

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen (zie bijlage I)

In 2011 uitte het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM) zijn bezorgdheid over het risico van overgevoeligheidsreacties op intraveneuze ijzerhoudende middelen die geïndiceerd zijn in situaties van ijzeregebrek wanneer de orale weg ontoereikend is of slecht wordt verdragen, in het bijzonder bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) (hemodialyse), maar ook in pre- of postoperatieve situaties of in geval van stoornissen van de opname via de darmen. Het risico was in het bijzonder zorgwekkend bij middelen die ijzerdextraan met laag molecuulgewicht (LMWID) bevatten, en dan vooral bij zwangere vrouwen bij wie uteriene hypertonie was waargenomen.

Met het oog op het bovenstaande verzocht Frankrijk op 7 december 2011 op grond van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG het CHMP om een beoordeling van de genoemde zorgen betreffende overgevoeligheid en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding voor intraveneuze ijzerhoudende middelen. Tevens verzocht Frankrijk om advies over noodzakelijke maatregelen voor een veilig en effectief gebruik en over het handhaven, wijzigen, schorsen dan wel intrekken van de handelsvergunningen voor deze middelen.

De betreffende ijzercomplexen in deze procedure zijn ijzergluconaat (natriumijzer(III)gluconaat), ijzersucrose, ijzerdextraan, ijzercarboxymaltose en ijzer(III)isomaltoside 1000.

Overgevoeligheid (ook wel allergische reacties genoemd) verwijst naar ongewenste reacties die worden opgewekt door het normale immuunsysteem, waaronder allergieën en auto-immuniteit. Deze reacties kunnen schadelijk, ongemakkelijk of incidenteel fataal zijn. Een van de manieren om de overgevoeligheidsreacties in te delen is volgens de definitie van Ring en Messmer<sup>1</sup>. Volgens deze definitie is er bij graad I sprake van huidsymptomen en/of lichte koortsreactie; bij graad II meetbare, maar niet levensbedreigende symptomen, cardiovasculaire reactie (tachycardie, hypotensie), maag-darmstoornissen (misselijkheid) en ademhalingsymptomen; zijn bij graad III de symptomen shock, levensbedreigende spasmen van gladde spieren (bronchi, baarmoeder); en bij graad IV hart- en/of ademhalingsstilstand.

Ten behoeve van de herbeoordeling van het risico van allergische reacties werden de vergunninghouders door het CHMP verzocht een gedetailleerde analyse te geven met de indeling volgens Ring en Messmer.

Het CHMP heeft ten aanzien van de overgevoeligheidsreacties van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen van deze middelen bestudeerd.

### Preklinische onderzoeken

Er zijn slechts weinig preklinische onderzoeken met ijzerdextranen met laag molecuulgewicht (LMWID) en ijzer(III)isomaltoside 1000 uitgevoerd, en in de door de vergunninghouders ingediende gegevens wordt alleen verwezen naar onderzoeken met veiligheidsbevindingen met betrekking tot immunogeniciteit. Voor ijzergluconaat (natriumijzer(III)gluconaat) werd een overzicht ingediend van het toxicologieprogramma dat werd uitgevoerd tussen de jaren 1970 en 1996 ter ondersteuning van de registratie van het natriumijzer(III)gluconaatcomplex. Voor ijzer(III)carboxymaltose en voor ijzersucrose werd bij dierproeven op cavia's die immuunserum met ijzerdextraanantilichamen toegediend hadden gekregen, een duidelijke huidreactie waargenomen na de toediening van dextraan (positieve controle). Er werden echter geen huidreacties waargenomen wanneer ijzercarboxymaltose of

---

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

ijzersucrose werd toegediend. Daarnaast werd de reactiviteit van verschillende in de handel gebrachte intraveneuze ijzerpreparaten ten opzichte van antidextraanantilichamen *in vitro* getest in omgekeerde radiale immunodiffusie-assays.

De cytotoxiciteit van verschillende ijzercomplexen is in de literatuur beschreven. De cytotoxiciteit komt tot stand door de vorming van reactieve zuurstofdeeltjes. Deze cytotoxiciteit is eigen aan verschillende ijzercomplexen, maar het effect houdt verband met de stabiliteit van het complex en dus met het koolhydraat dat als coating wordt gebruikt. De bespreking van de bestaande preklinische gegevens verschaftte echter geen duidelijkheid omtrent de immunogeniciteit en dus konden er uit de preklinische gegevens geen duidelijke conclusies worden getrokken. Het CHMP concludeerde op basis van klinische gegevens en gegevens uit de geneesmiddelenbewaking.

