

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännanden för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av intravenösa järninnehållande läkemedel (se bilaga I)

År 2011 hade den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) betänkligheter som gällde risken för överkänslighetsreaktioner på intravenösa järninnehållande läkemedel indicerade i situationer med järnbrist när oral administrering är otillräcklig eller tolereras dåligt, särskilt hos patienter med kronisk njursjukdom (hemodialys), men även i pre- eller postoperativa situationer eller vid sjukdomar som påverkar den intestinala absorptionen. Denna risk gav anledning till särskilda betänkligheter när det gällde läkemedel som innehåller lågmolekylärt järndextran, särskilt för gravida kvinnor, hos vilka uterin hypertoni observerades.

Utifrån det ovanstående begärde Frankrike den 7 december 2011 att CHMP i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG skulle granska ovannämnda betänkligheter gällande överkänslighet och dess inverkan på nytta-riskförhållandet för intravenösa järninnehållande läkemedel samt avge ett yttrande dels om vilka åtgärder som krävs för att garantera en säker och effektiv användning, dels om huruvida godkännandet för försäljning av dessa läkemedel bör fortsätta gälla, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas.

De järnkomplex som berörs av förfarandet är järn glukonat (natriumjärn glukonat), järnsukros, järndextran, järnkarboxymaltos och järn(III)isomaltosid 1000.

Överkänslighet (även kallad allergiska reaktioner) avser oönskade reaktioner i det normala immunsystemet, inklusive allergier och autoimmunitet. Dessa reaktioner kan vara skadliga, obehagliga och i vissa fall dödliga. En metod för att klassificera överkänslighetsreaktioner är enligt Ring och Messmers <sup>(1)</sup> definition. Enligt denna definition ger en reaktion av grad I hudsymtom och/eller lätt feber, och grad 2 ger mätbara men inte livshotande hjärt-kärlreaktioner (takykardi, hypotoni), gastrointestinal störning (illamående) och andningsstörning. Vid grad 3 är symtomen chock, livshotande kramper i glatt muskulatur (bronker, uterus) och vid grad 4 hjärt- och/eller andningsstopp.

CHMP begärde att innehavarna av godkännande för försäljning skulle lämna en detaljerad analys med klassificering enligt Ring och Messmer inför kommitténs granskning av risken för allergiska reaktioner.

CHMP granskade alla tillgängliga data från prekliniska och kliniska studier, publicerad litteratur och efter att läkemedlet godkänts för försäljning om överkänslighetsreaktioner mot intravenösa järninnehållande läkemedel.

### Prekliniska studier

Endast några få prekliniska studier med lågmolekylära järndextraner och järn(III)isomaltosid 1000 har gjorts, och det hänvisades endast till studier med säkerhetsdata för immunogenicitet i de data som lämnades av innehavarna av godkännande för försäljning. När det gäller järn glukonat (natriumjärn glukonat) lämnades en översikt in över det toxikologiska program som genomfördes från 1970-talet och fram till 1996 som stöd för registreringen av natriumjärn glukonatkomplex. För såväl järnkarboxymaltos som järnsukros i djurstudier med marsvin som hade administrerats immunserum innehållande antikroppar mot järndextran observerades en tydlig hudreaktion efter administrering av dextran (positiv kontroll). Inga hudreaktioner observerades dock när järnkarboxymaltos eller järnsukros administrerades. Dessutom testades *in vitro*-reaktiviteten hos olika marknadsförda intravenösa järnpreparat mot antidextranantikroppar i en omvänd radiell immundiffusionsanalys.

Cytotoxiciteten hos olika järnkomplex har dokumenterats i litteraturen. Cytotoxiciteten medieras genom bildning av fria radikaler (ROS = Reactive Oxygen Species). Denna cytotoxicitet medieras av

---

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

olika järnkomplex men effekten har samband med komplexets stabilitet, varför kolhydrat används för höljet. Diskussionen om befintliga kliniska data undanröjde dock inte osäkerheten när det gäller immunogenicitet, varför det inte gick att dra några säkra slutsatser från befintliga prekliniska data. CHMP:s slutsatser bygger på kliniska data och farmakovigilansdata.

