

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa (ver Anexo I)

Em 2011, a agência de medicamentos de França (ANSM) expressou preocupações relativamente ao risco de reações de hipersensibilidade de medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa indicados em situações de deficiência de ferro quando a via oral é insuficiente ou fracamente tolerada, sobretudo em doentes com doença renal crónica (DRC) (hemodiálise), mas também em situações pré ou pós-operatórias, ou no caso de distúrbios da absorção intestinal. Este risco era particularmente preocupante com medicamentos contendo ferro-dextrano de baixo peso molecular (LMWID), sobretudo em mulheres grávidas nas quais se observou hipertonia uterina.

Tendo em consideração o referido acima, a 7 de dezembro de 2011, a França solicitou ao CHMP que, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, avaliasse as suprarreferidas preocupações em termos de hipersensibilidade e do seu impacto na relação risco-benefício no caso dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa, e que fornecesse o seu parecer quanto às medidas necessárias para garantir uma utilização segura e eficaz, bem como se a Autorização de Introdução no Mercado para estes medicamentos deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

Os complexos de ferro envolvidos neste procedimento são gluconato de ferro (gluconato férrico de sódio), sacarose de ferro, dextrano de ferro, carboximaltose de ferro e isomaltosida de ferro (III) 1000.

A hipersensibilidade (também conhecida por reações alérgicas) refere-se às reações indesejáveis causadas pelo sistema imunitário normal, incluindo alergias e autoimunidade. Estas reações podem ser danosas, desconfortáveis ou ocasionalmente fatais. Uma das formas de classificar as reações de hipersensibilidade faz-se de acordo com a definição de Ring e Messmer¹. Segundo esta definição, os sintomas de Grau I consistem em sintomas cutâneos e/ou reação febril ligeira, os sintomas de Grau II consistem em sintomas mensuráveis, mas não fatais, reação cardiovascular (taquicardia, hipotensão), distúrbio gastrointestinal (náuseas) e respiratório, os sintomas de Grau III consistem em choque e espasmos dos músculos lisos potencialmente fatais (brônquios, útero) e os sintomas de Grau IV consistem em paragem cardíaca e/ou respiratória.

O CHMP solicitou aos titulares das AIM que fornecessem uma análise detalhada classificada de acordo com Ring e Messmer para a revisão do risco de reações alérgicas.

O CHMP reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos pré-clínicos e clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos às reações de hipersensibilidade dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa.

Estudos pré-clínicos

Só foram realizados alguns estudos pré-clínicos com os dextrans de ferro de baixo peso molecular (LMWID), isomaltosida de ferro (III) 1000 e apenas os estudos com achados de segurança relevantes para a imunogenicidade foram referidos na submissão de dados pelos titulares das AIM. No caso do gluconato de ferro (gluconato férrico de sódio), foi submetida uma apresentação geral do programa de toxicologia realizado entre a década de 70 e 1996 para suportar o registo do complexo de gluconato férrico de sódio. No caso tanto da carboximaltose férrica como da sacarose de ferro em estudos em animais em cobaias administradas soro imunitário contendo anticorpos de ferro-dextrano, observou-se uma clara reação da pele após a administração do dextrano (controlo positivo). Contudo, não se observaram reações cutâneas quando se procedeu à administração de carboximaltose férrica ou

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

sacarose de ferro. Adicionalmente, a reatividade *in vitro* de diversas preparações comercializadas contendo ferro para administração intravenosa contra os anticorpos anti-dextrano foi testada num ensaio de imunodifusão radial reversa.

A citotoxicidade dos diversos complexos de ferro foi documentada na literatura. A citotoxicidade é mediada pela formação de espécies de oxigénio reativo (EOR). Esta citotoxicidade é específica de diversos complexos de ferro. Não obstante, o efeito está relacionado com a estabilidade do complexo e, por conseguinte, do hidrato de carbono utilizado para o revestimento. Contudo, a discussão dos dados pré-clínicos existentes não esclareceu o ponto imunogénico. Por conseguinte, os dados pré-clínicos existentes não permitem tirar conclusões sólidas. As conclusões do CHMP tiveram por base dados clínicos e de farmacovigilância.

Segurança clínica

Estudos clínicos

Complexo de dextrano de ferro (III)-hidróxido

Só foram realizados dois estudos do titular da AIM com o complexo de dextrano de ferro (III)-hidróxido de baixo peso molecular.

Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura relevante publicada e foi incluído um estudo clínico aleatorizado e outros desenhos de estudo, incluindo estudos retrospectivos e prospetivos não controlados se notificassem RAM associadas à utilização do complexo de dextrano de ferro de baixo peso molecular (LMWID).

Identificou-se um total de 33 publicações relativas à segurança do LMWID. A vasta maioria destas referia-se a doentes com doença renal crónica (DRC) e tratamento em doentes submetidos a hemodiálise (HD) crónica. Outros grupos de doentes incluíram doentes submetidos a nutrição parentérica total domiciliária, indivíduos sem capacidade para tolerar ou responder ao ferro administrado por via oral, crianças com doença inflamatória intestinal (DII), doentes com cancro e mulheres grávidas. Foram empregues diferentes regimes, das doses de manutenção de 100 mg em HD a perfusões de dose total (PDT) aceleradas altas. A maioria dos estudos foram retrospectivos.

Em grande parte das publicações, a maioria das reações anafilactoides comunicadas com o LMWID foram classificadas como grau I-II de gravidade, de acordo com a classificação de Ring e Messmer. Não obstante, ocorreu uma reação de grau IV (paragem cardíaca) notificada na publicação de Fishbane e colegas (1996) e um total de quinze reações de hipersensibilidade (7,3%), sobretudo de grau II-III, notificadas na população HD (Haddad *et al*, 2009), ocorrendo todas durante a dose teste.

Identificou-se uma incidência mais elevada de acontecimentos adversos (AA) totais por doente e exposição dentro do LMWID em comparação com o grupo de sacarose de ferro, mas não se observou qualquer diferença entre a sucrose e o gluconato de ferro (Ganguli *et al* 2008) na população DRC.

Na anemia por deficiência de ferro, foram notificadas três publicações sem reações anafilactoides.

Na população com doença inflamatória intestinal, de acordo com Khalil *et al* (2011), 6% dos doentes DII apresentaram reações anafilactoides (grau I-II de Ring e Messmer).

Isomaltosida de ferro (III) 1000

Existem apenas três estudos concluídos com isomaltosida de ferro (III) 1000 e onze estão ainda em curso. Todos os estudos foram realizados com a aplicação de um protocolo não incluindo uma dose teste.

Três doentes sofreram RAM de potencial natureza alérgica em estudos concluídos. Duas RAM foram incluídas na análise das reações alérgicas, de acordo com a classificação de Ring e Messmer dos estudos analisados ou concluídos. Nos estudos clínicos em curso, só foram notificadas duas reações adversas graves. Assim, foram detetados nos ensaios quatro casos de reações alérgicas possivelmente relacionadas com a isomaltosida de ferro (III) 1000. Isto num total aproximado de 260 doentes incluídos em estudos clínicos relativamente a isomaltosida de ferro (III) 1000 (estudos que também avaliaram parâmetros de segurança). Em suma, são extremamente limitados os dados relativos à segurança obtidos em estudos clínicos. Por conseguinte, não foi possível chegar a conclusões sobre a segurança apenas a partir destes estudos.

Gluconato férrico de sódio

Um estudo controlado essencial e um estudo controlado de suporte foram realizados em adultos para avaliar a eficácia e a segurança do gluconato férrico de sódio como tratamento de primeira linha da anemia por deficiência de ferro em doentes submetidos a hemodiálise renal a tomarem eritropoietina humana recombinante suplementar.

No estudo controlado essencial, um total de 88 doentes recebeu gluconato férrico de sódio. Três doentes apresentaram reações alérgicas que levaram à suspensão do medicamento. Os AA mais frequentes apresentados pelos doentes em todos os grupos de tratamento incluíram hipotensão (48,7%), náuseas (31,9%), vômitos (22,1%) e câibras. Note-se que a hipotensão, as náuseas, os vômitos e as câibras são, muitas vezes, sintomas associados à hemodiálise. Trinta e dois de 88 doentes apresentaram uma reação no local de injeção.