## Klinische veiligheid

### Klinische onderzoeken

#### *IJzer(III)hydroxide-dextraancomplex*

Er zijn slechts twee onderzoeken door vergunninghouders uitgevoerd met ijzer(III)hydroxide-dextraancomplex met laag molecuulgewicht.

Er is een systematisch overzicht van de relevante gepubliceerde literatuur gemaakt, en gerandomiseerde klinische onderzoeken en andere soorten onderzoeken, waaronder niet-gecontroleerde retrospectieve en prospectieve onderzoeken, werden meegenomen als hierin verslag werd gedaan van bijwerkingen die gepaard gingen met het gebruik van ijzerdextraancomplex met laag molecuulgewicht (LMWID).

In totaal werden 33 publicaties gevonden waarin verslag werd gedaan van de veiligheid van LMWID. In verreweg de meeste gevallen ging het hierbij om patiënten met chronische nierziekte (CKD) en behandeling bij patiënten die chronische hemodialyse (HD) ondergingen. Andere patiëntengroepen waren onder meer patiënten die thuis totale parenterale voeding kregen toegediend, patiënten die oraal ijzer niet verdroegen of daar niet op reageerden, kinderen met darmontstekingsziekten (IBD), patiënten met kanker en zwangere vrouwen. Er werden verschillende schema's toegepast, van onderhoudsdoses van 100 mg bij HD tot sterk versnelde totale dosisinfusies (TDI's). De meeste onderzoeken waren retrospectief.

In de meeste publicaties werden de meeste met LMWID gemelde anafylactoïde reacties ingedeeld als graad I-II in ernst volgens de indeling van Ring en Messmer. Toch werd er één graad IV (hartstilstand) gemeld in de publicatie door Fishbane *et al.* (1996) en in totaal vijftien overgevoeligheidsreacties (7,3%), hoofdzakelijk graad II-III, in de HD-populatie (Haddad *et al.*, 2009). Deze traden allemaal bij de proefdosis op.

Er werd een hogere incidentie van totale ongewenste voorvallen (*adverse events* - AE's) per patiënt en blootstelling binnen de groep van LMWID vergeleken met ijzersucrose vastgesteld, maar er werd geen verschil tussen ijzersucrose en ijzergluconaat (Ganguli *et al.*, 2008) waargenomen bij de CKD-populatie.

Voor ijzergebrekanemie waren er drie publicaties zonder gemelde anafylactoïde reacties.

In de populatie darmontstekingsziekten ondervond volgens Khalil *et al.* (2011) 6% van de IBD-patiënten anafylactoïde reacties (graad I-II volgens Ring en Messmer).

### *IJzer(III)isomaltoside 1000*

Er zijn slechts drie voltooide onderzoeken met ijzer(III)isomaltoside 1000. Elf onderzoeken lopen nog. Alle onderzoeken zijn uitgevoerd met een protocol zonder proefdosis.

Drie patiënten in voltooide onderzoeken ondervonden bijwerkingen van mogelijk allergische aard. Twee bijwerkingen uit de geanalyseerde of voltooide onderzoeken zijn meegenomen in de analyse van allergische reacties volgens de indeling van Ring en Messmer. In de lopende klinische onderzoeken zijn slechts twee ernstige bijwerkingen gemeld. In de onderzoeken zijn dus vier gevallen gevonden van allergische reacties die mogelijk verband houden met ijzer(III)isomaltoside 1000. Dit is uit een totaal van rond 260 patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken naar ijzer(III)isomaltoside 1000 (onderzoeken waarin ook veiligheidsparameters werden beoordeeld). Samengevat zijn er uit klinische onderzoeken slechts beperkte gegevens over de veiligheid. Uit alleen deze onderzoeken kunnen daarom geen conclusies over de veiligheid worden getrokken.