## Klinisk säkerhet

### Kliniska studier

#### *Järn(III)-hydroxiddextran*

Innehavare av godkännande för försäljning har endast genomfört två studier med lågmolekylära järn(III)-hydroxiddextran.

En systematisk granskning av relevant publicerad litteratur har gjorts. Randomiserade kliniska studier och andra studiedesigner inklusive okontrollerade retrospektiva och prospektiva studier inkluderades om biverkningar rapporterats från dem i samband med användning av lågmolekylära järndextran.

Sammanlagt hittades 33 publikationer som rapporterade om säkerheten hos lågmolekylära järndextran. Den övervägande majoriteten av dessa gällde patienter med kronisk njursjukdom och behandling av patienter som fick kronisk hemodialys. Andra patientgrupper var patienter som stod på helt parenteral nutrition i hemmet, de som inte tolererade eller svarade på oralt järn, barn med inflammatorisk tarmsjukdom, patienter med cancer och gravida kvinnor. Olika regimer användes, från 100 mg underhållsdoser vid hemodialys till accelererade totaldosinfusioner (TDI). Huvuddelen av studierna var retrospektiva.

I de flesta publikationerna klassificerades huvuddelen av de anafylaktoida reaktioner som rapporterades med järndextran som grad I–II i svårighet enligt Ring och Messmers klassificering. En grad IV (hjärtstopp) rapporterades dock i Fishbane *et al* (1996), och sammanlagt femton överkänslighetsreaktioner (7,3 %), huvudsakligen av grad II–III, rapporterades för hemodialyspopulationen (Haddad *et al*, 2009). Alla reaktionerna uppträdde under testdosen.

En högre incidens av totala oönskade händelser per patient och exponering i den grupp som fick järndextran än i den som fick järnsukros noterades, men ingen skillnad förelåg mellan järnsukros och järnglukonat (Ganguli *et al* 2008) hos populationen med kronisk njursjukdom.

Tre publikationer som rörde järnbristanemi utan anafylaktoida reaktioner rapporterades.

Enligt Khalil *et al* (2011) upplevde 6 % av patienterna med inflammatorisk tarmsjukdom anafylaktoida reaktioner (Ring och Messmer grad I–II).

#### *Järn(III)isomaltosid 1000*

Det finns endast tre slutförda studier som gäller järn(III)isomaltosid 1000 och elva som fortfarande pågår. Alla studierna har gjorts med tillämpning av ett protokoll som inte inkluderar någon testdos.

Tre patienter upplevde biverkningar av potentiell allergisk karaktär i de slutförda studierna. Två biverkningar har inkluderats i analysen av allergiska reaktioner enligt Ring och Messmers klassificering från de analyserade eller slutförda studierna. Inom de pågående studierna har endast två allvarliga biverkningar rapporterats. Därmed har fyra fall av allergiska reaktioner som kan vara förknippade med järn(III)isomaltosid 1000 hittats vid prövningarna. Detta gäller bland cirka 260 patienter som deltog i kliniska studier av järn(III)isomaltosid 1000 (studier där även säkerhetsparametrarna bedömdes).

Sammanfattningsvis finns det endast mycket begränsade säkerhetsdata från kliniska studier. Därför kan inga slutsatser om säkerheten dras enbart utifrån dessa studier.

#### *Natriumjärnglukonat*

En pivotal och en stödjande studie med kontroller genomfördes på vuxna för att bedöma effekt och säkerhet av natriumjärnglukonat som första linjens behandling av järnbristanemi hos njurdialyspatienter på tilläggsbehandling med rekombinant humant erytropoietin.