A literatura publicada foi também fornecida. Entre todos os estudos analisados, só foi notificada uma reação potencialmente fatal (Michael, *et al* 2002). Esta reação ocorreu num doente com história de várias alergias medicamentosas. Incluindo anafilaxia ao dextrano de ferro. Além disso, só foram descritos três doentes com acontecimentos adversos graves relacionados com o gluconato férrico de sódio intravenoso. Um destes casos consistiu numa reação anafilactoide e um outro foi uma provável reação alérgica grave. Talvez seja interessante notar que estes doentes tinham alergia à penicilina e alergia ao látex, respetivamente. O CHMP discutiu o potencial de risco elevado de reações alérgicas graves ao ferro intravenoso nos doentes com alergias (nomeadamente alergias de tipo 1).

Os dados fornecidos relativamente à segurança na gravidez e no distúrbio de absorção intestinal foram extremamente limitados. Um estudo demonstrou que a administração lenta do gluconato férrico de sódio resultou em menos reações alérgicas do que se fosse efetuada durante um período de tempo mais curto.

Carboximaltose férrica

Foi incluído um total de 13 134 doentes em 29 estudos de Fase 1 a 3 promovidos pelo titular da AIM em diferentes áreas terapêuticas (nefrologia, ginecologia, gastroenterologia, neurologia, cardiologia e anemia por deficiência de ferro), 6 608 dos quais receberam carboximaltose férrica e foram comparados com doentes a receberem outros ferros parentéricos.

Em todos os estudos, foi notificada a ocorrência de 36 acontecimentos de hipersensibilidade em 35 doentes.

O titular da AIM notificou que 25 acontecimentos estavam relacionados com carboximaltose férrica (20 de grau I, 2 de grau II, 2 de grau III e 1 de grau IV), 2 acontecimentos estavam improvavelmente relacionados com a carboximaltose férrica (1 de grau II e 1 de grau IV) e 9 acontecimentos não estavam relacionados com a carboximaltose férrica (6 de grau I, 1 de grau II e 2 de grau III). Todos os doentes recuperaram do acontecimento de hipersensibilidade. No caso de um doente, o acontecimento de hipersensibilidade ocorreu após a primeira e a segunda injeção. No caso dos

acontecimentos de hipersensibilidade, não se observou qualquer resposta à dose ou relação com o modo de administração (injeção de bólus não diluído *versus* perfusão diluída).

Sacarose de ferro

Foram submetidos vinte e dois estudos clínicos. Mais de 8 000 doentes foram incluídos/tratados em todos os braços nestes ensaios clínicos, dos quais praticamente metade (N=4 048) recebeu sacarose de ferro como medicamento experimental ou como terapêutica de referência (comparadora). Outros doentes de controlo foram agrupados naqueles a receberem outras preparações de ferro IV (N=3,364), ferro oral (N=887), placebo (N=256) ou cuidados médicos padrão [(CMP), N=159]. Alguns estudos foram realizados apenas com sacarose de ferro, alguns estudos incluíram um braço de placebo ou cuidados médicos padrão e alguns estudos tinham uma outra substância ativa como comparador.

De acordo com as notificações de classificação de Ring e Messmer, vinte doentes recuperaram sem sequelas e um caso (Grau I, 1 doente) estava em curso no momento do último seguimento. Em conformidade com o algoritmo de Ring e Messmer, 15 casos não graves foram todos codificados como casos de Grau I ou II. Os 6 casos graves foram notificados como 1 caso de 1 Grau I, 2 casos de Grau III e 3 casos de Grau IV. A frequência dos acontecimentos relacionados com a hipersensibilidade notificados com a sacarose de ferro nos ensaios clínicos analisados (0,27%) foi substancialmente inferior ao risco de acontecimento de hipersensibilidade para as respetivas populações de fundo (1,2-16,8%).

Experiência pós-comercialização no mercado

Os principais dados de segurança que foram utilizados na avaliação e conclusões do CHMP foram dados pós-comercialização no mercado para todos os complexos.

Complexo de dextrano de ferro (III)-hidróxido

Desde o momento da autorização até 29 de fevereiro de 2012, foi recebido um total de 587 notificações de casos, o que gerou uma taxa de notificação de RAM de 0,003 % (o que corresponde a 1093 notificações de casos para 100 000 doentes-dias). A maioria dos casos foi notificada como graves (366/587; 62%).

Um total de 168 casos foram notificados com um acontecimento principal dentro da Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) de doenças do sistema imunitário (28,6%) incluindo 147 graves. Todos os casos dentro desta CSO foram classificados de acordo com a classificação de Ring e Messmer.