### *Natriumijzer(III)gluconaat*

Eén centraal en één ondersteunend gecontroleerd onderzoek werden uitgevoerd bij volwassenen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van natriumijzer(III)gluconaat als eerstelijnsbehandeling voor ijzergebrecanemie bij nierhemodialysepatiënten die als supplement recombinant humaan erytropoëtine kregen.

In het centrale gecontroleerde onderzoek kregen 88 patiënten natriumijzer(III)gluconaat. Drie patiënten ondervonden allergische reacties die leidden tot stopzetting van de toediening van het middel. De vaakst voorkomende ongewenste voorvallen die door patiënten in alle behandelingsgroepen werden ervaren, waren hypotensie (48,7%), misselijkheid (31,9%), braken (22,1%) en krampen. Opgemerkt moet worden dat hypotensie, misselijkheid, braken en krampen symptomen zijn die vaak gepaard gaan met hemodialyse. Twee derde van 88 patiënten ondervond een reactie op de injectieplaats.

Er werd ook gepubliceerde literatuur geleverd. In alle geleverde onderzoeken werd slechts één levensbedreigende reactie gemeld (Michael *et al.*, 2002). Deze reactie vond plaats bij een patiënt met een voorgeschiedenis van meervoudige geneesmiddelallergieën, waaronder anafylaxie tegen ijzerdextraan. Verder zijn er slechts drie patiënten met ernstige ongewenste voorvallen in verband met intraveneus natriumijzer(III)gluconaat beschreven. Een van deze gevallen betrof een anafylactoïde reactie en een ander betrof een waarschijnlijke, ernstige allergische reactie. Hierbij is het wellicht van belang om op te merken dat deze patiënten respectievelijk penicillineallergie en latexallergie hadden. Het CHMP heeft de mogelijkheid besproken dat patiënten met allergieën (met name type 1-allergieën) een verhoogd risico van ernstige allergische reacties op intraveneus ijzer kunnen hebben.

De verstrekte gegevens betreffende de veiligheid bij zwangerschap en stoornis van de opname via de darmen waren erg beperkt. Eén onderzoek liet zien dat langzame toediening van natriumijzer(III)gluconaat leidde tot minder allergische reacties dan wanneer dit in een korter tijdsbestek werd gedaan.

### *IJzer(III)carboxymaltose*

In totaal 13 134 patiënten namen deel aan 29 door vergunninghouders gesponsorde fase 1- tot 3-onderzoeken op verschillende therapeutische gebieden (nefrologie, gynaecologie, gastro-enterologie, neurologie, cardiologie en ijzertekortanemie), van wie 6 608 ijzer(III)carboxymaltose kregen en werden vergeleken met patiënten die andere soorten parenteraal ijzer kregen.

In alle onderzoeken bij elkaar werden 36 voorvallen van overgevoeligheid bij 35 patiënten gemeld.

De vergunninghouder rapporteerde dat 25 voorvallen verband hielden met ijzer(III)carboxymaltose (20 graad I, 2 graad II, 2 graad III en 1 graad IV), 2 voorvallen waarschijnlijk geen verband hielden met ijzer(III)carboxymaltose (1 graad II en 1 graad IV) en 9 voorvallen geen verband hielden met ijzer(III)carboxymaltose (6 graad I, 1 graad II en 2 graad III). Alle patiënten herstelden van de overgevoeligheidsreactie. Voor één patiënt trad de overgevoeligheid op na de eerste en de tweede injectie. Voor overgevoeligheidsreacties werd geen dosisrespons of verband met de toedieningswijze (onverdunde bolusinjectie tegenover verdunde infusie) waargenomen.

#### *Ijzersucrose*

Er werden 22 klinische onderzoeken voorgelegd. Meer dan 8 000 patiënten namen deel of werden behandeld in alle behandelingsgroepen van deze klinische onderzoeken. Bijna de helft van hen (N=4 048) ontving ijzersucrose als onderzoeksgeneesmiddel of als vergelijkingsmiddel. Andere controlepatiënten werden ingedeeld in groepen die andere i.v. ijzerpreparaten (N=3 364), oraal ijzer (N=887), placebo (N=256) of standaard medische zorg (N=159) kregen. Sommige onderzoeken behelsden alleen ijzersucrose, andere onderzoeken hadden een placebogroep of een groep met standaard medische zorg, en sommige onderzoeken hadden een andere werkzame stof als vergelijkingsmiddel.