I den pivotala kontrollerade studien fick sammanlagt 88 patienter natriumjärnglukonat. Tre patienter upplevde allergiska reaktioner som ledde till att de avbröt behandlingen. De vanligaste biverkningar som upplevdes av patienter i alla behandlingsgrupper var hypotoni (48,7 %), illamående (31,9 %), kräkningar (22,1 %) och kramper. Det bör noteras att hypotoni, illamående, kräkningar och kramper är symtom som ofta förekommer i samband med hemodialys. Av 88 patienter upplevde 32 en reaktion vid injektionsstället.

Även publicerad litteratur tillhandahölls. Bland alla studier som lämnades in rapporterades endast en livshotande reaktion (Michael, *et al* 2002). Denna reaktion uppträdde hos en patient med en anamnes med flera läkemedelsallergier, bland annat anafylaktisk reaktion mot järndextran. Vidare har endast tre patienter med allvarliga biverkningar förknippade med intravenöst natriumjärnglukonat beskrivits. Ett av dessa fall var en anafylaktoid reaktion och ett annat var en trolig allvarlig allergisk reaktion. Det kan vara av intresse att dessa patienter led av penicillinallergi respektive latexallergi. CHMP diskuterade möjligheten att patienter med allergier (främst typ 1-allergier) kan löpa ökad risk att få allvarliga allergiska reaktioner mot intravenöst järn.

Data gällande säkerhet vid graviditet och nedsatt abdominal absorption var mycket begränsade. En studie visade att långsam administrering av natriumjärnglukonat gav färre allergiska reaktioner än administrering på kort tid.

#### *Järnkarboxymaltos*

Sammanlagt 13 134 patienter har deltagit i 29 fas 1- till fas 3-studier inom olika terapeutiska områden sponsrade av innehavarna av godkännande för försäljning (njurmedicin, gynekologi, gastroenterologi, neurologi, kardiologi och järnbristanemi), varav 6 608 fick järnkarboxymaltos och jämfördes med deltagare som fått andra parenterala järnpreparat.

I alla studier rapporterades sammanlagt 36 överkänslighetshändelser hos 35 patienter.

Innehavaren av godkännande för försäljning rapporterade att 25 händelser var förknippade med järnkarboxymaltos (20 grad I, 2 grad II, 2 grad III och 1 grad IV), för 2 händelser var det osannolikt att något samband fanns med järnkarboxymaltos (1 grad II och 1 grad IV) och 9 händelser hade inget samband med järnkarboxymaltos (6 grad I, 1 grad II och 2 grad III). Alla patienter återhämtade sig från överkänslighetshändelsen. För en patient inträffade överkänslighetsreaktionen efter första och andra injektionen. Inget dosresponsförhållande och inget samband med administreringsmetoden (ospädd bolusinjektion jämfört med spädd infusion) observerades för överkänslighetshändelserna.

#### *Järnsukros*

Tjugotvå kliniska studier har lämnats in. Över 8 000 patienter har deltagit/behandlats i alla armarna av dessa kliniska prövningar, varav nästan hälften (N=4 048) fick järnsukros antingen som testläkemedel eller som referensbehandling (jämförelseläkemedel). Andra kontrollpatienter har indelats i grupper som fått andra intravenösa järnpreparat (N=3 364), oralt järn (N=887), placebo (N=256) eller medicinsk standardvård [(SMC), N=159]. Vissa studier omfattade endast järnsukros, vissa inkluderade armar med placebo eller medicinsk standardvård, och vissa hade en annan aktiv substans som jämförelsebehandling.

Enligt rapporter utifrån Ring och Messmers klassificering hade 20 patienter återhämtat sig utan följder och ett fall pågick (grad I, en patient) vid den senaste uppföljningen. Enligt Ring och Messmer-algoritmen klassificerades alla de 15 icke-allvarliga fallen som antingen grad I eller grad II. De sex allvarliga fallen rapporterades som 1 grad I-fall, 2 grad III-fall och 3 grad IV-fall. Frekvensen av överkänslighetsrelaterade händelser som rapporterades för järnsukros i de kliniska prövningar som analyserades (0,27 %) var betydligt lägre än bakgrundspopulationens risk för överkänslighetshändelser (1,2–16,8 %).

#### Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

De huvudsakliga säkerhetsdata som CHMP använde för sin granskning och sina slutsatser var data som samlats in efter godkännandet för försäljning av alla komplexen.

##### *Järn(III)-hydroxiddextran-komplex*

Från tidpunkten för godkännandet för försäljning fram den 29 februari 2012 hade sammanlagt 587 fallrapporter mottagits som gav en biverkningsrapporteringsfrekvens på 0,003 % (vilket motsvarar 1 093 fallrapporter per 100 000 patientdagar). De flesta av fallen rapporterades som svåra (366/587, dvs. 62 %).

Sammanlagt 168 fall rapporterades med en primär händelse i systemorganklassen Immunsystemet (28,6 %), inklusive 147 svåra fall. Alla fall inom denna systemorganklass klassificerades enligt Ring och Messmer.

Huvuddelen av fallen klassificerades som grad III (53 %), följt av grad II (32 %). För rapporter som klassificerades som grad III var den vanligaste rapporterade termen anafylaktisk chock, och följden var i dessa fall antingen återhämtning, ingen återhämtning (1 fall) eller okänd (8 fall). Sex fall (4 %) klassificerades som grad IV (2 rapporterade fall av anafylaktisk chock med dödlig utgång och 4 fall av anafylaktisk chock som ledde till hjärtstopp (alla patienterna återhämtade sig helt).

För vissa fall (108 av 168) rapporterades tiden till debut av reaktionen. I cirka 90 % av de fall då tiden till debut rapporterades inträffade reaktionen inom de första 10 minuterna av administreringen och i ungefär en tredjedel av fallen inträffade den under testdosen. I ett fall rapporterades debuten som sen (efter ett dygn). Antiallergibehandling rapporterades i 94/168 fall.

Alla allvarliga fall som rapporterades med en primärhändelse utanför immunsystemet granskades i enlighet med de vanliga terminologikriterierna för biverkningar av grad III-V för att inga svåra potentiella allergiska reaktioner skulle förbises (n=219 ytterligare fall).

Vid klassificering av alla fall som inte rapporterades som immunreaktioner klassificerades cirka 20 % som grad III enligt de vanliga terminologikriterierna för biverkningar. Lejonparten av fallen kunde inte bedömas som potentiella allvarliga allergiska reaktioner.

Sex fall klassificerades som grad V, och alla dessa ledde till döden på grund av hjärtstopp, hypotoni eller cirkulationssvikt.

##### *Järn(III)isomaltosid 1000*

Fram till den 29 februari 2012 hade sammanlagt 26 fallrapporter om överkänslighet mottagits, vilket gav en rapporteringsfrekvens för biverkningar på 0,02 %.

Huvuddelen av fallen rapporterades som allvarliga och fem fall rapporterades med en primärhändelse inom immunsystemet. Av dessa rapporterades en som icke-allvarlig och fyra som allvarliga.

Enligt Ring och Messmers klassificering definierades tre fall som anafylaktoida reaktioner av grad II och ett fall som grad III. I två fall rapporterades inga symtom och det angavs inte huruvida behandling av reaktionen gavs. Inte heller angavs tiden till debut annat än den dag händelsen rapporterades, vilket gjorde det svårt att klassificera dessa händelser. Alla fem patienterna återhämtade sig helt.

Sammanlagt har 26 spontana rapporter lämnats för järn(III)isomaltosid 1000. Av dessa ansågs 17 vara allvarliga, varav fem inom immunsystemet, enligt ovan. Av dessa klassificerades tre som anafylaktoida reaktioner. Två av dessa tre anafylaktoida reaktioner inträffade hos patienter med Crohns sjukdom.

