

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa (cfr. allegato I)

Nel 2011 l'agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha espresso preoccupazioni riguardo al rischio di reazioni di ipersensibilità derivante dai prodotti contenenti ferro per via endovenosa indicati nelle situazioni di carenza di ferro quando il ferro per via orale è insufficiente o scarsamente tollerato, soprattutto in pazienti con malattia renale cronica (emodialisi), ma anche in situazioni preoperatorie o postoperatorie, o in caso di disturbi dell'assorbimento intestinale. A destare particolare preoccupazione è stato il rischio legato ai prodotti contenenti ferro destrano a basso peso molecolare, soprattutto nelle donne in gravidanza nelle quali è stato osservato un ipertono uterino.

Tenuto conto di quanto precede, il 7 dicembre 2011 la Francia ha chiesto al CHMP, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, di valutare le preoccupazioni manifestate riguardo all'ipersensibilità e ai suoi effetti sul rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa e di esprimere il suo parere sulle misure necessarie per garantire un uso efficace e sicuro e sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per tali prodotti.

I complessi di ferro interessati dalla procedura sono il ferro gluconato (gluconato ferrico sodico), il ferrisaccarato, il ferro destrano, il carbossimaltosio ferrico e il ferro (III) maltoso 1000.

L'ipersensibilità (definita anche reazione allergica) consiste in reazioni indesiderate determinate dal normale sistema immunitario, fra cui allergie e autoimmunità. Tali reazioni possono essere dannose, disagevoli o talvolta fatali. Uno dei modi per classificare le reazioni di ipersensibilità è quello basato sulla definizione di Ring e Messmer¹, secondo cui il grado I indica la presenza di sintomatologie cutanee e/o di una lieve reazione febbrale, il grado II corrisponde a sintomi misurabili, ma che non comportano pericolo di vita, a una reazione cardiovascolare (tachicardia, ipotensione) e a disturbi gastrintestinali (nausea) e respiratori, il grado III comprende sintomi come shock e spasmi che comportano pericolo di vita a carico dei muscoli molli di organi quali bronchi e utero e il grado IV si riferisce ad arresto cardiaco e/o respiratorio.

Il CHMP ha chiesto ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un'analisi particolareggiata, utilizzando la classificazione di Ring e Messmer, ai fini della valutazione del rischio di reazioni allergiche.

Il CHMP ha esaminato tutti i dati sulle reazioni di ipersensibilità provocate dai medicinali contenenti ferro per via endovenosa che è stato possibile trarre da studi preclinici e clinici, dalla letteratura pubblicata e dall'esperienza post-immissione in commercio.

Studi preclinici

Sono stati effettuati soltanto pochi studi preclinici con ferro destrano a basso peso molecolare e ferro (III) maltoso 1000, e nei dati trasmessi dai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio è stato fatto riferimento solo a studi con risultati sulla sicurezza rilevanti per l'immunogenicità. Per quanto concerne il ferro gluconato (gluconato ferrico sodico), è stato presentato un quadro generale del programma tossicologico attuato tra gli anni '70 e il 1996 per sostenere la registrazione del complesso gluconato ferrico sodico. Per quanto riguarda il carbossimaltosio ferrico e il ferrisaccarato, in alcuni studi condotti su porcellini d'India ai quali era stato somministrato siero immune contenente anticorpi contro il ferro destrano è stata osservata una chiara reazione della pelle dopo la somministrazione di destrano (controllo positivo). Non è stata tuttavia riscontrata alcuna reazione della

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

pelle quando è stato somministrato carbossimaltosio ferrico o ferrisaccarato. Inoltre, è stata verificata la reattività *in vitro* nei confronti degli anticorpi contro il destrano di vari preparati a base di ferro per via endovenosa disponibili in commercio in una prova di immunodiffusione radiale inversa.

In letteratura è stata documentata la citotossicità di vari complessi di ferro. La citotossicità è mediata attraverso la formazione di specie reattive dell'ossigeno. Tale citotossicità è tipica di vari complessi di ferro, tuttavia l'effetto è legato alla stabilità del complesso e pertanto del carboidrato utilizzato per il rivestimento. Nondimeno, poiché l'analisi dei dati preclinici esistenti non ha chiarito l'aspetto immunogenico, questi dati non consentono di formulare conclusioni definitive; il CHMP è giunto alle sue conclusioni sulla base di dati clinici e di farmacovigilanza.