Volgens de indeling van Ring en Messmer herstelden twintig patiënten zonder naverschijnselen en was één geval (graad I, 1 patiënt) ten tijde van de laatste follow-up nog gaande. Volgens het algoritme van Ring en Messmer werden 15 niet-ernstige gevallen gecodeerd als gevallen van ofwel graad I, dan wel graad II. De 6 ernstige gevallen werden gerapporteerd als 1 geval van graad I, 2 gevallen van graad III en 3 gevallen van graad IV. De frequentie van overgevoeligheidgerelateerde voorvallen die met ijzersucrose in de geanalyseerde klinische onderzoeken waren gemeld (0,27%), was aanzienlijk lager dan het risico van overgevoeligheidsreacties voor de respectievelijke achtergrondpopulaties (1,2-16,8%).

#### Postmarketingervaring

De belangrijkste veiligheidsgegevens die bij de beoordeling en conclusies door het CHMP werden gebruikt, waren gegevens voor alle complexen na het in de handel brengen ervan.

#### *Ijzer(III)hydroxide-dextraancomplex*

Sinds de datum van goedkeuring tot 29 februari 2012 werden 587 meldingen ontvangen. Dit gaf een meldingspercentage van bijwerkingen van 0,003% (dat overeenkomt met 1 093 meldingen voor 100 000 patiëntdagen). De meeste gevallen werden als ernstig gerapporteerd (366/587; 62%).

In totaal werden 168 gevallen gemeld met een primair voorval binnen de systeem/orgaanklasse (SOC) immuunsysteemaandoeningen (28,6%), waaronder 147 ernstig. Alle gevallen binnen deze SOC zijn ingedeeld volgens de indeling van Ring en Messmer.

De meeste gevallen werden ingedeeld als graad III (53%), gevolgd door graad II (32%). Voor meldingen die als graad III werden ingedeeld, was de meest gemelde term "anafylactische shock" en was de uitkomst van deze gevallen 'hersteld', 'niet hersteld' (slechts 1 geval) of 'onbekend' (8 gevallen). Zes gevallen (4%) werden ingedeeld als graad IV: 2 gemelde gevallen van anafylactische shock met fatale afloop en 4 gevallen van anafylactische shock met hartstilstand als gevolg (alle patiënten herstelden volledig).

Voor sommige gevallen (108 van de 168) werd de tijd tot aanvang van de reactie gerapporteerd. In ongeveer 90% van de gevallen waarin de tijd tot aanvang werd gerapporteerd, trad de reactie binnen 10 minuten na toediening op, en bij ongeveer een derde trad deze bij de proefdosis op. In één geval

werd de aanvang gemeld als een laat optredend voorval (aanvang na één dag). Antiallergische behandeling werd voor 94/168 gevallen gerapporteerd.

Alle gemelde ernstige gevallen met een primair voorval anders dan immuunsysteemaandoeningen zijn beoordeeld als graad III-V volgens de algemene terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen (CTCAE) zodat eventuele ernstige, mogelijk allergische reacties (n=219 bijkomende gevallen) niet over het hoofd worden gezien.

Bij het indelen van alle gevallen die niet als immunoreacties werden gerapporteerd, werd ongeveer 20% volgens CTCAE als graad III ingedeeld. Het overgrote deel van de gevallen kon niet als mogelijk ernstige allergische reacties worden beoordeeld.

Zes gevallen werden ingedeeld als graad V en alle hadden een fatale afloop als gevolg van hartstilstand, hypotensie of circulatoir falen.

#### *IJzer(III)isomaltoside 1000*

Sinds 29 februari 2012 zijn 26 meldingen betreffende overgevoeligheid ontvangen, leidend tot een meldingspercentage van bijwerkingen van 0,02%.

De meeste gevallen werden gemeld als ernstig en vijf gevallen werden gerapporteerd met een primair voorval binnen de klasse immuunsysteemaandoeningen. Hiervan werd er één gemeld als niet-ernstig en vier als ernstig.