#### *Järn glukonat (natriumjärn glukonat)*

Följande analyser gjordes av spontana eller efterfrågade fall, medicinskt bekräftade eller inte, som registrerats fram till den 15 december 2011. Hänsyn togs enbart till fall där natriumjärn glukonat gavs parenteralt. Sammanlagt 1 649 fall, inklusive 546 allvarliga och 1 103 icke-allvarliga fall, motsvarande 6 179 biverkningar rapporterades.

När det gäller allergiska reaktioner identifierades sammanlagt 846 fall/1 524 biverkningar/oönskade händelser varav cirka hälften var allvarliga och hälften icke-allvarliga.

Natriumjärn glukonat ordinerades huvudsakligen för behandling av järnbristanemi och sällan för behandling av anemi i samband med graviditet.

Av 20 patienter som fick en reaktion av grad IV avled sex patienter. Av dessa 6 avled 5 av en icke-allergisk reaktion några dagar efter den sista injektionen (t.ex. komplikationer efter amputation, septisk chock, komplikation till bronkopulmonell sjukdom, rhabdomyolys och lungemboli). En patient med tidigare allergier och svåra komplikationer som inte specificerats närmare fick efter administrering av dextran en överdos natriumjärn glukonat och dog av akut hjärtinfarkt samma dag som natriumjärn glukonatinfusionen.

Av de 20 patienter som uppvisade en anafylaktisk reaktion av grad IV hade 35 % (7/20) en anamnes med överkänslighetsreaktioner. Detta ger stöd för slutsatsen att risken för överkänslighetsreaktioner är större hos patienter med kända allergier och med immunologiska eller inflammatoriska sjukdomar (t.ex. systemisk lupus erythematosus eller reumatoid artrit).

I ungefär en tredjedel av alla fall (223/846) återhämtade sig patienterna efter att läkemedlet satts ut. I 3 % av de fall där natriumjärn glukonat administrerades på nytt upplevde patienterna samma typ av biverkningar, huvudsakligen allergiska reaktioner utan förvärrade symtom. Endast en patient upplevde förvärrade symtom när behandlingen med natriumjärn glukonat återupptogs: lindrig hudreaktion vid infusionsstället, följt av hypotoni, synkope, illamående och kräkning vid den andra administreringen. Alla dessa patienter återhämtade sig när läkemedlet hade satts ut.

Gravida kvinnor fanns bland fallen av överkänslighetsreaktion. 19 gravida kvinnor presenterade minst en anafylaktisk reaktion. Dessa 19 patienter återhämtade sig med eller utan korrigerande behandling efter att natriumjärn glukonat satts ut. De flesta av dem fick endast en injektion. I cirka 80 % av fallen var utfallet av graviditeten okänt. På grund av den mycket begränsade exponeringen för natriumjärn glukonat *in utero* förefaller det dock osannolikt att någon risk föreligger för att barnet ska utveckla några avvikelser eller missbildningar.

Av de 846 fallen med allergiska reaktioner fick 55 patienter (6,5 %) en dostest med natriumjärn glukonat före den första IV-infusionen. En testdos förefaller inte förhindra uppträdet av svåra reaktioner. Vidare kan en testdos ge förskrivaren ett falskt intryck av att en allergisk reaktion är osannolik.

### *Järnkarboxymaltos*

Fram till den 31 december 2011 hade sammanlagt 236 överkänslighetsassocierade fall identifierats med en total exponering på 393 160 patientår. Detta motsvarar en frekvens för överkänslighetshändelser på 0,060 %, vilket är lägre än den frekvens som observerats i kliniska prövningar.

Analys av svårighetsgraden för överkänslighetsfallen efter godkännandet för försäljning visade att 33 av de 178 allvarliga fallen krävde inläggning på sjukhus och 31 var livshotande. Av dessa hade 6 en anamnes med allergi. Dessutom rapporterades ett fall med dödlig utgång.

Huvuddelen av de överkänslighetsassocierade biverkningarna (26,1 %) inträffade mellan 5 och 30 minuter efter behandling med järnkarboxymaltos, nära följt av överkänslighetsassocierade biverkningar som inträffade under infusion/injektion (15,9 %).