Sicurezza clinica

Studi clinici

Complesso di idrossido di ferro (III) e destrano

Riguardo al complesso di idrossido di ferro (III) e destrano a basso peso molecolare, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio hanno condotto solo due studi.

È stato effettuato un esame sistematico della letteratura pubblicata pertinente, includendo uno studio clinico randomizzato e altri tipi di studi, fra cui quelli retrospettivi e prospettici non controllati, nel caso in cui contenessero informazioni sulle reazioni avverse ai farmaci associate all'uso del complesso ferro destrano a basso peso molecolare.

Sono state individuate in totale 33 pubblicazioni sulla sicurezza del complesso ferro destrano a basso peso molecolare, la maggior parte delle quali riguardava pazienti con una malattia renale cronica e il trattamento di pazienti in emodialisi cronica. Tra gli altri gruppi di pazienti erano inclusi quelli sottoposti ad alimentazione parenterale totale a domicilio, quelli intolleranti o non rispondenti al ferro per via orale, i bambini con una malattia infiammatoria dell'intestino, i pazienti malati di tumore e le donne in gravidanza. Sono stati applicati vari regimi, dalle dosi di mantenimento di 100 mg in pazienti in emodialisi all'infusione molto rapida della dose totale. Gli studi erano in gran parte retrospettivi.

In quasi tutte le pubblicazioni, la maggior parte delle reazioni anafilattoidi al complesso ferro destrano a basso peso molecolare segnalate aveva un grado di gravità I-II secondo la classificazione di Ring e Messmer. In una pubblicazione di Fishbane e colleghi del 1996 è stata tuttavia riportata una reazione con grado di gravità IV (arresto cardiaco), e in una pubblicazione di Haddad e altri del 2009 sono stati segnalati in totale quindici episodi di ipersensibilità (7,3%), principalmente con un grado di gravità II-III, tra la popolazione in emodialisi. Tutti i casi si sono verificati durante la somministrazione della dose di prova.

È stata riscontrata un'incidenza degli eventi totali avversi per paziente ed esposizione maggiore nel gruppo trattato con ferro destrano a basso peso molecolare rispetto al gruppo per il quale è stato utilizzato ferrisaccarato, tuttavia non è stata osservata alcuna differenza tra il ferrisaccarato e il ferro gluconato (Ganguli *et al* 2008) nella popolazione di pazienti affetti da una malattia renale cronica.

Nelle tre pubblicazioni che riguardavano l'anemia da carenza di ferro non erano segnalate reazioni anafilattoidi.

Secondo un'altra pubblicazione del 2011 (Khalil *et al*), sono state registrate reazioni anafilattoidi nel 6% della popolazione di pazienti con una malattia infiammatoria dell'intestino (grado di gravità I-II secondo la classificazione di Ring e Messmer).

Ferro (III) maltoso 1000

Gli studi relativi al ferro (III) maltoso 1000 completati sono solo tre, e undici sono ancora in corso. Tutti gli studi sono stati eseguiti applicando un protocollo che non comprende una dose di prova.

Negli studi completati, tre pazienti hanno avuto reazioni avverse di possibile natura allergica. Due reazioni avverse sono state incluse nella valutazione delle reazioni allergiche secondo la classificazione di Ring e Messmer emerse negli studi analizzati o completati. Negli studi clinici in corso sono state segnalate solo due reazioni avverse gravi. Nelle sperimentazioni sono stati pertanto rilevati quattro casi di reazioni allergiche che possono essere dovute al ferro (III) maltoso 1000 in un gruppo di circa 260 pazienti coinvolto in studi clinici riguardanti tale complesso, nei quali sono stati valutati anche parametri di sicurezza. In sintesi, sulla sicurezza esistono solo dati molto limitati provenienti da studi clinici. Pertanto, non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza solo sulla base di questi studi.

Gluconato ferrico sodico

Sono stati condotti uno studio principale e uno di supporto controllati su adulti per valutare l'efficacia e la sicurezza del gluconato ferrico sodico come trattamento di prima linea per l'anemia da carenza di ferro in pazienti emodializzati trattati con eritropoietina umana ricombinante come terapia supplementare.

Nello studio controllato principale un totale di 88 pazienti ha ricevuto gluconato ferrico sodico. Tre pazienti hanno avuto reazioni allergiche e di conseguenza è stata interrotta la somministrazione del prodotto. Gli eventi avversi più frequenti tra i pazienti in tutti i gruppi di trattamento sono stati ipotensione (48,7%), nausea (31,9%), vomito (22,1%) e crampi. Si noti che ipotensione, nausea, vomito e crampi sono spesso sintomi associati all'emodialisi. Trentadue degli 88 pazienti hanno avuto una reazione nella sede dell'iniezione.

È stata fornita anche letteratura pubblicata. Tra tutti gli studi forniti, è stata segnalata solo una reazione che comportava pericolo di vita (Michael *et al*, 2002). La reazione si è verificata in un paziente con una storia di allergie a vari farmaci, tra cui anafilassi da ferro destrano. Inoltre, sono stati descritti solo tre pazienti con gravi eventi avversi dovuti al gluconato ferrico sodico per via endovenosa. In uno di tali casi si è trattato di una reazione anafilattoides e in un altro di una probabile reazione allergica grave. Potrebbe essere interessante sottolineare che i pazienti erano allergici rispettivamente alla penicillina e al lattice. Il CHMP ha valutato la possibilità che nei pazienti con allergie (in particolare allergie di tipo 1) possa essere più elevato il rischio di gravi reazioni allergiche al ferro per via endovenosa.

I dati forniti riguardo alla sicurezza in caso di gravidanza e di disturbo dell'assorbimento intestinale erano molto limitati. Da uno studio è emerso che una lenta somministrazione di gluconato ferrico sodico comportava un minor numero di reazioni allergiche rispetto a una somministrazione effettuata per un periodo di tempo più breve.

Carbossimaltosio ferrico

Sono stati inclusi in totale 13 134 pazienti in 29 studi di fase da 1 a 3 sponsorizzati da titolari di autorizzazione all'immissione in commercio in vari ambiti terapeutici (nefrologia, ginecologia, gastroenterologia, neurologia, cardiologia e anemia da carenza di ferro), di cui 6 608 hanno ricevuto carbossimaltosio ferrico e sono stati confrontati con quelli ai quali sono stati somministrati altri preparati a base di ferro per via parenterale.

In tutti gli studi è stato segnalato che si sono verificati 36 eventi di ipersensibilità in 35 pazienti.

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio hanno riferito che 25 eventi erano connessi al carbossimaltosio ferrico (20 di grado I, 2 di grado II, 2 di grado III e 1 di grado IV), 2 eventi erano con

ogni probabilità non connessi al carbossimaltosio ferrico (1 di grado II e 1 di grado IV), 9 eventi non erano connessi al carbossimaltosio ferrico (6 di grado I, 1 di grado II e 2 di grado III). Tutti i pazienti si sono ripresi dalla reazione di ipersensibilità. Per un paziente, l'evento di ipersensibilità si è verificato dopo la prima e la seconda iniezione. Per gli eventi di ipersensibilità non sono stati osservati una risposta al dosaggio o un rapporto con il metodo di somministrazione (iniezione in bolo senza diluizione rispetto all'infusione diluita).

Ferrisaccarato

Sono stati presentati ventidue studi clinici, nei quali sono stati inclusi/trattati più di 8 000 pazienti in tutti gli ambiti considerati. Quasi la metà dei pazienti (N=4,048) ha ricevuto ferrisaccarato come prodotto di prova o come terapia di riferimento (di raffronto). Altri pazienti di controllo sono stati raggruppati con quelli che hanno ricevuto altri preparati a base di ferro (IV) (N=3,364), ferro per via orale (N=887), placebo (N=256) o trattamenti medici standard [(SMC), N=159]. Alcuni studi riguardavano unicamente il ferrisaccarato, in alcuni era compreso l'utilizzo di un placebo o di un trattamento medico standard e in alcuni è stato fatto ricorso a un altro principio attivo come medicinale di raffronto.

In base alla classificazione di Ring e Messmer, venti pazienti si sono ripresi senza alcuna conseguenza e un caso (grado I, 1 paziente) era in corso al momento dell'ultima verifica. In base all'algoritmo di Ring e Messmer, 15 casi non gravi sono stati codificati come casi di grado I o II. Dei 6 casi gravi, 1 è stato considerato di grado I, 2 sono stati considerati di grado III e 3 di grado IV. La frequenza degli eventi legati all'ipersensibilità dovuta al ferrisaccarato registrati negli studi clinici analizzati (0,27%) è risultata considerevolmente inferiore rispetto al rischio di eventi di ipersensibilità per le rispettive popolazioni di riferimento (1,2-16,8%).

Esperienza post-immissione in commercio

I principali dati sulla sicurezza utilizzati nella valutazione e nelle conclusioni del CHMP erano costituiti da dati post-immissione in commercio per quanto riguarda tutti i complessi.

Complesso di idrossido di ferro (III) e destrano

Dal momento dell'autorizzazione al 29 febbraio 2012, sono stati riportati in totale 587 casi, pari a un tasso di segnalazione di reazioni avverse ai farmaci dello 0,003% (corrispondente a 1 093 casi per 100 000 pazienti-giorni). La maggior parte dei casi è stata considerata grave (366/587; 62%).

Sono stati segnalati in totale 168 casi con un evento primario rientranti nell'ambito del sistema di classificazione per organo (SOC) dei disturbi del sistema immunitario (28,6%), di cui 147 gravi. Tutti i casi rientranti nel sistema menzionato sono stati classificati secondo il sistema di Ring e Messmer.

I casi sono stati in gran parte classificati di grado III (53%) e grado II (32%). Per i casi classificati di grado III, l'espressione più comunemente riportata è stata "shock anafilattico", e l'esito è stato la guarigione, la mancata guarigione (1 solo caso) o sconosciuto (8 casi). Sei casi (4%) sono stati classificati di grado IV: in 2 casi si è verificato uno shock anafilattico con esito letale e negli altri 4 si è verificato uno shock anafilattico con conseguente arresto cardiaco (tutti i pazienti si sono pienamente ripresi).

Per alcuni casi (108 su 168) è stato riportato il tempo di insorgenza della reazione. Nel 90% circa di tali casi la reazione si è verificata entro i primi 10 minuti dalla somministrazione e in circa un terzo dei casi durante la somministrazione della dose di prova. In un solo caso, l'insorgenza è stata segnalata come un evento tardivo che si è verificato dopo un giorno. In 94 dei 168 casi è stato applicato un trattamento antiallergico.

Tutti i casi gravi con un evento primario diverso da un disturbo del sistema immunitario segnalati sono stati riesaminati in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) di grado III-V per evitare di tralasciare potenziali reazioni allergiche gravi (n=219 casi aggiuntivi).

Quando sono stati classificati tutti i casi non segnalati come reazioni immuni, in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi il 20% circa è stato considerato di grado III. La stragrande maggioranza dei casi non ha potuto essere ritenuta una potenziale reazione allergica grave.

Sei casi sono stati classificati di grado V e tutti hanno avuto un esito fatale in seguito ad arresto cardiaco, ipotensione o collasso circolatorio.

Ferro (III) maltoso 1000

Al 29 febbraio 2012 sono stati riportati in totale 26 casi di ipersensibilità per un tasso di segnalazione di reazioni avverse ai farmaci dello 0,02%.

La maggior parte dei casi è stata ritenuta grave e dei cinque casi in cui è stato osservato un evento primario rientrante tra i disturbi del sistema immunitario uno non era grave e quattro erano gravi.

Secondo il sistema di Ring e Messmer, tre casi sono stati classificati di grado II con reazioni anafilattoidi e un caso è stato classificato di grado III. In due casi, non sono stati segnalati sintomi e non è stato indicato se la reazione è stata trattata né è stato specificato il tempo di insorgenza oltre al giorno in cui si è verificato l'evento segnalato, rendendo difficile classificare gli eventi. Tutti i cinque pazienti si sono ripresi completamente.

In conclusione, riguardo al ferro (III) maltoso 1000 sono stati segnalati in totale 26 casi spontanei, di cui 17 sono stati considerati gravi, e tra questi cinque con un disturbo del sistema immunitario, come menzionato in precedenza. Di questi, 3 sono stati classificati come reazioni anafilattoidi, di cui due su tre si sono verificate in pazienti con il morbo di Crohn.

Ferro gluconato (gluconato ferrico sodico)

Le seguenti analisi sono state eseguite su casi spontanei o sollecitati, confermati da un medico oppure no, registrati fino al 15 dicembre 2011. Sono stati presi in considerazione unicamente i casi in cui il gluconato ferrico sodico è stato somministrato per via parenterale. Sono stati registrati in totale 1649 casi, di cui 546 gravi e 1103 non gravi corrispondenti a 6179 reazioni avverse al farmaco.

Riguardo alle reazioni allergiche, sono stati individuati in totale 846 casi/1524 reazioni avverse al farmaco/eventi avversi, di cui metà circa era grave e metà non grave.

Il gluconato ferrico sodico è stato prescritto principalmente per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro e raramente per il trattamento dell'anemia in gravidanza.

Dei 20 pazienti che presentavano una reazione di grado IV, sei (6) sono morti. Di questi 6 pazienti, 5 sono morti per una reazione non allergica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione (ad esempio, in seguito alle complicazioni di un'amputazione, a shock settico, a complicazioni di una malattia broncopolmonare, a rabdomiolisi ed embolia polmonare). Un paziente con allergie precedenti e gravi complicazioni non specificate dopo la somministrazione di destrano, ha ricevuto una dose eccessiva di gluconato ferrico sodico ed è morto a causa di un infarto miocardico acuto il giorno dell'infusione di gluconato ferrico sodico.

Dei 20 pazienti che presentavano una reazione anafilattica di grado IV, il 35% (7/20) aveva una storia medica di reazioni di ipersensibilità. Ciò consente di concludere che nei pazienti con allergie note e con patologie immunitarie o infiammatorie, come ad esempio il lupus eritematoso sistemico o l'artrite reumatoide, il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore.

In circa un terzo di tutti i casi (223/846), i pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco. Nel 3% dei casi in cui il gluconato ferrico sodico è stato nuovamente somministrato, i pazienti hanno avuto lo stesso tipo di reazioni avverse al farmaco, principalmente reazioni allergiche senza l'aggravamento dei sintomi. Solo in 1 paziente è stato osservato un aggravamento dei sintomi quando è stato reintrodotto il gluconato ferrico sodico: una reazione cutanea di lieve entità nella sede dell'infusione, ipotensione, sincope, nausea e vomito alla seconda somministrazione. Tutti questi pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione della somministrazione del prodotto.

Le donne in gravidanza sono state tra i casi con reazioni di ipersensibilità. Diciannove donne in gravidanza hanno mostrato almeno una reazione anafilattica. Le 19 pazienti si sono riprese dopo il ritiro del gluconato ferrico sodico con o senza trattamento correttivo. La maggior parte di loro ha ricevuto solo un'infusione. Nell'80% circa dei casi l'esito della gravidanza era sconosciuto. Tuttavia, tenuto conto dell'esposizione molto limitata nell'utero al gluconato ferrico sodico, sembra improbabile il rischio che i neonati possano sviluppare qualche tipo di anomalia.

Tra gli 846 casi con reazione allergica, 55 pazienti (6,5%) hanno ricevuto una dose di prova di gluconato ferrico sodico prima della prima infusione IV. La dose di prova non sembra evitare il verificarsi di gravi reazioni. Inoltre, una dose di prova potrebbe dare agli operatori sanitari che prescrivono il medicinale una sensazione di falsa sicurezza, inducendoli a ritenere che sia improbabile una reazione allergica.

Carbossimaltosio ferrico

Fino al 31 dicembre 2011 sono stati individuati in totale 236 casi associati all'ipersensibilità, per un'esposizione complessiva di 393 160 pazienti all'anno e un corrispondente tasso di frequenza degli eventi di ipersensibilità dello 0,060%, che è inferiore alla frequenza rilevata nella sperimentazione clinica.

Dall'analisi della gravità dei casi di ipersensibilità successivi all'immissione in commercio è emerso che 33 dei 178 casi gravi hanno reso necessario il ricovero in ospedale, 31 dei 178 casi gravi erano tali da comportare pericolo di vita e 6 pazienti presentavano una storia di allergia. È stato anche segnalato un caso fatale.

La maggior parte degli eventi avversi associati all'ipersensibilità (26,1%) si è verificata in un arco di tempo compreso tra 5 e 30 minuti dal trattamento con carbossimaltosio ferrico, subito seguita da quelli che si sono manifestati durante l'infusione/l'iniezione (15,9%).

Non sembra che esista uno schema costante, una dose predittiva o un tasso di infusione da cui dipenda la possibilità che si verifichino tali eventi e, aspetto ancora più importante, dosi individuali più elevate non sembrano essere correlate a una maggiore frequenza o gravità degli eventi.

In conclusione, i dati post-immissione in commercio sono coerenti con il profilo di sicurezza conosciuto del carbossimaltosio ferrico. Sono stati riportati in totale 236 casi di reazioni di ipersensibilità (principalmente di grado I e II). Sono stati registrati complessivamente 34 casi di grado III (14,4%) e 2 di grado IV (0,8%). Tutti i pazienti interessati si sono ripresi. È stato segnalato anche un caso fatale.

Ferrisaccarato

Dalla banca dati del titolare di autorizzazione all'immissione in commercio sono stati individuati in totale 317 casi di ipersensibilità, riferiti a 13 824 369 pazienti-anni (data limite del 31 dicembre 2011). I pazienti erano in maggior parte donne.

In 8 dei 51 casi totali che comportavano pericolo di vita (15,7%; 8/51 casi, di cui uno classificato di grado IV), il paziente presentava una storia di allergia. La predisposizione a un'allergia o una forma d'asma nota può determinare una reazione più grave.

La dose immediatamente prima degli eventi, secondo quanto risulta nella banca dati degli studi clinici e in quella della sicurezza post-immissione in commercio, è estremamente variabile. Non esistono uno schema costante o una dose predittiva, e dosi individuali più elevate non sembrano essere correlate a una maggiore frequenza o gravità degli eventi.

Non esiste uno schema costante, una dose predittiva o un legame con la somministrazione in relazione al verificarsi di tali eventi e, aspetto ancora più importante, dosi individuali più elevate non sembrano essere correlate a una maggiore frequenza o gravità degli eventi.

Gli eventi allergici associati all'ipersensibilità (15,1%) si sono verificati in gran parte in un arco di tempo compreso tra 1 e 24 ore dal trattamento con ferrisaccarato e in un arco di tempo compreso tra 5 e 30 minuti (13,9%).

In conclusione, riguardo ai dati post-immissione in commercio, sono stati riportati 317 casi di ipersensibilità (tasso di frequenza dello 0,0022%). Quando l'esito è stato reso noto, la maggior parte dei pazienti si era ripresa senza alcuna conseguenza (94,8%). Secondo il titolare di autorizzazione all'immissione in commercio, dei 9 casi fatali di reazioni di ipersensibilità riportati, sei (1,9%, 6/317) erano considerati correlati.

Dose di prova

Per alcuni dei prodotti contenenti ferro per via parenterale valutati, si raccomanda di somministrare una dose di prova prima della somministrazione finale. Poiché dai dati delle relazioni post-immissione in commercio è emerso che una dose di prova con esito positivo può dare una falsa sicurezza ai professionisti che si occupano della somministrazione del prodotto, non dovrebbe essere applicata alcuna dose di prova. Per contro, si dovrebbe usare molta prudenza in ogni somministrazione di ferro nei casi di somministrazioni ripetute. In conclusione, il CHMP ha raccomandato di non somministrare alcuna dose di prova per i prodotti contenenti ferro per via endovenosa.

Misure di minimizzazione dei rischi e altre attività di farmacovigilanza

Nell'ambito delle misure di minimizzazione dei rischi, il CHMP ha ritenuto necessario garantire che siano fornite tutte le informazioni rilevanti per l'uso sicuro dei prodotti autorizzati e ha quindi approvato la formulazione di tutte le sezioni pertinenti che riguardano il rischio di reazioni di ipersensibilità, comprese le sezioni relative alla gravidanza.

Il CHMP ha approvato una comunicazione diretta ai professionisti sanitari per rendere noto l'esito del presente esame, informarli riguardo al metodo aggiornato di somministrazione dei prodotti in un ambiente in cui è presente personale qualificato e sono disponibili strutture per la rianimazione e sottolineare il rischio di reazioni di ipersensibilità.

Inoltre, il CHMP ha chiesto ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di presentare analisi cumulative annuali dei casi di ipersensibilità riportati, di tutti i casi fatali e di tutti i casi di gravidanza nonché i dati di utilizzo annuali. Tale raccomandazione è stata anche consigliata dal PRAC durante la consultazione richiesta dal CHMP.

Il CHMP ha anche riconosciuto la necessità di un piano di gestione dei rischi aggiornato da presentare per i prodotti per i quali esiste già un piano di questo tipo; per i medicinali per i quali non esiste un piano di minimizzazione dei rischi nell'UE, il CHMP sta chiedendo ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di presentarne uno.

Il PRAC ha inoltre chiesto che, insieme al piano di gestione dei rischi, sia presentato il protocollo di uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione, per caratterizzare in maniera più adeguata i problemi di sicurezza relativi alle reazioni di ipersensibilità. Tale raccomandazione è anche stata consigliata dal PRAC durante la consultazione richiesta dal CHMP.

Infine, il CHMP ha chiesto che insieme al piano di gestione dei rischi sia presentato materiale didattico per gli operatori sanitari che prescrivono i medicinali e per i pazienti, in cui si evidenzino i rischi di reazioni di ipersensibilità, ad esempio mediante un elenco di controllo da applicare a livello nazionale.

Conclusione generale

Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili tratti da studi preclinici e clinici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio relativamente alla sicurezza dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa in relazione alle reazioni di ipersensibilità.

Poiché le conclusioni della presente valutazione sono state formulate principalmente sulla base dei dati post-immissione in commercio, non è stato possibile individuare una differenziazione tra i complessi di ferro considerati in termini di reazioni di ipersensibilità. Le conclusioni del CHMP sono pertanto applicabili a tutti i complessi di ferro valutati nella presente procedura di deferimento.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa è favorevole, in quanto i benefici continuano a superare i rischi nel trattamento della carenza di ferro quando il ferro per via orale è insufficiente o scarsamente tollerato. Inoltre, il CHMP ha approvato altre modifiche delle informazioni sui prodotti, ulteriori attività di farmacovigilanza e misure di minimizzazione del rischio di eventi di ipersensibilità per tutti i pazienti, fra cui le donne in gravidanza. Soprattutto in quest'ultimo caso, poiché il ferro per via orale può essere ben tollerato nel primo trimestre di gravidanza, il CHMP ha raccomandato di non somministrare complessi di ferro per via endovenosa alle donne nelle fasi iniziali della gravidanza. Nelle fasi successive della gravidanza i preparati a base di ferro per via endovenosa possono essere prescritti, ma solo dopo avere valutato con estrema attenzione i rischi che ne possono derivare per la madre e per il feto. I pazienti con allergie note e con patologie immunitarie o infiammatorie, come il lupus eritematoso sistemico o l'artrite reumatoide, possono correre un rischio maggiore quando utilizzano tali prodotti in quanto la loro condizione può peggiorare, salvo che per questo tipo di pazienti si ritenga che i benefici superino i rischi. Tutte le somministrazioni dei complessi di ferro in esame dovrebbero essere effettuate in un contesto in cui è presente personale in grado di riconoscere e trattare le reazioni di ipersensibilità e sono disponibili strutture per la rianimazione. Si raccomanda inoltre di tenere sotto stretto controllo eventuali segni di ipersensibilità durante ogni somministrazione di un prodotto a base di ferro per via endovenosa e per almeno i 30 minuti successivi.

Il CHMP ha concluso che le informazioni sulla dose di prova non sono adeguate in quanto potrebbero dare una falsa sicurezza ai professionisti sanitari.

Il CHMP ha approvato una comunicazione diretta ai professionisti sanitari per rendere noto l'esito del presente esame.

Il CHMP ha anche deciso che i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio presentino analisi cumulative annuali dei casi di ipersensibilità riportati, di tutti i casi fatali e di tutti i casi di gravidanza nonché i dati di utilizzo annuali, basandosi sulla stessa data di chiusura della raccolta dei dati, la stessa definizione di esposizione, la stessa definizione di evento e la classificazione della gravità secondo il sistema di Ring e Messmer. I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero anche modificare il proprio piano di gestione dei rischi e fornire un protocollo di uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione, per caratterizzare i problemi di sicurezza relativi alle reazioni di

ipersensibilità, oltre a materiale didattico per gli operatori sanitari che prescrivono i medicinali e per i pazienti. Quest'ultimo dovrebbe essere incluso anche nel piano di gestione dei rischi, sottolineando i rischi di reazioni di ipersensibilità e le relative avvertenze.

Rapporto rischio/beneficio

Il comitato ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa nelle situazioni di carenza di ferro in cui il ferro per via orale non è sufficiente o non è tollerato resta positivo nelle normali condizioni d'uso, fatte salve le restrizioni, le avvertenze, le modifiche delle informazioni sui prodotti, le ulteriori attività di farmacovigilanza e le misure di minimizzazione dei rischi concordate.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- Il comitato ha preso in considerazione la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti ferro per via endovenosa.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili da studi preclinici e clinici, da studi farmacoepidemiologici, dalla letteratura pubblicata e dall'esperienza post-immissione in commercio per quanto riguarda la sicurezza dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa in relazione alle possibili reazioni di ipersensibilità.
- Il comitato è del parere che i benefici dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa continuino a essere superiori ai rischi nel trattamento delle situazioni di carenza di ferro quando il ferro per via orale è insufficiente o scarsamente tollerato.
- Il comitato ha inoltre sottolineato che i prodotti a base di ferro per via endovenosa dovrebbero essere somministrati soltanto qualora siano immediatamente disponibili personale qualificato in grado di valutare e gestire le reazioni anafilattiche/anafilattoidi e strutture per la rianimazione. Dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo i segni di ipersensibilità manifestati dai pazienti durante ciascuna somministrazione di un prodotto a base di ferro per via endovenosa o almeno nei 30 minuti successivi.
- Il comitato ha ritenuto che il rischio di ipersensibilità aumenti nei pazienti con allergie note, fra cui le allergie ai farmaci, nei pazienti con patologie immunitarie o infiammatorie, come il lupus eritematoso sistemico o l'artrite reumatoide, e nei pazienti con una storia di gravi forme di asma, eczema o altro tipo di allergia atopica. In tali pazienti, i prodotti a base di ferro per via endovenosa dovrebbero essere utilizzati soltanto se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi.
- Il comitato ha ritenuto che, tenuto conto dei dati sulla sicurezza attualmente disponibili, per mantenere un rapporto rischio/beneficio favorevole, i medicinali contenenti ferro per via endovenosa dovrebbero essere controindicati nei pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti di tali prodotti e nei pazienti che hanno avuto reazioni allergiche ad altri prodotti contenenti ferro per via parenterale. Inoltre, il CHMP ha sottolineato che i prodotti in esame non dovrebbero essere somministrati alle donne incinte nel primo trimestre di gravidanza; il trattamento dovrebbe essere limitato al secondo o al terzo trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi per la madre e per il feto.

- Il comitato ha concluso che erano necessarie ulteriori misure di minimizzazione dei rischi come l'informazione dei pazienti e dei professionisti sanitari. Riguardo ai prodotti in esame, tutti i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero redigere relazioni annuali cumulative delle reazioni di ipersensibilità. Inoltre, il CHMP ha chiesto che sia condotto uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione per valutare ulteriormente i problemi di sicurezza legati alle reazioni di ipersensibilità e che siano predisposti materiali educativi adeguati per i pazienti e gli operatori sanitari che prescrivono i medicinali.

Il comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa nelle situazioni di carenza di ferro in cui il ferro per via orale non è sufficiente o non è tollerato resta positivo nelle normali condizioni d'uso, fatte salve le restrizioni, le avvertenze, le modifiche delle informazioni sui prodotti, le ulteriori attività di farmacovigilanza e le misure di minimizzazione dei rischi concordate.