Volgens de indeling van Ring en Messmer werden drie gevallen ingedeeld als graad II anafylactoïde reacties en één geval als graad III. In twee gevallen werden geen symptomen gerapporteerd en werd niet gemeld of de reactie werd behandeld, noch werd de tijd tot aanvang gemeld anders dan de dag van het voorval. Dit maakt het moeilijk om deze voorvallen in te delen. Alle vijf patiënten herstelden volledig.

Samenvattend werden in totaal 26 spontane meldingen met ijzer(III)isomaltoside 1000 gedaan. Hiervan werden 17 als ernstig beschouwd, waarvan 5 binnen de immuunsysteemaandoeningen vielen, zoals hierboven vermeld. Hiervan werden 3 ingedeeld als anafylactoïde reacties. Twee van deze drie anafylactoïde reacties traden op bij patiënten met de ziekte van Crohn.

#### *IJzergluconaat (natriumijzer(III)gluconaat)*

De volgende analyses werden uitgevoerd op spontane of verzochte gevallen, al dan niet medisch bevestigd en geregistreerd tot 15 december 2011. Alleen de gevallen waarin natriumijzer(III)gluconaat parenteraal werd toegediend, werden in aanmerking genomen. Er werden in totaal 1 649 gevallen, waaronder 546 ernstige en 1 103 niet-ernstige gevallen, overeenkomend met 6 179 bijwerkingen, geregistreerd.

Wat betreft allergische reacties werden in totaal 846 gevallen / 1 524 bijwerkingen/ongewenste voorvallen vastgesteld, waarvan ongeveer de helft van de gevallen ernstig was en de andere helft niet-ernstig.

Natriumijzer(III)gluconaat werd hoofdzakelijk voorgeschreven voor de behandeling van ijzergebrekanemie en zelden voor de behandeling van anemie bij zwangerschap.

Van de 20 patiënten die een reactie van graad IV presenteerden, overleden zes (6) patiënten. Van deze 6 patiënten overleden 5 patiënten enkele dagen na de laatste injectie aan een niet-allergische reactie (bv. complicaties van amputatie, septische shock, complicatie van bronchopulmonale ziekte, rabdomyolyse en longembolie). Eén patiënt met eerdere allergieën en ernstige complicaties NNO na

toediening van dextraan, kreeg een overdosering natriumijzer(III)gluconaat en overleed aan een acuut myocardinfarct op de dag van infusie met natriumijzer(III)gluconaat.

Van de 20 patiënten die een anafylactische reactie van graad IV presenteerden, had 35% (7/20) een medische voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties. Dit steunt de conclusie dat bij patiënten met bekende allergieën en met immuun- of ontstekingsaandoeningen (bv. systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis) het risico van overgevoeligheidsreacties verhoogd is.

In ongeveer een derde van het aantal gevallen (223/846) herstelden de patiënten na stopzetting van het geneesmiddel. In de 3% van de gevallen waarin natriumijzer(III)gluconaat opnieuw werd toegediend, ondervonden de patiënten hetzelfde type bijwerkingen, hoofdzakelijk allergische reacties zonder verergering van de symptomen. Slechts 1 patiënt ondervond een verergering van symptomen na hernieuwde toediening van natriumijzer(III)gluconaat: lichte huidreactie op de infusieplaats, daarna hypotensie, syncope, misselijkheid en braken bij de tweede toediening. Al deze patiënten herstelden na stopzetting van het middel.

Onder de gevallen met overgevoeligheidsreacties bevonden zich zwangere vrouwen. Negentien zwangere vrouwen vertoonden minstens één anafylactische reactie. Zij herstelden allen na stopzetting van natriumijzer(III)gluconaat met of zonder correctieve behandeling. De meesten van hen kregen slechts één infusie. In ongeveer 80% van de gevallen was de uitkomst van de zwangerschap onbekend. Echter, wegens de zeer beperkte blootstelling aan natriumijzer(III)gluconaat *in utero*, lijkt het risico van het ontwikkelen van afwijkingen voor neonaten onwaarschijnlijk.

Van de 846 gevallen met allergische reactie, ontvingen 55 patiënten (6,5%) een proefdosis natriumijzer(III)gluconaat voorafgaand aan de eerste intraveneuze infusie. De proefdosis lijkt het optreden van ernstige reacties niet te voorkomen. Bovendien kan een proefdosis de voorschrijver een vals gevoel van zekerheid geven dat een allergische reactie onwaarschijnlijk is.

