totales muy altas. La mayor parte de los estudios eran retrospectivos.

En la mayor parte de las publicaciones, la mayoría de las reacciones anafilactoides comunicadas con hierro dextrano de bajo peso molecular tuvieron una intensidad de grado I-II según la clasificación de Ring y Messmer. Sin embargo, se comunicó 1 reacción de grado IV (parada cardíaca) en la publicación de Fishbane *et al.* (1996) y en la población en HD se produjo un total de 15 reacciones de hipersensibilidad (7,3 %) principalmente de grado II-III (Haddad *et al.*, 2009), todas ellas durante la dosis de prueba.

Se observó una mayor incidencia de acontecimientos adversos (AA) por paciente y exposición en el grupo de hierro dextrano de bajo peso molecular, comparado con el grupo de hierro sacarosa, pero no hubo diferencia entre los grupos de hierro sacarosa y de hierro gluconato (Ganguli *et al.*, 2008) en la población con IRC.

En 3 publicaciones sobre anemia ferropénica no se comunicaban reacciones anafilactoides.

En la población con EII, según Khalil *et al.* (2011), el 6 % de los pacientes sufrieron reacciones anafilactoides (grado I-II de Ring y Messmer).

Hierro (III) isomaltósido 1000

Solo se han completado 3 estudios con hierro (III) isomaltósido 1000; 11 están todavía en curso. Todos los estudios se han llevado a cabo aplicando un protocolo que no incluye una dosis de prueba.

En los estudios finalizados, 3 pacientes sufrieron RAM de naturaleza posiblemente alérgica. De los estudios analizados o finalizados, 2 RAM se han incluido en el análisis de reacciones alérgicas, de acuerdo con la clasificación de Ring y Messmer. En los estudios clínicos en curso solo se han comunicado 2 reacciones adversas graves. Por tanto, en los ensayos se han encontrado 4 casos de reacciones alérgicas posiblemente relacionadas con hierro (III) isomaltósido 1000, en los 260 pacientes incluidos en los estudios clínicos sobre hierro (III) isomaltósido 1000 (estudios que también evaluaron los parámetros de seguridad). En resumen, los datos sobre seguridad procedentes de estudios clínicos son muy limitados. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones sobre seguridad solo de estos estudios.

Gluconato férrico de sodio

Se han llevado a cabo dos estudios controlados (uno fundamental y otro de apoyo) en adultos para evaluar la eficacia y seguridad del gluconato férrico de sodio como tratamiento de primera línea para la anemia ferropénica en pacientes sometidos a hemodiálisis con suplemento de eritropoyetina humana recombinante.

En el estudio controlado fundamental se administró gluconato férrico de sodio a 88 pacientes. De ellos, 3 sufrieron reacciones alérgicas que obligaron a interrumpir el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes experimentados por los pacientes en todos los grupos de tratamiento fueron hipotensión (48,7 %), náuseas (31,9 %), vómitos (22,1 %) y calambres. Debe señalarse que hipotensión, náuseas, vómitos y calambres son síntomas asociados a menudo con la hemodiálisis. Además, 32 de los 88 pacientes experimentaron una reacción en el lugar de la inyección.

También se presentaron publicaciones científicas. Entre todos los estudios facilitados, solo se comunicaba una reacción que podía suponer un peligro para la vida (Michael *et al.*, 2002). Dicha reacción se produjo en 1 paciente con antecedentes de alergias a múltiples fármacos, incluida anafilaxia por hierro dextrano. Además, solo se han descrito 3 casos de pacientes con acontecimientos adversos graves relacionados con el gluconato férrico de sodio intravenoso. Uno de ellos fue una reacción anafilactoide y otro probablemente una reacción alérgica grave. Puede ser interesante señalar que estos pacientes tenían alergia a la penicilina y alergia al látex, respectivamente. El CHMP comentó la posibilidad de que los pacientes con alergias (en especial alergias de tipo 1) pueden tener un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves al hierro intravenoso.

Los datos proporcionados sobre la seguridad durante el embarazo y en las alteraciones de la absorción intestinal eran muy limitados. Un estudio mostraba que la administración lenta de gluconato férrico de sodio provocaba menos reacciones alérgicas que cuando se administró durante un periodo de tiempo menor.

Carboximaltosa férrica

Participaron en total 13.134 pacientes en 29 estudios de fase 1 a 3 patrocinados por el TAC, de distintas áreas terapéuticas (nefrología, ginecología, gastroenterología, neurología, cardiología y anemia ferropénica), de los cuales 6.608 recibieron carboximaltosa férrica y se compararon con los que recibieron otras formas de hierro por vía parenteral.

En el total de los estudios, se comunicaron 36 acontecimientos de hipersensibilidad en 35 pacientes.

El TAC informó de que 25 acontecimientos estaban relacionados con la carboximaltosa férrica (20 de grado I, 2 de grado II, 2 de grado III y 1 de grado IV), 2 acontecimientos era improbable que

estuvieran relacionados con la carboximaltosa férrica (1 de grado II y 1 de grado IV) y 9 acontecimientos no estaban relacionados con la carboximaltosa férrica (6 de grado I, 1 de grado II y 2 de grado III). Todos los pacientes se recuperaron del acontecimiento de hipersensibilidad. En 1 paciente, el acontecimiento de hipersensibilidad se produjo después de la primera y la segunda inyección. En los acontecimientos de hipersensibilidad no se observó una relación dosis-respuesta ni con el método de administración (inyección en bolo sin diluir respecto a infusión diluida).

Hierro sacarosa

Se presentaron 22 estudios clínicos. Se incluyó/trató a unos 8.000 pacientes en todos los grupos de estos ensayos clínicos, de los cuales al menos la mitad (N = 4.048) recibieron tratamiento con hierro sacarosa, ya fuera con el producto sometido a ensayo o con el producto de referencia (comparador). Los pacientes de control se han agrupado en los que recibieron otras preparaciones intravenosas de hierro (N = 3.364), hierro oral (N = 887), placebo (N = 256) o fueron tratados según la práctica médica habitual (N = 159). Algunos estudios solo incluyeron tratamiento con hierro sacarosa, otros incluyeron un grupo placebo o tratado según la práctica médica habitual, y otros estudios incluyeron otra sustancia activa como comparador.

Siguiendo la clasificación de Ring y Messmer, se comunicaron 20 casos de pacientes que se recuperaron sin secuelas y 1 caso (grado I, 1 paciente) que estaba en proceso de recuperación en la última visita de seguimiento. Conforme al algoritmo de Ring y Messmer, hubo 15 casos no graves, clasificados como grado I o II. Los 6 casos graves se comunicaron como 1 caso de grado I, 2 casos de grado III, y 3 casos de grado IV. La frecuencia de acontecimientos relacionados con hipersensibilidad comunicados con hierro sacarosa en los ensayos clínicos analizados (0,27 %) fue considerablemente menor que el riesgo de acontecimientos de hipersensibilidad para las poblaciones estudiadas (1,2-16,8 %).

Experiencia posterior a la comercialización

Los principales datos de seguridad utilizados en la valoración y las conclusiones del CHMP fueron los datos posteriores a la comercialización para todos los complejos.

Complejo hidróxido de hierro (III) dextrano

Desde el momento de la autorización hasta el 29 de febrero de 2012, se recibió un total de 587 informes de casos, con una tasa de RAM comunicadas del 0,003 % (que corresponde a 1.093 informes de casos para 100.000 pacientes-días). La mayor parte de los casos se comunicaron como graves (366/587; 62 %).

Un total de 168 casos se comunicaron como un acontecimiento principal dentro de la clasificación por órgano o sistema (SOC) de trastornos del sistema inmunológico (28,6 %) incluyendo 147 graves. Todos los casos dentro de esta SOC se definieron según la clasificación de Ring y Messmer.

La mayor parte de los casos se consideraron de grado III (53 %), seguido por los de grado II (32 %). Para los casos clasificados en grado III, el más frecuentemente comunicado fue "choque anafiláctico", y el desenlace de los casos fue: recuperado, no recuperado (solo 1 caso) o desconocido (8 casos). Seis casos (4 %) se clasificaron en grado IV (2 comunicados como choque anafiláctico con resultado de muerte y 4 como choque anafiláctico con resultado de parada cardíaca (todos los pacientes se recuperaron completamente).

En algunos casos (108 de 168) se comunicó el tiempo hasta la aparición de la reacción. Aproximadamente en el 90 % de los casos en que se comunicó el tiempo hasta la aparición de la reacción, esta ocurrió en los primeros 10 minutos de la administración, y casi en un tercio de los casos se produjo durante la dosis de prueba. Solo en un caso la aparición se comunicó como un acontecimiento que ocurrió tardíamente (después de 1 día). Se administró tratamiento antialérgico en 94 de 168 casos.

Todos los casos graves comunicados con un acontecimiento principal no situado dentro de trastornos del sistema inmunológico se han revisado de acuerdo con los criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) de grado III-V, para que no pasara desapercibida ninguna potencial reacción alérgica grave (N = 219 casos adicionales).

Cuando se clasifican todos los casos no comunicados como reacciones inmunitarias, de acuerdo con los CTCAE aproximadamente el 20 % se clasificaron en grado III. Una gran mayoría de los casos no pudieron evaluarse como potenciales reacciones alérgicas graves.

Seis casos se clasificaron en grado V; todos ellos tuvieron un resultado mortal debido a parada cardíaca, hipotensión o insuficiencia circulatoria.

Hierro (III) isomaltósido 1000

A 29 de febrero de 2012 se habían recibido en total 26 informes de casos sobre hipersensibilidad, con una tasa de RAM comunicadas del 0,02 %.

La mayor parte de los casos se consideraron graves y se notificaron 5 casos con un acontecimiento principal dentro de trastornos del sistema inmunológico, de los cuales 1 se consideró grave y 4 no graves.

Conforme a la clasificación de Ring y Messmer, 3 casos fueron reacciones anafilactoides de grado II y 1 caso de grado III. En 2 casos no se comunicaron los síntomas, tampoco se indicó si la reacción necesitó tratamiento ni el tiempo transcurrido hasta su aparición, aparte del día en que se comunicó el acontecimiento, lo cual dificultó la clasificación de estos acontecimientos. Los 5 pacientes se recuperaron por completo.

En resumen, hubo un total de 26 informes espontáneos sobre acontecimientos con hierro (III) isomaltósido 1000; 17 se consideraron graves, entre ellos 5 dentro de trastornos del sistema inmunológico, tal como se ha indicado anteriormente. De estos, 3 se clasificaron como reacciones anafilactoides, 2 de las cuales se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn.

Hierro gluconato (gluconato férrico de sodio)

Los análisis que siguen se han realizado con los casos comunicados de forma espontánea o solicitados, médicamente confirmados o no, registrados hasta el 15 de diciembre de 2011. Solo se tuvieron en cuenta los casos en que el gluconato férrico de sodio se administró por vía parenteral. Se registró un total 1.649 casos, 546 graves y 1.103 no graves, que correspondieron a 6.179 RAM.

Respecto a las reacciones alérgicas, se identificaron 846 casos/1.524 RAM/AA, la mitad de los cuales fueron graves y la otra mitad no graves, aproximadamente.

El gluconato férrico de sodio se prescribió principalmente para tratar la anemia ferropénica y en algunos casos para tratar la anemia durante el embarazo.

De los 20 pacientes que presentaron una reacción de grado IV, 6 murieron. De estos 6 pacientes, 5 fallecieron a causa de una reacción no alérgica pocos días después de la última inyección (complicaciones de una amputación, choque séptico, complicación de una enfermedad broncopulmonar, rhabdomiólisis y embolia pulmonar) y 1 paciente con alergias previas y complicaciones graves no especificadas tras la administración de dextrano recibió una sobredosis de gluconato férrico de sodio y falleció por infarto de miocardio el día de la infusión del gluconato férrico de sodio.

De los 20 que presentaron una reacción anafiláctica de grado IV, el 35 % (7/20) tenían antecedentes de reacciones de hipersensibilidad. Esto refuerza la conclusión de que el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aumenta en pacientes con alergias conocidas y con enfermedades inmunitarias o inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide).

Casi en un tercio de los casos (223/846) los pacientes se recuperaron al retirar el fármaco. En el 3 % de los casos en los que se volvió a administrar gluconato férrico de sodio, los pacientes experimentaron el mismo tipo de RAM, principalmente reacciones alérgicas sin agravamiento de los síntomas. Solo en 1 paciente se agravaron los síntomas al volver a administrar gluconato férrico de sodio: reacción cutánea menor en el lugar de la infusión, seguida de hipotensión, síncope, náuseas y vómitos en la segunda administración. Todos estos pacientes se recuperaron tras retirar el fármaco.

Entre los casos con reacciones de hipersensibilidad hubo mujeres embarazadas, 19 de las cuales sufrieron al menos una reacción anafiláctica. Las 19 pacientes se recuperaron al retirar el gluconato férrico de sodio, con o sin tratamiento correctivo. La mayoría de ellas recibieron solo una infusión. Casi en el 80 % de los casos no se tuvo conocimiento del resultado del embarazo. Sin embargo, dada la limitadísima exposición *in utero* al gluconato férrico de sodio, el riesgo de que los neonatos desarrollasen cualquier anomalía parece poco probable.

Entre los 846 casos de reacciones alérgicas, 55 pacientes (6,5 %) recibieron una dosis de prueba de gluconato férrico de sodio antes de la primera infusión intravenosa. La dosis de prueba no parece prevenir la aparición de reacciones intensas. Por otra parte, podría dar al médico una falsa sensación de que es improbable que se produzca una reacción alérgica.

Carboximaltosa férrica

Hasta el 31 de diciembre de 2011, se identificaron 236 casos asociados a hipersensibilidad, para una exposición total de 393.160 pacientes-años. Esto corresponde a una frecuencia de acontecimientos de hipersensibilidad del 0,060 %, menor que la frecuencia encontrada en los ensayos clínicos.

El análisis de la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad posteriores a la comercialización mostró que 33 de los 178 casos graves requirieron hospitalización, 31 de los 178 casos graves fueron de naturaleza tal que podía suponer un peligro para la vida, de los cuales 6 pacientes presentaban antecedentes de alergias. También se comunicó 1 caso de muerte.

La mayoría de los AA asociados a hipersensibilidad (26,1 %) se produjeron entre 5 y 30 minutos después del tratamiento con carboximaltosa férrica, seguidos de cerca por los AA asociados a hipersensibilidad que se produjeron durante la infusión/inyección (15,9 %).

No parece haber un patrón coherente, una dosis predictiva o una velocidad de infusión que puedan relacionarse con la probabilidad de que se produzcan estos acontecimientos y, lo que es más importante, la mayor potencia de las dosis individuales no parece estar relacionada con un aumento de la frecuencia o intensidad de los acontecimientos.

En resumen, los datos posteriores a la comercialización concuerdan con el perfil de seguridad conocido de la carboximaltosa férrica. Se comunicaron en total 236 casos de reacciones de hipersensibilidad (principalmente de grado I y II). Hubo 34 de grado III (14,4 %) y 2 de grado IV (0,8 %). Todos estos pacientes se recuperaron. También se comunicó 1 caso de muerte.

Hierro sacarosa

Se encontraron en total 317 casos de hipersensibilidad en la base de datos del TAC, para 13.824.369 pacientes-años (hasta el 31 de diciembre de 2011). La mayor parte de los pacientes eran mujeres.

En 8 de los 51 casos que podían suponer un peligro para la vida (15,7 %), uno de ellos clasificado en grado IV, el paciente presentaba un historial de alergia. La predisposición a las alergias o a padecer asma pueden dar lugar a una reacción más intensa.

La dosis administrada inmediatamente antes de los acontecimientos, tanto en la base de datos de ensayos clínicos como en la de seguridad posterior a la comercialización, variaba ampliamente. No parece haber un patrón coherente o una dosis predictiva de la probabilidad de estos acontecimientos, y

la mayor potencia de las dosis individuales no parece estar relacionada con un aumento de la frecuencia o intensidad de los acontecimientos.

No hay un patrón coherente, una dosis predictiva o una forma de administración que puedan relacionarse con la probabilidad de que se produzcan estos acontecimientos y, lo que es más importante, la mayor potencia de las dosis individuales no parece estar relacionada con un aumento de la frecuencia o intensidad de los acontecimientos.

La mayoría de los acontecimientos asociados a hipersensibilidad (15,1 %) se produjeron entre 1 hora y 24 horas después del tratamiento con hierro sacarosa, seguidos de cerca por los acontecimientos asociados a hipersensibilidad que se produjeron entre 5 y 30 minutos (13,9 %).

En resumen, por lo que respecta a los datos posteriores a la comercialización, se comunicaron 317 casos de hipersensibilidad (frecuencia, 0,0022 %). En los casos en que se conoce el desenlace, la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas (94,8 %). Según el TAC, de los 9 casos mortales de reacciones de hipersensibilidad comunicados, 6 (1,9 %, 6/317) se consideraron relacionados.

Dosis de prueba

Algunos de los productos parenterales evaluados que contienen hierro recomiendan administrar una dosis de prueba antes de la administración final. Dado que los informes posteriores a la comercialización muestran que una dosis de prueba que no provoca problemas puede dar a los profesionales sanitarios una falsa sensación de seguridad a la hora de administrar el producto, no debe aplicarse ninguna dosis de prueba. En lugar de esto, deben extremarse las precauciones en cada administración de hierro, incluso en los casos de administraciones repetidas. En resumen, el CHMP recomendó no administrar dosis de prueba de ninguno de los productos intravenosos que contienen hierro.

Medidas encaminadas a minimizar el riesgo y otras actividades de farmacovigilancia

Como parte de las medidas de minimización del riesgo, el CHMP consideró que era necesario garantizar que estuviera disponible en los productos autorizados toda la información pertinente para el uso seguro de restos y, por tanto, acordó que el redactado de todas las secciones relevantes advirtiera del riesgo de reacciones de hipersensibilidad, incluidas las secciones relativas al embarazo.

El CHMP aprobó una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para notificar los resultados de la presente revisión e informarles del método actualizado de administración de estos productos en un entorno que cuente con personal experto en reanimación y unidades preparadas para tal fin, así como insistir en el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

Además, el CHMP solicitó a los TAC que enviaran revisiones acumuladas anuales de los informes de casos de hipersensibilidad, todos los casos de muerte y todos los casos de embarazo, junto con los datos de uso anuales. Estas recomendaciones también las realizó el PRAC en el marco de la consulta solicitada por el CHMP.

El CHMP también estuvo de acuerdo en la necesidad de presentar un plan actualizado de gestión del riesgo para aquellos productos que ya cuenten con dicho plan; para los medicamentos que no tengan un plan de minimización del riesgo, el CHMP solicitará a los TAC que presenten uno.

Por otra parte, el PRAC solicitó la presentación, dentro del plan de gestión del riesgo, de un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS), a fin de caracterizar mejor las cuestiones relativas a la seguridad para las reacciones de hipersensibilidad. Estas recomendaciones también las realizó el PRAC en el marco de la consulta solicitada por el CHMP.

Por último, el CHMP ha solicitado, dentro del plan de gestión del riesgo, materiales de formación para médicos y pacientes en los que se haga hincapié en los riesgos y advertencias relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, una lista de comprobación que debe aplicarse a escala nacional).

Conclusiones generales

El Comité revisó todos los datos disponibles procedentes de los estudios preclínicos y clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, relativos a la seguridad de los medicamentos intravenosos que contienen hierro, por lo que respecta a las reacciones de hipersensibilidad.

Dado que las conclusiones de esta evaluación se desprenden principalmente de los datos posteriores a la comercialización, no han podido identificarse diferencias entre estos complejos de hierro en términos de reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, las conclusiones del CHMP son aplicables a todos los complejos de hierro evaluados en este arbitraje.

El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos intravenosos que contienen hierro es favorable, ya que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos en el tratamiento del déficit de hierro cuando la administración por vía oral no resulta suficiente o no se tolera bien. Asimismo, el CHMP acordó otros cambios en la información del producto, actividades de farmacovigilancia complementarias y medidas de minimización del riesgo destinadas a tratar los acontecimientos de hipersensibilidad para todos los pacientes, incluida la administración durante el embarazo. En el caso específico de las mujeres embarazadas, como el hierro oral se toleraría bien en el primer trimestre del embarazo, el CHMP recomendó que no se administrasen complejos de hierro intravenosos a las mujeres en las primeras etapas del embarazo. En las últimas etapas, podrían administrarse preparados de hierro intravenosos, pero solo después de considerar cuidadosamente los riesgos inherentes para la madre y el feto. En los pacientes con alergias conocidas y con enfermedades inmunitarias o inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) podría aumentar el riesgo cuando se administran estos productos, ya que la enfermedad podría empeorar, a menos que se considere que los beneficios superan a los riesgos para estos pacientes. Todas las administraciones de estos complejos de hierro deben hacerse en un entorno cuyo personal sea capaz de reconocer y tratar las reacciones de hipersensibilidad y en el que haya disponibles unidades de reanimación. También se recomienda una estrecha vigilancia del paciente para detectar signos de hipersensibilidad durante al menos 30 minutos después de cada administración de un producto intravenoso que contenga hierro.