A maioria dos casos foi classificada como grau III (53%) seguidos por grau II (32%). No caso das notificações classificadas como grau III, o termo notificado com mais frequência foi "choque anafilático" e o resultado destes casos foi recuperado, não recuperado (apenas 1 caso) ou desconhecido (8 casos). Seis casos (4%) foram classificados como grau IV (2 notificaram choque anafilático com um resultado fatal e 4 choque anafilático com paragem cardíaca (todos os doentes apresentaram uma recuperação total).

Em alguns casos (108 de um total de 168), foi notificado o tempo até ao início da reação. Em cerca de 90% dos casos nos quais o tempo até ao início da reação foi notificado, a reação ocorreu nos 10 primeiros minutos da administração e, em cerca de um terço, ocorreu durante a dose teste. Apenas num único caso, o início foi notificado como um acontecimento de ocorrência tardia (início após um dia). O tratamento antialérgico foi notificado para 94/168 casos.

Todos os casos graves notificados com um acontecimento principal que não uma doença do sistema imunitário foram revistos de acordo com os critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE) de grau III-V de modo a não ignorar quaisquer reações alérgicas potenciais graves (n=219 casos adicionais).

Na classificação de todos os casos que não foram notificados como reações imunitárias, de acordo com os CTCAE, cerca de 20% foram classificados como grau III. A vasta maioria dos casos não pôde ser avaliada como potenciais reações alérgicas potenciais graves.

Seis casos foram classificados como grau V e todos levaram a um resultado fatal por paragem cardíaca, hipotensão ou insuficiência circulatória.

Isomaltosida de ferro (III) 1000

À data de 29 de fevereiro de 2012, foi recebido um total de 26 notificações de casos relativamente à hipersensibilidade, tendo gerado uma taxa de notificação de RAM de 0,02 %.

A maioria dos casos foi notificada como grave e cinco casos foram notificados com um acontecimento principal dentro das doenças do sistema imunitário. Destes, um foi notificado como não grave e quatro como graves.

De acordo com a classificação de Ring e Messmer, três casos foram classificados como reações anafilactoides de grau II e um caso como grau III. Em dois casos, não foram notificados sintomas, além de que não foi comunicado se o tratamento da reação foi fornecido nem o período de tempo até ao início além do dia do acontecimento notificado, tornando difícil a classificação destes acontecimentos. Todos os cinco doentes apresentaram uma recuperação total.

Em conclusão, foi notificado um total de 26 notificações espontâneas com isomaltosida de ferro (III) 1000. Destas, 17 foram consideradas graves, cinco das quais dentro das doenças do sistema imunitário, conforme referido acima. Destas, 3 foram classificadas como reações anafilactoides. Duas destas 3 reações anafilactoides ocorreram em doentes com doença de Crohn.

Gluconato de ferro (gluconato férrico de sódio)

As seguintes análises foram realizadas em casos espontâneos ou solicitados, clinicamente confirmados ou não, registados até 15 de dezembro de 2011. Só foram tomados em linha de conta os casos nos quais o gluconato férrico de sódio foi administrado por via parentérica. Registou-se um total de 1649 casos, incluindo 546 casos graves e 1103 casos não graves, correspondentes a 6179 RAM.

Relativamente às reações alérgicas, identificou-se um total de 846 casos / 1524 RAM/AA, dos quais cerca de metade dos casos foram graves e outra metade foram não graves.

O gluconato férrico de sódio foi principalmente prescrito para o tratamento da anemia por deficiência de ferro e raramente para o tratamento da anemia na gravidez.

Entre os 20 doentes que apresentaram uma reação de grau IV, seis (6) doentes morreram. Destes 6 doentes, 5 morreram devido a uma reação não alérgica alguns dias após a última injeção (por exemplo, complicações de amputação, choque séptico, complicação de doença broncopulmonar, rabdomiólise e embolia pulmonar). Um doente com alergias anteriores e complicações EOR graves após a administração de dextrano recebeu uma sobredosagem de gluconato férrico de sódio, tendo morrido de enfarte agudo do miocárdio no dia da perfusão do gluconato férrico de sódio.

Entre os 20 doentes que apresentaram uma reação anafilática de grau IV, 35% (7/20) dos doentes tinha história clínicos de reações de hipersensibilidade. Isto suporta a conclusão de que, nos doentes com alergias conhecidas e com doenças imunitárias ou inflamatórias (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide), o risco de reações de hipersensibilidade é maior.