#### *IJzer(III)carboxymaltose*

Tot 31 december 2011 werden in totaal 236 overgevoeligheid-gerelateerde gevallen vastgesteld, bij een totale blootstelling van 393 160 patiëntjaren. Dit komt overeen met een frequentie van overgevoeligheidsvoorvallen van 0,060%, wat lager is dan de frequentie die in klinische onderzoeken is gevonden.

Uit analyse van de ernst van de postmarketing-overgevoeligheidsgevallen bleek dat in 33 van de 178 ernstige gevallen ziekenhuisopname vereist was en dat 31 van de 178 ernstige gevallen levensbedreigend waren, waarvan 6 patiënten een voorgeschiedenis van allergie presenteerden. Er werd ook een fataal geval gemeld.

De meeste met overgevoeligheid geassocieerde ongewenste voorvallen (26,1%) vonden plaats tussen 5 en 30 minuten na behandeling met ijzer(III)carboxymaltose, vlak daarna gevolgd door met overgevoeligheid geassocieerde ongewenste voorvallen die tijdens infusie/injectie plaatsvonden (15,9%).

Er lijkt geen consistent patroon of voorspellende dosis of infusiesnelheid te zijn, die verband houdt met de kans dat deze voorvallen optreden. Ook van belang is dat de hogere individuele doses niet gecorreleerd lijken te zijn met een verhoogde frequentie of ernst van de voorvallen.

Samenvattend zijn de postmarketinggegevens in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van ijzer(III)carboxymaltose. In totaal werden 236 gevallen van overgevoeligheidsreacties gemeld (hoofdzakelijk graad I en II). In totaal werden 34 reacties van graad III (14,4%) en 2 van graad IV (0,8%) gerapporteerd. Al deze patiënten herstelden. Er werd ook een fataal geval gemeld.

### *Ijzersucrose*

In totaal werden uit de databank van de vergunninghouder 317 gevallen van overgevoeligheid vastgesteld, die voorkwamen in 13 824 369 patiëntjaren (grensdatum 31 december 2011). De meeste patiënten waren van het vrouwelijk geslacht.

In 8 gevallen van het totaal van 51 levensbedreigende gevallen (15,7%; 8/51 gevallen, één ingedeeld als graad IV), had de patiënt een voorgeschiedenis van allergie. Predispositie voor een allergie of bekende astma kan leiden tot een ernstigere reactie.

De dosis direct voorafgaand aan de voorvallen varieert sterk in zowel de databank van klinische onderzoeken als de postmarketing veiligheidsdatabank. Er lijkt geen consistent patroon of voorspellende dosis te zijn en de hogere individuele doses lijken niet gecorreleerd te zijn met een verhoogde frequentie of ernst van de voorvallen.

Er lijkt geen consistent patroon of voorspellende dosis of relatie met toediening te zijn in verband met het optreden van deze voorvallen. Ook van belang is dat de hogere individuele doses niet gecorreleerd lijken te zijn met een verhoogde frequentie of ernst van de voorvallen.

De meeste met overgevoeligheid geassocieerde voorvallen (15,1%) traden tussen 1 en 24 uur na de behandeling met ijzersucrose op, kort daarop gevolgd door met overgevoeligheid geassocieerde voorvallen die zich tussen 5 en 30 minuten voordeden (13,9%).

Samenvattend werden wat betreft postmarketinggegevens 317 gevallen van overgevoeligheid gemeld (frequentie 0,0022%). In de gevallen waarin de uitkomst bekend is, herstelden de meeste patiënten zonder naverschijselen (94,8%). Volgens de vergunninghouder werden zes van de negen gemelde fatale gevallen van overgevoeligheidsreacties (1,9%, 6/317) geacht gerelateerd te zijn.

### Proefdosis

Sommige van de beoordeelde parenterale ijzerhoudende producten hebben een aanbeveling voor een proefdosis die vóór de uiteindelijke toediening kan worden toegediend. Omdat uit de postmarketinggegevens blijkt dat een succesvolle proefdosis valse zekerheid kan geven aan de zorgverleners die het middel toedienen, dient er geen proefdosis gebruikt te worden. In plaats daarvan moet bij elke ijzertoeiening voorzichtigheid worden betracht, zelfs in geval van herhaalde toediening. Samenvattend adviseert het CHMP voor geen van de intraveneuze ijzerhoudende producten een proefdosis toe te dienen.