Det verkar inte finnas något konsekvent mönster eller någon prediktiv dos eller infusionshastighet som har att göra med risken för att dessa händelser ska inträffa, och det är viktigt att notera att högre individuella doser inte förefaller vara korrelerade till ökad frekvens eller svårighetsgrad för biverkningarna.

Sammanfattningsvis överensstämmer erfarenheterna efter godkännandet för försäljning med den kända säkerhetsprofilen för järnkarboxymaltos. Sammanlagt 236 fall av överkänslighetsreaktioner rapporterades (mest grad I och grad II). Sammanlagt rapporterades 34 grad III-fall (14,4 %) och 2 grad IV-fall (0,8 %). Alla dessa patienter återhämtade sig. Dessutom rapporterades ett fall med dödlig utgång.

### *Järnsukros*

Sammanlagt 317 överkänslighetsfall identifierades i databasen hos innehavare av godkännande för försäljning på 13 824 369 patientår (slutdatum för datainsamling 31 december 2011). Huvuddelen av patienterna var kvinnor.

I 8 av de sammanlagt 51 livshotande fallen (15,7 % eller 8/51 fall, ett graderat som grad IV) hade patienten en anamnes med allergi. Predisposition för en allergi eller känd astma kan ge en svårare reaktion.

Dosen omedelbart före händelserna, både i databaser med resultat från kliniska prövningar och med erfarenheter efter godkännandet för försäljning, varierar kraftigt. Det finns inget konsekvent mönster och ingen prediktiv dos, och de enskilda högre doserna förefaller inte ha något samband med ökad frekvens eller svårighetsgrad hos händelserna.

Det finns inget konsekvent mönster och ingen prediktiv dos eller något administrerings samband med uppträdandet av dessa händelser, och det är viktigt att notera att högre individuella doser inte förefaller vara korrelerade till ökad frekvens eller svårighetsgrad för biverkningarna.

Huvuddelen av de överkänslighetsassocierade händelserna (15,1 %) inträffade mellan 1 timme och 24 timmar efter behandling med järnsukros. Näst vanligast med liten skillnad i frekvens var överkänslighetsassocierade händelser som inträffade efter mellan 5 och 30 minuter (13,9 %).

När det slutligen gäller data efter godkännandet för försäljning rapporterades 317 fall av överkänslighet (en frekvens på 0,0022 %). När utfallet är känt återhämtade sig de flesta patienter utan följder (94,8 %). Enligt innehavaren av godkännande för försäljning rapporterades 9 fall av överkänslighetsreaktioner med dödlig utgång (1,9 %, 6/317), varav 6 bedömts vara relaterade.

## Testdos

För vissa av de parenterala järninnehållande läkemedlen rekommenderas det att en testdos ges före den slutliga administreringen. Eftersom data som rapporterats efter godkännandet för försäljning visade att en problemfri administrering av en testdos kan invägga vårdpersonalen som ansvarar för administreringen i en falsk trygghet, bör ingen testdos användas. I stället bör försiktighet iaktas varje gång järn ges, även vid upprepad administrering. Avslutningsvis rekommenderade CHMP att ingen testdos ska administreras av något av de intravenösa järninnehållande läkemedlen.

## **Riskminimeringsåtgärder och andra farmakovigilansaktiviteter**

Som en del av riskminimeringsåtgärderna ansåg CHMP att det borde säkerställas att all relevant information om säker användning av dessa läkemedel tillämpas för alla godkända produkter och enades därför om en ordalydelse för alla relevanta avsnitt som behandlar risken för överkänslighetsreaktioner, inklusive avsnitten om graviditet.

CHMP ställde sig bakom ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) för att förmedla utfallet av denna granskning och den aktualiserade administreringsmetoden för dessa läkemedel i en miljö där utbildad personal och utrustning för hjärt-lungräddning finns tillgänglig, samt betona risken för överkänslighetsreaktioner.

Dessutom begärde CHMP att innehavarna av godkännande för försäljning årligen ska lämna in kumulativa översyner av alla rapporterade fall av överkänslighet, alla fall med dödlig utgång och alla fall som rör graviditet, tillsammans med användningsdata. Denna rekommendation gavs också av PRAC, under det samråd som begärdes av CHMP.

CHMP var också enig om att en aktualiserad riskhanteringsplan behövde lämnas in för de läkemedel för vilka en sådan plan finns klar. För övriga produkter för vilka ingen riskminimeringsplan för EU finns begär CHMP att innehavarna av godkännande för försäljning lämnar in en.

Vidare begärde PRAC att protokollet för en säkerhetsstudie efter att produkten godkänts för försäljning (PASS) skulle lämnas in tillsammans med riskhanteringsplanen för att överkänslighetsreaktionerna ska kunna beskrivas bättre. Denna rekommendation gavs också av PRAC, under det samråd som begärdes av CHMP.

Slutligen har CHMP begärt att utbildningsmaterial för såväl förskrivare som patienter med fokus på risker och varningar för överkänslighetsreaktioner (i form av t.ex. en checklista för genomförande på nationell nivå) ska lämnas in tillsammans med riskhanteringsplanen.

## **Övergripande slutsats**

CHMP granskade alla tillgängliga data från prekliniska och kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenheter av säkerhet efter att läkemedlet har godkänts för försäljning när det gäller överkänslighet mot intravenösa järninnehållande läkemedel.

Eftersom slutsatserna av denna granskning i huvudsak bygger på data från efter godkännandet för försäljning av läkemedlen kunde ingen åtskillnad göras mellan de olika järnkomplexen när det gäller överkänslighetsreaktionerna. Därför gäller CHMP:s slutsatser för alla de järnkomplex som granskats i samband med denna hänskjutning.

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för intravenösa järninnehållande läkemedel är gynnsamt, eftersom nyttan fortfarande uppväger riskerna vid behandling av järnbrist när oral administrering är otillräckligt eller tolereras dåligt. Vidare enades CHMP om andra ändringar av

produktinformationen, ytterligare farmakovigilansåtgärder, samt riskhanteringsåtgärder rörande risken för överkänslighetshändelser hos alla patienter, inbegripet administrering vid graviditet. Specifikt för graviditet rekommenderade CHMP att de intravenösa järnkomplexen inte ges till kvinnor tidigt i graviditeten eftersom oralt järn kan tolereras väl under första trimestern. I senare skeden av graviditeten kan intravenösa järnpreparat ges, men först efter noggrant övervägande av riskerna för kvinnan och fostret. Patienter med kända allergier och immunologiska eller inflammatoriska sjukdomar (t.ex. systemisk lupus erythematosus och reumatoid artrit) kan löpa ökad risk när de får dessa läkemedel eftersom deras sjukdom kan försämrats, varför nyttan bör överväga riskerna innan läkemedlen administreras till dessa patienter. All administrering av dessa järnkomplex ska göras under omständigheter där personal som känner igen och kan behandla överkänslighetsreaktioner samt utrustning för hjärt-lungräddning finns att tillgå. Noggrann övervakning av tecken på överkänslighet under och i minst 30 minuter efter varje administrering av ett intravenöst järninnehållande läkemedel rekommenderas också.

CHMP drog slutsatsen att informationen om testdoser inte är lämplig eftersom den kan invagga vårdpersonalen i falsk säkerhet.

CHMP gav sitt stöd för ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) för att förmedla utfallet av denna granskning.

CHMP enades också om att innehavarna av godkännande för försäljning borde lämna in årliga kumulativa översyner av rapporterna av överkänslighetsfall, alla fall med dödlig utgång och alla fall i samband med graviditet, tillsammans med användningsdata, med samma slutdatum för datainsamling, samma definition av exponering och händelse samt klassificering efter svårighetsgrad i enlighet med Ring och Messmers definitioner. Dessutom bör innehavarna av godkännande för försäljning ändra sina riskhanteringsplaner, lämna in ett protokoll för en PASS tillsammans med riskhanteringsplanen med en beskrivning av de säkerhetsrelaterade betänkligheterna gällande överkänslighetsreaktioner och även erbjuda utbildningsmaterial för förskrivare och patienter. Även utbildningsmaterialet skulle innefattas i riskhanteringsplanen och ha fokus på risker och varningar för överkänslighetsreaktioner.

### **Nytta-riskförhållande**

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för intravenösa järninnehållande läkemedel i järnbristsituationer där oralt järn inte är tillräckligt eller inte tolereras fortfarande är positivt under normala användningsbetingelser, under förutsättning att de överenskomna begränsningarna, varningarna, ändringarna av produktinformationen, ytterligare farmakovigilansåtgärder och riskminimeringsåtgärder tillämpas.

### **Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för intravenösa järninnehållande läkemedel.

- CHM  
P granskade alla tillgängliga data från prekliniska studier, kliniska studier, farmakovigilansstudier, publicerad litteratur och erfarenheter av säkerhet efter att läkemedlet godkants för försäljning när det gäller överkänslighetsreaktioner på intravenösa järninnehållande läkemedel.

- Kom  
mittén anser att nyttan med intravenösa järninnehållande läkemedel uppväger riskerna vid behandling av järnbrist när oral administrering är otillräcklig eller tolereras dåligt.
- Kom  
mittén betonade dessutom att de intravenösa järnläkemedlen endast bör ges när omedelbar tillgång finns till såväl personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner som utrustning för hjärt-lungräddning. Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på tecken på överkänslighet under och i minst 30 minuter efter varje administrering av ett intravenöst järnläkemedel.
- Kom  
mittén ansåg att såväl patienter med kända allergier (inklusive läkemedelsallergier) och patienter med immunologiska eller inflammatoriska sjukdomar (t.ex. systemisk lupus erythematosus och reumatoid artrit) som patienter med en anamnes med svår astma, eksem eller annan atopisk allergi löper ökad risk att drabbas av en överkänslighetsreaktion. För dessa patienter bör intravenösa järnläkemedel endast användas om man bedömer att nyttan uppenbart överväger den potentiella risken.
- Med  
tanke på de säkerhetsdata som finns tillgängliga i dagsläget ansåg kommittén att dessa intravenösa järninnehållande läkemedel bör vara kontraindicerade såväl för patienter med en anamnes med överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller något av innehållsämnen i dessa läkemedel som för patienter som upplevt allergiska reaktioner mot andra parenterala järninnehållande läkemedel, för att behålla ett gynnsamt nytta-riskförhållande. CHMP betonade dessutom att dessa läkemedel inte bör ges till gravida kvinnor under första trimestern. Behandlingen bör begränsas till andra och tredje trimestern, förutsatt att nyttan uppenbart överväger de potentiella riskerna för både kvinnan och fostret.
- Kom  
mittén drog slutsatsen att ytterligare riskminimeringsåtgärder behövdes, bland annat information till patienter och vårdpersonal. Alla innehavare av godkännande för försäljning av dessa produkter bör lämna kumulativa årliga rapporter om överkänslighetsreaktioner. Vidare begärde CHMP dels att en PASS ska genomföras för ytterligare utvärdering av säkerhetsbetänkligheterna gällande överkänslighetsreaktioner, dels att lämpligt utbildningsmaterial ska tas fram för patienter och förskrivare.

Som en följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för intravenösa järninnehållande läkemedel vid järnbrist där oralt järn inte räcker eller inte tolereras fortfarande är positivt under normala användningsbetingelser, under förutsättning att de överenskomna begränsningarna, varningarna, ändringarna av produktinformationen, ytterligare farmakovigilansåtgärderna och riskminimeringsåtgärderna tillämpas.