Em cerca de um terço do total de casos (223/846), os doentes recuperaram após a retirada do fármaco. Nos 3% de casos em que se procedeu à readministração do gluconato férrico de sódio, os doentes apresentaram o mesmo tipo de RAM, sobretudo reações alérgicas sem agravamento dos sintomas. Apenas 1 doente apresentou um agravamento dos sintomas no momento da reintrodução do

gluconato férrico de sódio: reação cutânea menor no local da perfusão, seguida por hipotensão, síncope, náuseas e vômitos na 2.^a administração. Todos os doentes recuperaram após a retirada do medicamento.

As mulheres grávidas estiveram entre os casos com reações de hipersensibilidade. 19 mulheres grávidas apresentaram pelo menos uma reação anafilática. Estes 19 doentes recuperaram no momento da retirada do gluconato férrico de sódio, com ou sem tratamento corretivo. A maioria recebeu apenas uma perfusão. Em cerca de 80% dos casos, desconheceu-se o resultado da gravidez. Contudo, devido à limitadíssima exposição *in utero* ao gluconato férrico de sódio, parece ser improvável o risco de desenvolvimento de qualquer anomalia para os recém-nascidos.

Entre os 846 casos com reação alérgica, 55 doentes (6,5%) receberam um teste de dose de gluconato férrico de sódio antes da primeira perfusão IV. A dose teste não parece prevenir a ocorrência de reações graves. Adicionalmente, uma dose teste pode dar ao prescritor uma sensação de falsa segurança de ser improvável ocorrer uma reação alérgica.

Carboximaltose férrica

Até 31 de dezembro de 2011, identificou-se um total de 236 casos associados a hipersensibilidade, para uma exposição total de 393 160 doentes-anos. Isto corresponde a uma taxa de frequência de acontecimentos de hipersensibilidade de 0,060%, inferior à taxa de frequência observada em ensaios clínicos.

A análise da gravidade dos casos de hipersensibilidade pós-comercialização no mercado demonstrou que 33 casos dos 178 casos graves necessitaram de internamento e 31 casos dos 178 casos graves foram potencialmente fatais, dos quais 6 doentes apresentaram história de alergia. Foi também notificado um caso fatal.

A maioria dos AA associados à hipersensibilidade (26,1%) ocorreu entre 5 a 30 minutos após o tratamento com carboximaltose férrica, seguida de perto por AA associados à hipersensibilidade que ocorreram durante a perfusão/injeção (15,9%).

Não parece existir um padrão consistente ou uma dose ou taxa de perfusão preditiva que esteja relacionado com a hipótese de estes acontecimentos ocorrerem e, mais importante ainda, as doses individuais mais altas não parecem estar correlacionadas com a frequência ou gravidade aumentada dos acontecimentos.

Em conclusão, os dados de pós-comercialização no mercado estão em conformidade com o perfil de segurança conhecido de carboximaltose férrica. Foi notificado um total de 236 casos de reações de hipersensibilidade (sobretudo de grau I e II). Foi notificado um total de 34 casos de grau III (14,4%) e 2 casos de grau IV (0,8%). Todos estes doentes recuperaram. Foi também notificado um caso fatal.

Sacarose de ferro

Foi identificado um total de 317 casos de hipersensibilidade na base de dados do titular da AIM, os quais ocorreram em 13 824 369 doentes-anos (data de *cutoff* de 31 de dezembro de 2011). A maioria dos doentes era do sexo feminino.

Em 8 casos do total de 51 casos potencialmente fatais (15,7%; 8/51 casos, um classificado como Grau IV), o doente apresentava história de alergia. A predisposição para uma alergia ou asma conhecida pode resultar numa reação mais grave.

A dose imediatamente antes dos acontecimentos, tanto na base de dados de ensaios clínicos como na base de dados de segurança pós-comercialização no mercado, varia amplamente. Não surge qualquer padrão consistente ou dose preditiva e as doses individuais mais altas não aparentam estar correlacionadas com a frequência ou gravidade aumentada dos acontecimentos.

Não existe qualquer padrão consistente ou dose preditiva ou relação da administração com a ocorrência destes acontecimentos e, mais importante ainda, as doses individuais mais elevadas não parecem estar correlacionadas com a frequência ou gravidade aumentada dos acontecimentos.

A maioria dos acontecimentos associados à hipersensibilidade (15,1%) ocorreu entre 1 hora e 24 horas após o tratamento com sacarose de ferro, seguidos de perto pelos acontecimentos associados à hipersensibilidade que ocorreram entre 5 e 30 minutos (13,9%)

Em conclusão, relativamente aos dados pós-comercialização no mercado, foram notificados 317 casos de hipersensibilidade (taxa de frequência de 0,0022%). Quando o resultado é conhecido, a maioria dos doentes recuperou sem sequelas (94,8%). De acordo com o titular da AIM, dos 9 casos fatais de reações de hipersensibilidade notificadas, seis (1,9%, 6/317) foram considerados como estando relacionados.

Dose teste

Alguns dos medicamentos avaliados contendo ferro administrado por via parentérica têm uma recomendação para uma dose teste a ser administrada antes da administração final. Na medida em que os dados das notificações pós-comercialização no mercado demonstraram que uma dose teste bem-sucedida pode dar uma sensação de falsa segurança aos profissionais que asseguram a administração do medicamento, não se deve aplicar qualquer dose teste. Ao invés disso, devem ser tomadas precauções em cada administração de ferro, mesmo no caso de administrações repetidas. Em conclusão, o CHMP recomendou que nenhuma dose teste fosse administrada para qualquer um dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa.

Medidas de minimização dos riscos e outras atividades de farmacovigilância

Enquanto parte das medidas de minimização dos riscos, o CHMP considerou ser necessário garantir que todas as informações relevantes para a utilização segura destes medicamentos se aplicam a todos os medicamentos autorizados e, por conseguinte, acordou quanto à redação de todas as secções relevantes que abordam o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo as secções relativas à gravidez.

O CHMP aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) com o intuito tanto de comunicar o resultado da presente revisão e comunicar aos profissionais de saúde o modo de administração atualizado para esses medicamentos num ambiente em que existe pessoal formado e instalações com capacidade de reanimação como de evidenciar o risco das reações de hipersensibilidade.

Adicionalmente, o CHMP solicitou que os titulares das AIM submetessem revisões cumulativas anuais de notificações de casos de hipersensibilidade, de todos os casos fatais e de todos os casos de gravidez, juntamente com os dados de uso anualmente. Esta recomendação foi também fornecida pelo PRAC durante a consulta solicitada pelo CHMP.

O CHMP concordou também com a necessidade de submeter um plano de gestão dos riscos atualizado para os medicamentos que já têm um plano de gestão dos riscos; no caso dos medicamentos sem um plano de gestão dos riscos da UE, o CHMP solicita que os titulares das AIM submetam um.

Adicionalmente, o PRAC solicitou a submissão do protocolo de um estudo PASS (estudo de segurança pós-autorização) no âmbito da submissão do plano de gestão dos riscos, para caracterizar melhor as preocupações de segurança para as reações de hipersensibilidade. Esta recomendação foi também fornecida pelo PRAC durante a consulta solicitada pelo CHMP.

Por último, o CHMP solicitou a submissão, no âmbito do plano de gestão dos riscos, de material educacional para prescritores e para doentes que realçam os riscos e as advertências das reações de hipersensibilidade (por exemplo, uma lista de verificação, a ser implementada a nível nacional).

Conclusão geral

O Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos pré-clínicos, estudos clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa no que se refere a reações de hipersensibilidade.

Como as conclusões desta avaliação foram essencialmente extraídas dos dados de pós-comercialização no mercado, não foi possível identificar diferenciação entre estes complexos de ferro em termos de reações de hipersensibilidade. Assim, as conclusões do CHMP aplicam-se a todos os complexos de ferro avaliados neste procedimento de consulta.

O CHMP concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa é favorável considerando que os benefícios continuam a serem superiores aos riscos no tratamento da deficiência de ferro, quando a via oral é insuficiente ou fracamente tolerada. Além disso, o CHMP concordou com outras alterações da Informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos para abordar o risco de acontecimentos de hipersensibilidade para todos os doentes, incluindo a administração na gravidez. Especificamente no caso da gravidez, na medida em que o ferro administrado por via oral pode ser bem tolerado no primeiro trimestre da gravidez, o CHMP aconselhou que os complexos de ferro administrados por via intravenosa não sejam administrados a mulheres nas primeiras etapas da gravidez. Nas últimas etapas da gravidez, as preparações de ferro administradas por via intravenosa podem ser administradas mas após uma consideração cuidadosa dos riscos envolvidos para a mãe e para o feto. Os doentes com alergias conhecidas e com doenças imunitárias ou inflamatórias (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide) podem aumentar o seu risco se tratados com estes medicamentos na medida em que a sua patologia pode sofrer um agravamento, exceto no caso de se considerar que os benefícios são superiores aos riscos para esses doentes. Todas as administrações destes complexos de ferro devem ser administradas num ambiente com pessoal em condições de reconhecer e tratar reações de hipersensibilidade e onde existem disponíveis instalações com capacidade de reanimação. Recomenda-se também uma monitorização atenta dos sinais de hipersensibilidade durante e após pelo menos 30 minutos de cada administração de um medicamento contendo composto de ferro administrado por via intravenosa.

O CHMP concluiu que as informações relativas à dose-teste não são adequadas na medida em que pode dar aos profissionais de saúde uma sensação de falsa segurança.

O CHMP aprovou uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC) que comunicasse o resultado da presente revisão.

O CHMP concordou também que os titulares das AIM submetessem revisões cumulativas anuais de notificações de casos de hipersensibilidade, de todos os casos fatais e de todos os casos de gravidez, juntamente com os dados de uso, utilizando o mesmo ponto de bloqueio de dados, a mesma definição de exposição, a mesma definição de acontecimento e a classificação de gravidade de acordo com a classificação de Ring e Messmer. Os titulares das AIM devem também alterar o seu plano de gestão dos riscos, fornecer um protocolo de um estudo PASS no âmbito da submissão do plano de gestão dos riscos para caracterizar as preocupações de segurança relativamente às reações de hipersensibilidade, e fornecer também material educacional para prescritores e doentes. Este deve ser igualmente incluído no plano de gestão dos riscos, realçando os riscos e as advertências das reações de hipersensibilidade.

Relação risco-benefício

O Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa nas situações de deficiência de ferro nas quais o ferro administrado por via oral não é suficiente ou tolerado permanece positiva em condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos acordadas.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, para os medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos pré-clínicos, estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa no que se refere a reações de hipersensibilidade.
- O Comité considera que os benefícios dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa continuam a ser superiores aos riscos no tratamento das situações de deficiência de ferro, quando a via oral é insuficiente ou fracamente tolerada.
- Adicionalmente, o Comité frisou que os medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa só devem ser administrados quando o pessoal formado para avaliar e gerir as reações anafiláticas/anafilactoides bem como as instalações com capacidade de reanimação estão imediatamente disponíveis. Os doentes devem ser monitorizados de perto em termos de sinais de hipersensibilidade durante e após pelo menos 30 minutos de cada administração de um medicamento contendo composto de ferro administrado por via intravenosa.
- O Comité considerou que o risco de hipersensibilidade é maior nos doentes com alergias conhecidas (incluindo alergias medicamentosas) e nos doentes com doenças imunitárias ou inflamatórias (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide) bem como nos doentes com história de asma grave, eczema ou outra alergia atópica. Nestes doentes, os medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa só devem ser utilizados caso se considere que o benefício é claramente superior ao potencial risco.
- O Comité considerou que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis para manter uma relação risco-benefício favorável, estes medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa devem ser contraindicados nos doentes com história de reações de hipersensibilidade às substâncias ativas ou qualquer um dos excipientes destes medicamentos, bem como nos doentes que apresentaram reações alérgicas a outros medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via parenteral. Adicionalmente, o CHMP frisou que estes medicamentos não devem ser administrados a mulheres grávidas no primeiro trimestre da gravidez; o tratamento deve ser limitado ao segundo ou terceiro trimestre, caso se considere que os benefícios são claramente superiores aos potenciais riscos tanto para a mãe como para o feto.
- O Comité concluiu serem necessárias medidas de minimização dos riscos adicionais, como informações destinadas aos doentes e profissionais de saúde. As notificações cumulativas anuais de reações de hipersensibilidade devem ser levadas a cabo por todos os titulares das AIM destes

medicamentos. Além disso, o CHMP solicitou a realização de um estudo PASS para avaliar adicionalmente a preocupação de segurança das reações de hipersensibilidade, bem como o desenvolvimento de materiais educacionais adequados destinados a doentes e prescritores.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo compostos de ferro administrados por via intravenosa nas situações de deficiência de ferro nas quais o ferro administrado por via oral não é suficiente ou tolerado permanece positiva em condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos acordadas.