### **Risicobeperkende maatregelen en andere geneesmiddelenbewakingsactiviteiten**

Als onderdeel van de risicobeperkende maatregelen was het CHMP van oordeel dat het nodig was ervoor te zorgen dat alle relevante informatie over het veilig gebruik van deze producten voor alle goedgekeurde producten moet gelden. Daarom werd overeenstemming bereikt over de formulering voor alle rubrieken die handelen over het risico van overgevoeligheidsreacties, waaronder de rubrieken aangaande zwangerschap.

Het CHMP keurde een 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC) goed, waarin de uitkomst van de onderhavige herbeoordeling wordt meegedeeld en om de nieuwe toedieningswijze voor deze producten in een omgeving waar opgeleid personeel en reanimatiefaciliteiten bestaan aan zorgverleners mee te delen, en om het risico van overgevoeligheidsreacties te benadrukken.

Daarnaast verzocht het CHMP de vergunninghouders jaarlijkse cumulatieve beoordelingen van meldingen van overgevoeligheid, alle fatale gevallen en alle gevallen van zwangerschap, samen met de



jaarlijkse gebruiksgegevens in te dienen. Deze aanbeveling werd ook door het PRAC gedaan tijdens de door het CHMP verzochte raadpleging.

Het CHMP bereikte ook overeenstemming over de noodzaak van een bijgewerkt risicobeheerplan, in te dienen voor de producten die al een risicobeheerplan hebben. Voor de geneesmiddelen die dat nog niet hebben, verzoekt het CHMP de vergunninghouders een EU-risicobeheerplan in te dienen.

Verder verzocht het PRAC dat het protocol van een veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) binnen het risicobeheerplan wordt ingediend om de veiligheidszorgen omtrent de overgevoeligheidsreacties beter te karakteriseren. Deze aanbeveling werd ook door het PRAC gedaan tijdens de door het CHMP verzochte raadpleging.

Als laatste verzocht het CHMP om voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en voor patiënten, waarin de risico's en waarschuwingen ten aanzien van overgevoeligheidsreacties (middels bv. een checklist, op nationaal niveau toe te passen) worden benadrukt, binnen het risicobeheerplan.

### **Algehele conclusie**

Het CHMP heeft alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en postmarketingervaring over de veiligheid van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen ten aanzien van overgevoeligheidsreacties beoordeeld.

Aangezien de conclusies van deze beoordeling hoofdzakelijk uit de postmarketinggegevens getrokken zijn, kon er in termen van overgevoeligheidsreacties geen onderscheid tussen deze ijzercomplexen worden gemaakt. De conclusies van het CHMP zijn daarom van toepassing op alle ijzercomplexen die in deze verwijzing zijn beoordeeld.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen gunstig is, omdat de voordelen nog altijd groter zijn dan de risico's bij de behandeling van ijzergebrek wanneer de orale route onvoldoende is of slecht verdragen wordt. Verder bereikte het CHMP overeenstemming over andere veranderingen in de productinformatie, aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen om het risico van overgevoeligheidsvoorvallen bij alle patiënten, waaronder toediening bij zwangerschap, te behandelen. Voor zwangere vrouwen in het bijzonder adviseerde het CHMP dat de intraveneuze ijzercomplexen niet in een vroeg stadium van de zwangerschap worden toegediend, omdat oraal ingenomen ijzer in het eerste trimester van de zwangerschap goed verdragen kan worden. In latere stadia van zwangerschap kunnen de intraveneuze ijzerpreparaten worden toegediend, maar pas na zorgvuldige overweging van de risico's voor de moeder en de foetus. Bij patiënten met bekende allergieën en met immuun- of ontstekingsaandoeningen (bv. systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis) wordt het risico mogelijk verhoogd als deze middelen worden toegediend, omdat hun aandoening kan verergeren, tenzij de voordelen voor deze patiënten worden geacht groter te zijn dan de risico's. Alle toedieningen van deze ijzercomplexen dienen te worden gedaan in een omgeving met personeel dat in staat is overgevoeligheidsreacties te herkennen en te behandelen, en waar reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn. Nauwlettende controle op tekenen van overgevoeligheid tijdens en gedurende minstens 30 minuten na elke toediening van een intraveneus ijzerproduct wordt ook aanbevolen.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de informatie over proefdoses niet geschikt is, omdat deze valse zekerheid kan geven aan de zorgverleners.