El CHMP concluyó que la información obtenida de una dosis de prueba no es apropiada y podría dar una falsa sensación de seguridad a los profesionales sanitarios.

El CHMP aprobó una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para notificar los resultados de la presente revisión.

El CHMP también acordó que los TAC debían enviar revisiones acumuladas anuales de los informes de casos de hipersensibilidad, todos los casos de muerte y todos los casos de embarazo, junto con los datos de uso anuales, utilizando la misma fecha de cierre de la base de datos, la misma definición de exposición, la misma definición de acontecimiento y una clasificación de la intensidad conforme al algoritmo de Ring y Messmer. Los TAC deben también modificar su plan de gestión del riesgo, facilitar el protocolo de un PASS dentro del plan de gestión del riesgo, a fin de caracterizar las cuestiones relativas a la seguridad para las reacciones de hipersensibilidad, y suministrar materiales de formación para médicos y pacientes. Estos últimos deben estar incluidos en el plan de gestión del riesgo, haciendo hincapié en los riesgos y advertencias relacionados con las reacciones de hipersensibilidad.

Relación riesgo/beneficio

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos intravenosos que contienen hierro, en situaciones de déficit de hierro y cuando la administración de hierro oral no es suficiente o bien tolerada, continúa siendo positiva en condiciones de uso normales, sujeta a las restricciones, advertencias, cambios en la información sobre el producto, actividades de farmacovigilancia complementarias y adopción de medidas de minimización del riesgo.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos intravenosos que contienen hierro.
- El Comité ha revisado todos los datos disponibles procedentes de los estudios preclínicos, clínicos y farmacoepidemiológicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, relativos a la seguridad de los medicamentos intravenosos que contienen hierro, por lo que respecta a las reacciones de hipersensibilidad.
- El Comité es de la opinión de que los beneficios de los medicamentos intravenosos que contienen hierro siguen siendo mayores que los riesgos en el tratamiento de situaciones de déficit de hierro cuando la administración por vía oral no resulta suficiente o no se tolera bien.
- El Comité ha recalcado además que los productos intravenosos que contienen hierro solo deben administrarse cuando haya disponible de forma inmediata personal capacitado para tratar reacciones anafilácticas/anafilactoides, así como unidades de reanimación. El paciente debe someterse a una estrecha vigilancia para detectar signos de hipersensibilidad durante al menos 30 minutos después de cada administración de un producto intravenoso que contenga hierro.
- El Comité ha considerado que el riesgo de hipersensibilidad es mayor en pacientes con alergias conocidas (incluidas alergias a medicamentos) y en pacientes con enfermedades inmunitarias o inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide), así como en pacientes con historial de asma grave, eccema u otras alergias atópicas. En tales pacientes, los productos intravenosos que contienen hierro solo deben administrarse si el beneficio se considera claramente superior al riesgo potencial.
- El Comité ha considerado que, a la vista de los datos sobre seguridad disponibles actualmente, a fin de mantener una relación riesgo/beneficio favorable, estos medicamentos intravenosos que contienen hierro deben estar contraindicados en pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto, así como en pacientes que han experimentado reacciones alérgicas a otros productos parenterales con hierro. Además, el CHMP ha recalcado que estos productos no deben administrarse a mujeres en el primer trimestre del embarazo; el tratamiento debe reservarse al segundo y tercer trimestre, si el beneficio se considera claramente superior al riesgo potencial tanto para la madre como para el feto.
- El Comité ha llegado a la conclusión de que son necesarias más medidas de minimización del riesgo, como la información a los pacientes y a los profesionales sanitarios. Los TAC deben realizar informes acumulados anuales de las reacciones de hipersensibilidad para estos productos. Asimismo, el CHMP ha solicitado que se realice un PASS para evaluar mejor los problemas de

seguridad relativos a las reacciones de hipersensibilidad, así como el desarrollo de los adecuados materiales formativos para pacientes y médicos.

El Comité, en consecuencia, ha concluido que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos intravenosos que contienen hierro, en situaciones de déficit de hierro y cuando la administración de hierro oral no es suficiente o bien tolerada, continúa siendo positiva en condiciones de uso normales, sujeta a las restricciones, advertencias, cambios en la información sobre el producto, actividades de farmacovigilancia complementarias y adopción de medidas de minimización del riesgo.