

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee laskimonsisäisesti annettavia rautaa sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Vuonna 2011 Ranskan lääkevirastolla (ANSM) oli huolenaiheita, jotka koskivat laskimonsisäisesti annettaviin rautaa sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvää yliherkkyyseriskää, kun valmisteita on määrätty raudanpuutteen hoitoon tilanteissa, joissa valmisteen antaminen suun kautta ei ole riittävää tai kun se on huonosti siedettyä etenkin kroonista munuaissairautta sairastavilla potilailla (hemodialyysi), mutta myös leikkausta edeltävissä tai sen jälkeisissä tilanteissa, tai kun potilaalla on suoliston imeytymishäiriöitä. Tämä riski oli erityisen huolestuttava rautadekstraania (jonka molekyylipaino on pieni) sisältävien valmisteiden osalta etenkin raskaana olevilla naisilla, joilla havaittiin kohdun hypertoniaa.

Tämän perusteella Ranska pyysi 7. joulukuuta 2011 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan perusteella lääkevalmistekomiteaa arvioimaan edellä mainitut yliherkkyyttä koskevat huolenaiheet ja sen vaikutuksen laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen sekä antamaan lausunnon turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamisessa tarvittavista toimenpiteistä sekä siitä, tulisiko näiden valmisteiden myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tässä menettelyssä käsitellyt rautayhdisteet ovat rautaglukonaatti (natriumferroglukonaatti), rautasukroosi, rautadekstraani, ferrikarboksimaltoosi ja rauta(III) isomaltosidi 1 000.

Yliherkkyyys (jota kutsutaan myös allergisiksi reaktioiksi) tarkoittaa normaalin immuunijärjestelmän tuottamia epätoivottuja reaktioita, mukaan luettuina allergiat ja autoimmunititeetti. Nämä reaktiot voivat olla haitallisia, epämiellyttäviä tai toisinaan myös kuolemaan johtavia. Yksi tapa luokitella yliherkkyyssreaktiot on Ringin ja Messmerin¹ määritelmä. Tämän määritelmän mukaan luokkaan I kuuluu iho-oireita ja/tai lieviä kuumereaktioita. Luokkaan II kuuluu selviä, ei kuitenkaan henkeä uhkaavia oireita, kuten kardiovaskulaarinen reaktio (takykardia, hypotensio), maha-suolikanavan häiriöt (pahoinvointi) ja hengitysvaikeudet. Luokkaan III oireita ovat sokki, henkeä uhkaavat pehmeiden lihasten kouristukset (keuhkoputket, kohtu), ja luokkaan IV oireita ovat sydän- ja hengityspysähdys.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijoita toimittamaan Ringin ja Messmerin mukaan luokitellun yksityiskohtaisen analyysin allergisten reaktioiden riskin arviointia varten.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki laskimonsisäisesti annettaviin rautaa sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä yliherkkyyssreaktioista saatavilla olevat tiedot, jotka olivat peräisin prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Prekliiniset tutkimukset

Molekyylipainoltaan pienistä rautadekstraaneista ja rauta(III)isomaltosidi 1 000:sta on tehty vain muutamia prekliinisiä tutkimuksia, ja myyntiluvan haltijoiden toimittamissa tiedoissa viitattiin vain tutkimuksiin, joiden turvallisuuteen liittyvät havainnot olivat immunogeenisuuden kannalta oleellisia. Rautaglukonaatin (natriumferroglukonaatin) osalta toimitettiin yhteenveto toksikologisesta ohjelmasta, joka alkoi 1970-luvulla ja päättyi vuonna 1996, natriumferroglukonaattiyhdisteen rekisteröinnin tukemiseksi. Ferrikarboksimaltoosin ja rautasukroosin osalta eläinkokeissa havaittiin, että kun marsuille annettiin immuuniseerumia, joka sisälsi rautadekstraanin vasta-aineita, niille kehittyi selvä ihoreaktio dekstraanin antamisen jälkeen (positiivinen kontrolli). Ihoreaktioita ei kuitenkaan havaittu, kun marsuille annettiin ferrikarboksimaltoosia tai rautasukroosia. Lisäksi erilaisten markkinoilla olevien

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

laskimonsisäisesti annettavien rautavalmisteiden *in vitro* -reaktiivisuus antidekstraani-vasta-aineita kohtaan testattiin käänteisillä radiaalisen immunodiffuusion menetelmillä.

Eri rautayhdisteiden sytotoksisuus on dokumentoitu kirjallisuudessa. Sytotoksisuus välittyy reaktiivisten happiradikaalien (ROS:ien) muodostumisen kautta. Tämä sytotoksisuus on tyypillistä eri rautayhdisteille, mutta vaikutus liittyy yhdisteen vakauteen ja näin ollen päällystämiseen käytettyyn hiilihydraattiin. Olemassa olevien prekliinisten tietojen tarkastelun perusteella ei kuitenkaan voitu selvittää immunogeenisuuteen liittyviä seikkoja, joten näiden tietojen pohjalta ei voida tehdä pitviä päätelmiä. Näin ollen lääkevalmistekomitean päätelmät tehtiin kliinisten ja lääketurvatoimintaan liittyvien tietojen perusteella.

Kliininen turvallisuus

Kliiniset tutkimukset

Rauta(III)-hydroksididekstraaniyhdiste

Molekyylipainoltaan pienestä rauta(III)-hydroksididekstraaniyhdisteestä on toteutettu vain kaksi myyntiluvan haltijan rahoittamaa tutkimusta.

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus oleellisesta julkaistusta kirjallisuudesta on tehty, ja siinä on otettu huomioon satunnaistetut kliiniset tutkimukset ja muuntyyppiset tutkimukset, mukaan luettuina kontrolloimattomat retrospektiiviset ja prospektiiviset tutkimukset, jos niistä ilmoitettiin molekyylipainoltaan pienen rautadekstraaniyhdisteen (LMWID-yhdisteen) käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.

Yhteensä määritettiin 33 julkaisua, joissa ilmoitettiin LMWID-yhdisteen turvallisuuteen liittyvistä ongelmista. Valtaosa niistä koski potilaita, joilla oli krooninen munuaissairaus, tai potilaita, joita hoidettiin pitkäaikaisella hemodialysillä. Muita potilasryhmiä olivat potilaat, jotka saivat täydellistä parenteraalista ravitsemusta kotona; potilaat, jotka eivät sietäneet suun kautta otettavaa rautaa tai joille ei kehittynyt siihen hoitovastetta; lapset, joilla oli tulehduksellinen suolistosairaus; syöpäpotilaat ja raskaana olevat naiset. Potilaat käyttivät erilaisia annostuksia, esimerkiksi 100 mg:n ylläpitoannoksia hemodialysin yhteydessä ja suuria nopeutetusti annettavia kokonaisannosinfuusioita. Tutkimukset olivat pääosin retrospektiivisiä.

Useimmissa julkaisuissa LMWID-yhdisteestä ilmoitetut anafylaktoidiset reaktiot luokiteltiin Ringin ja Messmerin luokituksen mukaan luokkiin I–II. Fishbane ja kollegat (1996) ilmoittivat kuitenkin yhdestä luokan IV (sydämenpysähdys) tapauksesta, ja pääasiassa luokkien II–III yliherkkyystapauksia ilmoitettiin yhteensä 15 (7,3 prosenttia) hemodialysipotilaiden keskuudesta (Haddad ym., 2009). Kaikki haittatapahtumat ilmaantuivat testiannoksen käyttämisen aikana.

Kroonista munuaissairautta sairastavassa populaatiossa havaittiin, että haittavaikutuksia esiintyi kokonaisuudessaan enemmän yhtä potilasta ja LMWID-yhdisteelle altistumiskertaa kohti verrattuna rautasukroosiryhmään, mutta rautasukroosiryhmän ja rautaglukonaattiryhmän välillä ei ollut eroa (Ganguli ym., 2008).

Raudanpuuteanemian osalta julkaisuja oli kolme, joissa ei ilmoitettu anafylaktoidisista reaktioista.

Khalilin ja muiden (2011) mukaan tulehduksellista suolistosairautta sairastavassa populaatiossa anafylaktoidisia reaktioita esiintyi kuudella prosentilla potilaista (Ringin ja Messmerin luokat I–II).

Rauta(III)isomaltosidi 1 000

Rauta(III)isomaltosidi 1 000:n osalta on vain kolme valmista ja yksitoista meneillään olevaa tutkimusta. Kaikki tutkimukset on toteutettu sellaisen tutkimussuunnitelman perusteella, joka ei sisällä testiannosta.

Valmiissa tutkimuksissa oli kolme potilasta, jolle kehittyi haittavaikutuksia, jotka voivat olla allergisia reaktioita. Analysoiduista tai valmiista tutkimuksista on sisällytetty kaksi haittavaikutusta Ringin ja Messmerin mukaan luokiteltujen allergisten reaktioiden analyysiin. Meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu vain kaksi vakavaa haittavaikutusta. Tutkimuksista on siis löydetty neljä allerginen reaktio -tapausta, jotka mahdollisesti liittyvät rauta(III)isomaltosidi 1 000:nteen. Tämä luku on siis suhteutettava noin 260 potilaaseen, jotka ovat osallistuneet rauta(III)isomaltosidi 1 000:tta koskeviin kliinisiin tutkimuksiin (joissa arvioitiin myös turvallisuuteen liittyviä parametreja). Yhteenvedon voidaan siis todeta, että kliinisistä tutkimuksista on saatavilla vain hyvin vähän tietoa turvallisuudesta. Näin ollen turvallisuudesta ei voida tehdä päätelmiä pelkästään näiden tutkimusten perusteella.

Natriumferroglukonaatti

Aikuisilla potilailla on tehty yksi keskeinen ja yksi tukeva tutkimus, jotka molemmat olivat kontrolloituja. Näissä tutkimuksissa arvioitiin natriumferroglukonaatin tehoa ja turvallisuutta raudanpuuteanemian ensisijaisena hoitona munuaishemodialyysissä käyvillä potilailla, jotka saivat lisäksi rekombinanttia ihmisen erytropoietiinia.

Keskeisessä kontrolloidussa tutkimuksessa yhteensä 88 potilasta sai natriumferroglukonaattia. Kolme potilasta sai allergisia reaktioita, joiden vuoksi valmisteen antaminen oli lopetettava. Yleisimmät potilaiden kokemat haittavaikutukset kaikissa hoitoryhmissä olivat hypotensio (48,7 prosenttia), pahoinvointi (31,9 prosenttia), oksentelu (22,1 prosenttia) ja kouristukset. On tosin muistettava, että hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja kouristukset ovat oireita, jotka liittyvät usein hemodialyysiin. Yhteensä 88 potilaasta 32:lla ilmeni injektioaikan reaktio.

Myös julkaistua kirjallisuutta toimitettiin. Kaikista toimitetuista tutkimuksista ilmoitettiin ainoastaan yksi henkeä uhkaava reaktio (Michael ym., 2002). Tämä reaktio ilmeni potilaalla, jolla oli esiintynyt allergiaa monille lääkkeille ja jolla oli ollut myös rautadekstraanin aiheuttama anafylaksi. Lisäksi on kuvattu vain kolmea potilasta, joilla on ollut vakavia laskimonsisäisesti annettuun natriumferroglukonaattiin liittyviä haittavaikutuksia. Yksi näistä tapauksista oli anafylaktoidinen reaktio, ja toinen oli todennäköisesti vakava allerginen reaktio. On mainitsemisen arvoista, että näillä potilailla oli penisilliiniallergia ja lateksiallergia. Lääkevalmistekomitea keskusteli mahdollisuudesta, että potilailla, joilla on allergioita (eritoten tyyppi 1 allergioita), laskimonsisäisesti annettuun rautaan liittyvien vakavien allergisten reaktioiden riski voi olla suurentunut.

Valmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ja suoliston imeytymishäiriön yhteydessä toimitetut tiedot olivat hyvin niukkoja. Yksi tutkimus osoitti, että kun natriumferroglukonaattia annettiin hitaasti, allergisia reaktioita ilmeni vähemmän kuin silloin, kun sitä annettiin lyhyemmän ajan kuluessa (nopeammin).

Ferrikarboksimaltoosi

Myyntiluvan haltija on rahoittanut 29 vaiheiden 1–3 tutkimusta eri terapeuttisilla aloilla (nefrologia, gynekologia, gastroenterologia, neurologia, kardiologia ja raudanpuuteanemia). Näihin tutkimuksiin on osallistunut yhteensä 13 134 potilasta, joista 6 608 on saanut ferrikarboksimaltoosia, ja näitä potilaita on verrattu potilaisiin, jotka ovat saaneet muita parenteraalisia rautavalmisteita.

Kaikista tutkimuksista on ilmoitettu 36 yliherkkyysoireita, jotka ilmenivät 35 potilaalla.

Myyntiluvan haltija ilmoitti, että 25 tapausta liittyi ferrikarboksimaltoosiin (20 tapausta luokassa I, kaksi tapausta luokassa II, kaksi tapausta luokassa III ja yksi tapaus luokassa IV). Kaksi tapausta ei

todennäköisesti liittynyt ferrikarboksimaltoosiin (1 tapaus luokassa II ja yksi tapaus luokassa IV), ja yhdeksän tapausta ei liittynyt ferrikarboksimaltoosiin (6 tapausta luokassa I, yksi tapaus luokassa II ja kaksi tapausta luokassa III). Kaikki potilaat toipuivat yliherkkyysoireista. Yhdelle potilaalle yliherkkyysoire kehittyi ensimmäisen ja toisen injektion jälkeen. Yliherkkyysoireiden osalta ei havaittu annosvastetta tai antotapaan liittyvää suhdetta (laimentamaton bolusinjektio vs. laimennettu infuusio).

Rautasukroosi

Lääkevalmistekomitealle toimitettiin 22 kliinistä tutkimusta. Näiden kliinisten tutkimusten kaikissa tutkimushaaroissa on ollut/hoidettu yli 8 000 potilasta, joista miltei puolet (N = 4 408) sai rautasukroosia joko testivalmisteena tai vertailulääkkeenä. Muut verrokkipotilaat on ryhmitelty seuraavasti: muita laskimonsisäisiä rautavalmisteita saaneet (N=3 364), suun kautta otettavia valmisteita saaneet (N=887), lumelääkettä saaneet (N=256) ja lääketieteellistä vakiohoitoa saaneet [(SMC), N=159]. Joissakin tutkimuksissa tutkittiin ainoastaan rautasukroosia, joissakin oli lumelääkehaara tai lääketieteellisen vakiohoidon haara, ja joissakin tutkimuksissa oli toinen vaikuttava aine vertailuvalmisteena.

Ringin ja Messmerin luokitukseen perustuvien ilmoitusten mukaan 20 potilasta toipui ilman jälkiseurauksia, ja yhdessä tapauksessa (luokka I, yksi potilas) toipuminen oli vielä kesken viimeisen seurantakäynnin aikana. Ringin ja Messmerin algoritmin mukaan 15 muuta kuin vakavaa tapausta luokiteltiin kaikki joko luokan I tai luokan II tapauksiksi. Kuusi vakavaa tapausta luokiteltiin seuraavasti: yksi tapaus luokassa I, kaksi tapausta luokassa III ja kolme tapausta luokassa IV. Rautasukroosista ilmoitettujen, yliherkkyyteen liittyvien reaktioiden yleisyys (0,27 prosenttia) analysoiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli huomattavasti pienempi kuin yliherkkyysoireiden riski populaatioissa, joilla oli kyseinen tausta (1,2–16,8 prosenttia).

Markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus

Pääasialliset turvallisuuteen liittyvät tiedot, joita käytettiin lääkevalmistekomitean arvioinnissa ja päätelmissä, olivat markkinoille tulon jälkeisiä tietoja kaikkien yhdisteiden osalta.

Rauta(III)-hydroksididekstraaniyhdiste

Hyväksymisajankohdan jälkeen 29. helmikuuta 2012 mennessä on saatu yhteensä 587 tapausselostusta, joiden perusteella haittavaikutusten ilmoitusaste on 0,003 prosenttia (joka vastaa 1 093 tapausselostusta 100 000 potilaspäivää kohti). Suurin osa tapauksista oli luokiteltu vakaviksi (366/587; 62 prosenttia).

Yhteensä 168 tapauksessa ensisijaisen reaktion ilmoitettiin kuuluneen elinjärjestelmäluokituksen ryhmään immuunijärjestelmä (28,6 prosenttia). Näistä tapauksista 147 oli vakavia. Kaikki tämän elinjärjestelmäluokituksen ryhmään kuuluneet tapaukset on luokiteltu Ringin ja Messmerin luokituksen mukaisesti.

Suurin osa tapauksista luokiteltiin luokkaan III (53 prosenttia), ja toiseksi eniten tapauksia luokiteltiin luokkaan II (32 prosenttia). Luokan III ilmoituksista yleisimmin ilmoitettu termi oli "anafylaktinen sokki", ja näiden tapauksien lopputulokset olivat joko toipunut, ei toipunut (vain yksi tapaus) tai tuntematon (kahdeksan tapausta). Kuusi tapausta (4 prosenttia) luokiteltiin luokkaan IV (kaksi ilmoitettua anafylaktista sokkia, jotka johtivat kuolemaan, ja neljä anafylaktista sokkia, jotka aiheuttivat sydämenpysähdyksen (kaikki potilaat toipuivat täysin)).

Joistakin tapauksista (108 yhteensä 168:sta) ilmoitettiin myös reaktion alkamisaika. Noin 90 prosentissa tapauksissa, joiden osalta reaktion alkamisaika ilmoitettiin, se ilmeni ensimmäisen 10

minuutin kuluttua valmisteen antamisesta, ja noin kolmanneksella se ilmeni testiannoksen aikana. Vain yhdessä tapauksessa reaktion ilmoitettiin alkaneen myöhemmin (yhden päivän kuluttua). Allergialääkkeillä oli hoidettu 94 tapausta 168:sta.

Kaikki ilmoitetut vakavat tapaukset, joissa ensisijainen reaktio oli muu kuin immuunijärjestelmään kuuluva, on arvioitu CTCAE:n (common terminology criteria for adverse events) luokkien III–V mukaisesti, jotta mahdolliset vakavat allergiset reaktiot eivät jäisi huomaamatta (n=219 muuta tapausta).

Kun kaikki tapaukset, joiden ilmoitettiin olevan muita kuin immuunireaktioita, luokiteltiin CTCAE:n mukaan, noin 20 prosenttia tapauksista kuului luokkaan III. Suurinta osaa tapauksista ei voitu määrittää mahdollisesti vakaviksi allergisiksi reaktioiksi.

Kuusi tapausta luokiteltiin luokkaan V, ja kaikki johtivat kuolemaan sydämenpysähdyksen, hypotension tai verenkiertohäiriön vuoksi.

Rauta(III)isomaltosidi 1 000

Kaikkiaan 26 yliherkkyyteen liittyvää tapausselostusta oli saatu 29. helmikuuta 2012 mennessä, minkä perusteella haittavaikutusten ilmoitusaste on 0,02 prosenttia.

Tapauksista valtaosan ilmoitettiin olevan vakavia, ja viidessä tapauksessa ensisijaisen reaktion ilmoitettiin liittyvän immuunijärjestelmään. Näistä tapauksista yhden ilmoitettiin olevan ei-vakava ja neljän vakavia.

Ringin ja Messmerin luokituksen perusteella kolme tapausta luokiteltiin luokan II anafylaktoidisiksi reaktioiksi ja yksi tapaus luokan III reaktioiksi. Kahdessa tapauksessa oireita ei ilmoitettu, eikä myöskään sitä, oliko reaktiota hoidettu. Reaktion alkamisajankohtaa (muu kuin reaktiosta ilmoittamispäivä) ei liioin ilmoitettu, joten näiden tapauksien luokittelu oli vaikeaa. Kaikki viisi potilasta toipuivat täysin.

Rauta(III)isomaltosidi 1 000:sta on tehty yhteensä 26 spontaania ilmoitusta. Näistä 17 katsottiin vakaviksi, ja viisi näistä tapauksista kuului immuunijärjestelmään, kuten edellä on mainittu. Näistä viidestä tapauksesta kolme luokiteltiin anafylaktoidisiksi reaktioiksi. Kolmesta anafylaktoidisesta reaktiosta kaksi kehittyi Crohnin tautia sairastaville potilaille.

Rautaglukonaatti (natriumferroglukonaatti)

Seuraavat analyysit tehtiin spontaanisti tai pyynnöstä ilmoitetuista tapauksista (siitä riippumatta, oliko ne vahvistettu lääketieteellisesti vai ei), jotka oli kirjattu 15. joulukuuta 2011 mennessä. Huomioon otettiin vain tapaukset, joissa natriumferroglukonaattia oli annettu parenteraalisesti. Tapauksia kirjattiin yhteensä 1 649, joista 546 oli vakavia ja 1 103 muita kuin vakavia. Tämä vastaa 6 179 haittavaikutusta.

Allergisten reaktioiden osalta määritettiin kaikkiaan 846 tapausta / 1 524 haittavaikutusta/haittatapahtumaa, joista noin puolet oli vakavia ja puolet muita kuin vakavia.

Natriumferroglukonaattia oli määrätty pääasiassa raudanpuuteanemian hoitoon, joskus harvoin myös raskaudenaikaisen anemian hoitoon.

Niistä 20 potilaasta, jolle kehittyi luokan IV reaktio, kuusi (6) kuoli. Näistä kuudesta potilaasta viisi kuoli muuhun kuin allergiseen reaktioon muutama päivä viimeisen injektion jälkeen (esimerkiksi amputaation jälkeisiin komplikaatioihin, septiseen sokkiin, bronkopulmonaarisen sairauden komplikaatioihin, rbdomyolyysiin ja keuhkoemboliaan). Yksi potilas, jolla oli ollut allergioita ja muuten määrittelemättömän sairauden (NOS) vakavia komplikaatioita dekstraanin antamisen jälkeen, sai

yliannoksen natriumferroglukonaattia ja kuoli akuuttiin sydäninfarktiin samana päivänä, kun natriumferroglukonaatti-infuusio oli annettu.

Niistä 20 potilaasta, joille kehittyi luokan IV anafylaktinen reaktio, 35 prosentilla (7/20) oli ollut aiemmin yliherkkyyreaktioita. Tämä tukee sitä päätelmää, että yliherkkyyreaktioiden riski on suurentunut potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita sekä immuunijärjestelmään kohdistuvia tai tulehduksellisia sairauksia (esimerkiksi systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Noin kolmanneksessa kaikista tapauksista (223/846) potilaat toipuivat sen jälkeen, kun lääkkeen antaminen oli lopetettu. Niissä kolmessa prosentissa tapauksia, joissa natriumferroglukonaattia annettiin uudestaan, potilaille kehittyi samantyyppisiä haittavaikutuksia, pääasiassa allergisia reaktioita, joiden oireet eivät kuitenkaan pahentuneet. Oireet pahenivat vain yhdellä potilaalla, kun natriumferroglukonaattia annettiin uudelleen: lievä ihoreaktio infuusiokohdassa, sen jälkeen hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentaminen toisella antokerralla. Kaikki nämä potilaat toipuivat, kun valmisteen antaminen lopetettiin.

Yliherkkyyreaktiotapauksissa oli myös raskaana olevia naisia. Vähintään yksi anafylaktinen reaktio kehittyi 19:lle raskaana olevalle naiselle. Nämä 19 potilasta paranivat, kun natriumferroglukonaatin antaminen lopetettiin ja kun heille annettiin tai ei annettu korjaavaa hoitoa. Useimmat heistä saivat vain yhden infuusion. Noin 80 prosentissa näistä tapauksista ei tiedetä, miten raskaus eteni. Koska natriumferroglukonaatille altistuminen *in utero* on hyvin vähäistä, poikkeavuuksien kehittyminen vastasyntyneille vaikuttaa epätodennäköiseltä.

Niistä 846 tapauksesta, joissa ilmeni allerginen reaktio, 55 potilaalla (6,5 prosenttia) natriumferroglukonaatin annosta testattiin ennen ensimmäistä laskimonsisäistä infuusiota. Testiannos ei näytä estävän vakavien reaktioiden esiintymistä. Testiannos voi myös antaa määrääjälle väärän mielikuvan siitä, ettei allergista reaktiota todennäköisesti kehity.

Ferrikarboksimaltoosi

Kaikkiaan 236 yliherkkyyteen liittyvää tapausta määritettiin 31. joulukuuta 2011 mennessä. Tämä vastaa 393 160 potilasvuoden altistusta. Tämän perusteella yliherkkyyreaktioiden yleisyysaste on 0,060 prosenttia, mikä on vähemmän kuin kliinisissä tutkimuksissa havaittu yleisyys.

Markkinoille tulon jälkeisten yliherkkyytapausten vakavuuden analyysi osoitti, että 33 tapausta 178 vakavasta tapauksesta vaati sairaalahoitoa, 31 tapausta 178 vakavasta tapauksesta olivat henkeä uhkaavia, ja näistä tapauksista kuudella potilaalla oli ollut allergia. Myös yksi kuolemaan johtanut tapaus ilmoitettiin.

Valtaosa yliherkkyyteen liittyvistä haittavaikutuksista (26,1 prosenttia) ilmeni 5–30 minuutin kuluttua ferrikarboksimaltoosihoidon jälkeen, ja infuusion/injektion aikana ilmenneet yliherkkyyteen liittyvät haittavaikutukset (15,9 prosenttia) kehittyivät myös miltei samassa ajassa.

Mitään sellaista yhdenmukaista mallia tai annosta tai infuusionopeutta ei vaikuta olevan, joka liittyisi näiden reaktioiden ilmaantumisen mahdollisuuteen, ja mikä tärkeämpää, suuremmat yksittäiset annokset eivät vaikuta korreloivan reaktioiden yleisyyden tai vakavuuden lisääntymiseen.

Yhteenvedona voidaan siis todeta, että markkinoille tulon jälkeiset tiedot ovat ferrikarboksimaltoosin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia. Yliherkkyyreaktioista ilmoitettiin yhteensä 236 tapausta (pääasiassa luokkia I ja II). Luokan III tapauksia ilmoitettiin 34 (14,4 prosenttia) luokan IV tapauksia kaksi (0,8 prosenttia). Kaikki nämä potilaat toipuivat. Myös yksi kuolemaan johtanut tapaus ilmoitettiin.

Rautasukroosi

Myyntiluvan haltijan tietokannasta määritettiin yhteensä 317 yliherkkyyystapausta suhteessa 13 824 369 potilasvuoteen (31. joulukuuta 2011 mennessä saadut tiedot). Valtaosa potilaista oli naisia.

Henkeä uhkaavia tapauksia oli yhteensä 51, ja näistä kahdeksassa (15,7 prosenttia; 8/51 tapauksesta, yksi luokiteltu luokkaan IV) potilaalla oli ollut allergia. Allergialle altistuminen tai tiedossa oleva astma saattavat aiheuttaa vakavamman reaktion.

Välittömästi ennen haittavaikutuksia annettu annos vaihtelee huomattavasti sekä kliinisen tutkimuksen tietokannassa että markkinoille tulon jälkeistä turvallisuutta koskevassa tietokannassa. Mitään yhtenäistä mallia tai haittavaikutusta ennakoivaa annosta ei ole, eivätkä suuremmat yksittäiset annokset näytä korreloivan reaktioiden yleisyyden tai vakavuuden lisääntymiseen.

Näiden reaktioiden esiintymiseen ei liity yhtenäistä mallia, ennakoivaa annosta tai annostelusuhdetta, ja mikä tärkeämpää, suuremmat yksittäiset annokset eivät vaikuta korreloivan reaktioiden yleisyyden tai vakavuuden lisääntymiseen.

Suurin osa yliherkkyyteen liittyvistä reaktioista (15,1 prosenttia) ilmeni 1–24 tunnin kuluttua rautasukroosihoidosta, ja seuraavaksi yleisimmin yliherkkyyteen liittyviä reaktioita ilmeni 5–30 minuutin kuluttua (13,9 prosenttia).

Markkinoille tulon jälkeisten tietojen osalta yliherkkyytapauksia ilmoitettiin siis yhteensä 317 (yleisyysaste 0,0022 prosenttia). Sikäli kun tiedetään, useimmat potilaat toipuivat ilman jälkiseurauksia (94,8 prosenttia). Myyntiluvan haltijan mukaan yhdeksästä yliherkkyyreaktiosta ilmoitetusta kuolemaan johtaneesta tapauksesta (1,9 prosenttia, 6/317) kuuden katsotaan liittyvän toisiinsa.

Testiannos

Joidenkin arvioitujen parenteraalisten rautaa sisältävien valmisteiden osalta suositellaan, että potilaalle annetaan testiannos ennen valmisteen varsinaista antamista. Koska markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista saadut tiedot osoittivat, että sopivalta vaikuttavasta testiannoksesta saattaa syntyä ammattilaisille väärä mielikuva valmisteen annostelusta, testiannosta ei tule vastedes käyttää. Sen sijaan kunkin rautavalmisteen annostelussa on noudatettava varovaisuutta myös silloin, kun niitä annetaan toistuvasti. Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, ettei laskimonsisäisesti annettavien rautavalmisteen yhteydessä anneta testiannosta.

Riskiminimointitoimet ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimet

Riskiminimointitoimien osana lääkevalmistekomitea piti tarpeellisena varmistaa, että kaikkia oleellisia tietoja näiden valmisteiden turvallisesta käytöstä sovelletaan kaikkiin hyväksytyihin valmisteisiin, ja laati sen vuoksi sanamuodon kaikkiin oleellisiin kohtiin, jotka koskevat yliherkkyyreaktioiden riskiä, raskautta koskevat kohdat mukaan luettuina.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen, jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta ja ilmoitetaan terveydenhuollon ammattilaisille näiden valmisteiden päivitetystä antotavasta ympäristössä, jossa on koulutettua henkilökuntaa ja elvytysvälineet saatavilla, yliherkkyyreaktioiden riskin korostamiseksi.

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijoita toimittamaan vuotuiset kumulatiiviset arvioinnit yliherkkyytapauksia koskevista ilmoituksista, kaikista kuolemaan johtaneista tapauksista ja raskaustapauksista sekä vuotuisista käyttötiedoista. Tätä suosittelee myös lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) lääkevalmistekomitean pyytämän konsultaation aikana.

Lääkevalmistekomitea päätti myös, että päivitetty riskinhallintasuunnitelma on toimitettava niistä valmisteista, joita koskeva riskinhallintasuunnitelma on jo olemassa, ja niiden lääkevalmisteiden osalta, joita koskevaa EU:n laajuista riskinminimointisuunnitelmaa ei ole, lääkevalmistekomitea pyytää myyntiluvan haltijoita toimittamaan sellaisen.

Lisäksi PRAC edellytti, että markkinoille tulon jälkeisen tutkimuksen tutkimussuunnitelma tulee toimittaa riskinhallintasuunnitelman mukana, jotta yliherkkyyksireaktioiden aiheuttamia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita voidaan luonnehtia paremmin. Tätä suositteli myös lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) lääkevalmistekomitean pyytämän konsultaation aikana.

Lääkevalmistekomitea on myös pyytänyt, että riskinhallintasuunnitelman mukana toimitetaan sekä määräjille että potilaille tarkoitettua perehdytysmateriaalia, jossa korostetaan yliherkkyyteen liittyviä riskejä ja varoituksia (esimerkiksi kansallisella tasolla toteutettavan tarkistuslistan avulla).

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki laskimonsisäisesti annettaviin rautaa sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä yliherkkyyksireaktioista saatavilla olevat tiedot, jotka olivat peräisin prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Koska tämän arvioinnin johtopäätökset tehtiin pääasiassa markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella, näitä rautavalmisteita ei voitu erotella yliherkkyyksireaktioiden pohjalta. Siksi lääkevalmistekomitean johtopäätöksiä sovelletaan kaikkiin tässä menettelyssä arvioituihin rautayhdisteisiin.

Lääkevalmistekomitea päätti, että laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, koska niiden hyödyt ovat niiden riskejä suuremmat raudanpuutteen hoidossa, kun suun kautta -antoreitti on riittämätön tai huonosti siedetty. Lisäksi lääkevalmistekomitea päätti muista tuotetietoihin tehtävistä muutoksista, lääketurvatoimintaan liittyvistä lisätoimista sekä riskinminimointitoimista yliherkkyyksireaktioiden riskin käsittelemiseksi kaikkien potilaiden osalta, mukaan luettuna näiden valmisteiden annostelu raskauden aikana. Etenkin raskauden osalta – koska suun kautta otettavaa rautaa siedetään yleensä hyvin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana – lääkevalmistekomitea antoi ohjeen, jonka mukaan laskimonsisäisesti annettavia rautayhdisteitä ei saa antaa raskaana oleville naisille raskauden alkuvaiheissa. Raskauden myöhemmissä vaiheissa laskimonsisäisiä rautavalmisteita saa antaa, mutta äitiin ja sikiöön kohdistuvat riskit on punnittava ensin tarkkaan. Potilailta, joilla tiedetään olevan allergioita ja immuunijärjestelmään kohdistuvia tai tulehduksellisia sairauksia (esimerkiksi systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma), riski saattaa suurentua näitä valmisteita annettaessa, koska heidän sairautensa voi paheta, ellei katsota, että hyöty ylittää riskit näillä potilailta. Kaikkia näitä rautayhdisteitä on annettava sellaisessa ympäristössä, jossa työntekijät osaavat tunnistaa ja hoitaa yliherkkyyksireaktioita ja jossa elvytysvälineet ovat saatavilla. On suositeltavaa seurata tarkasti yliherkkyyden merkkejä laskimonsisäisen rautavalmisteen antamisen aikana ja vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen.

Lääkevalmistekomitea päätti, että testiannosta koskevat tiedot eivät ole asianmukaisia, koska terveydenhuollon ammattilaisille saattaa syntyä siitä väärä mielikuva.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Lisäksi lääkevalmistekomitea päätti, että myyntiluvan haltijoiden on toimitettava vuotuiset kumulatiiviset arvioinnit yliherkkyyksitapauksista tehdyistä ilmoituksista, kaikista kuolemaan johtaneista tapauksista ja raskaustapauksista sekä käyttötiedoista soveltaen samaa datalukituspistettä, samaa määritelmää altistumisesta, samaa määritelmää haittavaikutuksesta sekä Ringin ja Messmerin

luokittelun mukaista vakavuusluokitusta. Myyntiluvan haltijoiden on myös muutettava riskinhallintasuunnitelmiaan, toimitettava tutkimussuunnitelma markkinoille tulon jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta yliherkkyyksireaktioiden aiheuttamien turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden luonnehtimiseksi, sekä laadittava perehdytysmateriaalia määrääjille ja potilaille. Viime mainittu on sisällytettävä riskinhallintasuunnitelmaan, jossa korostetaan yliherkkyyksireaktioiden riskejä ja niihin liittyviä varoituksia.

Hyöty-riskisuhde

Komitea päätti, että laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde raudanpuutetilanteissa, kun suun kautta otettava rautavalmiste ei ole riittävä tai kun potilas ei siedä sitä, on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että hyväksytyjä rajoituksia, varoituksia, tuotetietoihin tehtäviä muutoksia, lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia ja riskinminimointitoimia noudatetaan.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti laskimonsisäisesti annettavia rautaa sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta saatavilla olevat tiedot, jotka olivat peräisin prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista, yliherkkyyksireaktioiden osalta.
- Lääkevalmistekomitea katsoo, että laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, koska niiden hyödyt ovat niiden riskejä suuremmat raudanpuutteen hoidossa, kun suun kautta -antoreitti on riittämätön tai huonosti siedetty.
- Lisäksi komitea korosti, että laskimonsisäisesti annettavia rautavalmisteita on annettava vain silloin, kun anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden arvioimiseen ja hoitamiseen koulutettua henkilökuntaa ja elvytysvälineet ovat välittömästi saatavilla. Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyyden merkkien varalta laskimonsisäisen rautavalmisteen antamisen aikana ja vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen.
- Komitea katsoi, että yliherkkyyksireaktioiden riski on suurentunut potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita (mukaan luettuina lääkeallergiat), ja potilailla, joilla on immuunijärjestelmään kohdistuvia tai tulehduksellisia sairauksia (esimerkiksi systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma), sekä potilailla, joilla on ollut vaikea astma, ekseema tai muu atooppinen allergia. Näille potilaille laskimonsisäisiä rautavalmisteita on annettava vain, jos hyötyjen arvioidaan selvästi ylittävän mahdolliset riskit.
- Komitea totesi, että jotta suotuisa hyöty-riskisuhde voidaan säilyttää nyt saatavilla olevien tietojen valossa, nämä laskimonsisäisesti annettavat rautaa sisältävät lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi potilailla, joilla on esiintynyt aiemmin yliherkkyyksireaktioita vaikuttavalle aineelle tai näiden valmisteiden sisältämille apuaineille, sekä potilailla, jotka ovat saaneet allergisia reaktioita muista parenteraalisista rautaa sisältävistä valmisteista. Lisäksi lääkevalmistekomitea korosti, että näitä valmisteita ei saa antaa raskaana oleville naisille raskauden ensimmäisellä kolmanneksella ja

että hoito on rajoitettava raskauden toiselle tai viimeiselle kolmannekselle, jos hyötyjen arvioidaan selvästi ylittävän mahdolliset riskit sekä äidin että sikiön osalta.

- Tämän ohella lääkevalmistekomitea päätti, että on toteutettava muita riskinminimointitoimia, joihin liittyy esimerkiksi potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen. Kaikkien näiden valmisteiden myyntilupien haltijoiden on laadittava kumulatiiviset vuotuiset raportit yliherkkyyksireaktioista. Lisäksi lääkevalmistekomitea edellytti, että on toteutettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus, jotta yliherkkyyksireaktioiden aiheuttamia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita voidaan arvioida tarkemmin, ja että potilaille ja määrääjille laaditaan asianmukaista perehdytysmateriaalia.

Komitea päätti, että laskimonsisäisesti annettavien rautaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde raudanpuutetilanteissa, kun suun kautta otettava rautavalmiste ei ole riittävä tai kun potilas ei siedä sitä, on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että hyväksytyjä rajoituksia, varoituksia, tuotetietoihin tehtäviä muutoksia, lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia ja riskinminimointitoimia noudatetaan.