Het CHMP keurde een 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC) goed om de uitkomst van de onderhavige herbeoordeling mee te delen.

Het CHMP stemde er ook mee in dat de vergunninghouders jaarlijks cumulatieve beoordelingen moeten indienen van meldingen over overgevoeligheid, alle fatale gevallen en alle gevallen van zwangerschap, samen met gebruiksgegevens, gebruikmakend van dezelfde gegevensafsluitingsdatum, dezelfde blootstellingsdefinitie en de indeling van de ernst volgens Ring en Messmer. De vergunninghouders dienen ook hun risicobeheerplan te wijzigen, een protocol van een PASS te verstrekken binnen de indiening van het risicobeheerplan om de veiligheidszorgen over de overgevoeligheidsreacties te karakteriseren en tevens voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en patiënten te verstrekken. Dit laatste dient ook in het risicobeheerplan te worden opgenomen, waarbij de risico's en waarschuwingen ten aanzien van overgevoeligheidsreacties worden benadrukt.

### **Baten-risicoverhouding**

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen in situaties van ijzergebrek waarin oraal toe te dienen ijzer niet toereikend is of niet verdragen wordt, onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, behoudens de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, veranderingen in de productinformatie, aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen bestudeerd.
- Het CHMP heeft alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, farmacoepidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en postmarketingervaring over de veiligheid van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen ten aanzien van overgevoeligheidsreacties beoordeeld.
- Het CHMP is van mening dat de voordelen van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen nog altijd groter zijn dan de risico's ervan bij de behandeling van ijzergebrek in situaties waarin de orale route ontoereikend is of slecht wordt verdragen.
- Het CHMP heeft daarnaast benadrukt dat de intraveneuze ijzerproducten alleen toegediend mogen worden wanneer opgeleid personeel dat anafylactische/anafylactoïde reacties kan beoordelen en behandelen, alsook reanimatiefaciliteiten onmiddellijk beschikbaar zijn. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van overgevoeligheid tijdens en gedurende minstens 30 minuten na elke toediening van een intraveneus ijzerproduct.
- Het CHMP is van mening dat het risico van overgevoeligheid verhoogd is bij patiënten met bekende allergieën (waaronder geneesmiddelallergieën) en bij patiënten met immuun- of ontstekingsaandoeningen (bv. systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis), evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of andere atopische allergie. Bij deze patiënten mogen intraveneuze ijzerproducten alleen worden gebruikt indien het voordeel duidelijk groter wordt geacht dan het mogelijke risico.
- Het CHMP is van mening dat om de baten-risicoverhouding gunstig te houden, deze intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen met het oog op de momenteel beschikbare veiligheidsgegevens dienen te worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis

van overgevoeligheidsreacties voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen in deze middelen, evenals bij patiënten die allergische reacties tegen andere parenterale ijzerhoudende middelen hebben ervaren. Daarnaast benadrukte het CHMP dat deze producten niet mogen worden toegediend aan zwangere vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap. De behandeling moet worden beperkt tot het tweede of derde trimester als het voordeel duidelijk groter wordt geacht dan de mogelijke risico's voor zowel de moeder als de foetus.

- Het CHMP heeft geconcludeerd dat er een noodzaak was voor aanvullende risicobeperkende maatregelen zoals informatie aan patiënten en zorgverleners. Alle vergunninghouders van deze producten dienen cumulatieve jaarlijkse rapporten van overgevoeligheidsreacties in te dienen. Verder heeft het CHMP verzocht om het uitvoeren van een PASS om de veiligheidszorgen omtrent de overgevoeligheidsreacties te beoordelen, alsook afdoende voorlichtingsmateriaal voor patiënten en voorschrijvers te ontwikkelen.

Het CHMP heeft derhalve geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen in situaties van ijzergebrek waarin oraal toe te dienen ijzer niet toereikend is of niet verdragen wordt, onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, behoudens de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, veranderingen in de productinformatie, aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen.