

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor pentru autorizațiile de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele cu administrare intravenoasă care conțin fier (vezi Anexa I)

În 2011, agenția pentru medicamente din Franța (ANSM) și-a exprimat motivele de îngrijorare în legătură cu riscul apariției unor reacții de hipersensibilitate la produsele cu administrare intravenoasă care conțin fier indicate în situații de carență de fier în care administrarea pe cale orală este insuficientă sau greu tolerată, în special la pacienți cu boală renală cronică (BRC) (hemodializă), dar și în situații preoperatorii sau postoperatorii sau în cazul tulburărilor de absorbție intestinală. Acest risc a reprezentat în mod special un motiv de îngrijorare în cazul produselor care conțineau fier-dextran cu masă moleculară mică (*low molecular-weight iron-dextran* – LMWID), îndeosebi la femeile însărcinate la care s-a observat hipertonie uterină.

Având în vedere cele de mai sus, la 7 decembrie 2011, Franța a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, să evalueze motivele de îngrijorare susmenționate legate de hipersensibilitate și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele cu administrare intravenoasă care conțin fier și să își exprime avizul cu privire la măsurile necesare pentru a garanta utilizarea sigură și eficientă, precum și să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Complexele de fier implicate în această procedură sunt: gluconat feros (gluconat feric de sodiu), sucroză ferică, fier-dextran, carboximaltoză ferică și izomaltoză 1000 cu fer (III).

Hipersensibilitatea (numită și reacție alergică) se referă la reacții adverse provocate de un sistem imunitar normal, incluzând alergii și autoimunitate. Aceste reacții pot fi nocive, neconfortabile sau, ocazional, fatale. Una dintre modalitățile de clasificare a reacțiilor de hipersensibilitate este conform definiției lui Ring și Messmer¹. Potrivit acestei definiții, gradul I prezintă simptome cutanate și/sau reacție febrilă ușoară; gradul II prezintă simptome măsurabile, însă care nu pun viața în pericol, reacție cardiovasculară (tahicardie, hipotensiune arterială), tulburări gastrointestinale (greață) și simptome respiratorii; simptomele de gradul III includ șoc, spasme ale musculaturii netede (bronhii, uter) care pun viața în pericol, iar gradul IV prezintă stop cardiac și/sau respirator.

CHMP a solicitat deținătorilor autorizației de punere pe piață (DAPP) să prezinte o analiză detaliată clasificată conform lui Ring și Messmer în scopul evaluării riscului apariției de reacții alergice.

CHMP a evaluat toate datele disponibile din studiile preclinice și clinice, literatura de specialitate publicată și experiența ulterioară punerii pe piață privind reacțiile de hipersensibilitate la medicamentele cu administrare intravenoasă care conțin fier.

Studii preclinice

Au fost desfășurate doar câteva studii preclinice cu dextransi ferici cu masă moleculară mică (LMWID), izomaltoză 1000 cu fer (III), iar în datele prezentate de DAPP au fost menționate doar studiile cu rezultate de siguranță relevante pentru imunogenitate. Pentru gluconatul feros (gluconatul feric de sodiu), a fost furnizată o prezentare generală a programului de toxicologie desfășurat între anii 1970 și 1996 pentru a justifica înregistrarea complexului gluconat feric de sodiu. Pentru carboximaltoza ferică, precum și sucroza ferică, în studiile la animale cu porcușori de Guineea cărora li se administrase ser imun conținând anticorpi împotriva fier-dextranului, s-a observat o reacție cutanată clară după administrarea dextranului (control pozitiv). Cu toate acestea, nu s-au observat reacții cutanate în cazul administrării carboximaltozei ferice sau sucrozei ferice. În plus, s-a testat reactivitatea *in vitro* a mai

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

multor preparate cu fier cu administrare intravenoasă la anticorpii anti-dextran în teste de imunodifuzie radială inversă.

Citotoxicitatea diferitelor complexe de fier a fost documentată în literatura de specialitate. Citotoxicitatea este mediată prin formarea unor specii reactive de oxigen (SRO). Această citotoxicitate este proprie mai multor complexe de fier, însă efectul este corelat cu stabilitatea complexului și, prin urmare, a carbohidratului utilizat pentru stratul de acoperire. Cu toate acestea, discuția pe marginea datelor preclinice existente nu a clarificat aspectul imunogenității, prin urmare, datele preclinice existente nu permit formularea unor concluzii ferme; concluziile CHMP au fost formulate pe baza datelor clinice și de farmacovigilență.

Siguranța clinică

Studii clinice

Complex de hidroxid de fier (III) și dextran

Au fost desfășurate doar două studii ale DAPP cu complex de hidroxid de fier (III) și dextran cu masă moleculară mică.

A fost realizată o evaluare sistematică a literaturii de specialitate relevante publicate și au fost incluse structuri de studiu clinic randomizat și alte structuri de studiu, între care studii retrospective și prospective necontrolate cu condiția ca acestea să fi raportat reacții adverse la medicament (RAM) asociate cu utilizarea complexului de fier-dextran cu masă moleculară mică (LMWID).

În total, au fost identificate 33 de publicații care au conținut raportări cu privire la siguranța LMWID. În marea lor majoritate, aceste publicații au vizat pacienți cu boală renală cronică (BRC) și tratamentul la pacienții hemodializați (HD) cronic. Alte grupuri de pacienți au inclus nutriție parenterală totală la domiciliu, pacienți care nu puteau tolera sau răspunde la fier administrat pe cale orală, copii cu boală inflamatorie intestinală (BII), pacienți cu cancer și femei însărcinate. Au fost utilizate diferite regimuri, de la doze de întreținere de 100 mg în HD la perfuzii accelerate cu doză totală mare (*total dose infusion* – TDI). Majoritatea studiilor au fost retrospective.

În marea parte a publicațiilor, majoritatea reacțiilor anafilactoide raportate în asociere cu LMWID au fost clasificate ca fiind de gradul I-II de severitate conform clasificării lui Ring și Messmer. Cu toate acestea, a existat un caz de gradul IV (stop cardiac) raportat în publicația lui Fishbane și colegii (1996) și un total de cincisprezece cazuri de hipersensibilitate (7,3%) în principal de gradul II-III, raportate la populația HD (Haddad *et al*, 2009), toate produse în timpul dozei de test.

A fost identificată o incidență crescută a reacțiilor adverse (RA) totale per pacient și a expunerii în cadrul LMWID comparativ cu grupul tratat cu sucroză ferică, dar nu a fost observată nicio diferență între sucroza ferică și gluconatul feros (Ganguli *et al* 2008) la populația cu BRC.

În ceea ce privește anemia feriprivă, au existat trei publicații fără nicio reacție anafilactoidă raportată.

La populația cu boală inflamatorie intestinală, conform lui Khalil *et al* (2011), 6% din pacienții cu BII au prezentat reacții anafilactoide (de gradul I-II conform lui Ring și Messmer).

Izomaltoză 1000 cu fer (III)

Există doar trei studii încheiate în care s-a utilizat izomaltoza 1000 cu fer (III), iar unsprezece sunt încă în curs. Toate studiile au fost efectuate prin aplicarea unui protocol care nu include o doză de test.

Trei pacienți au prezentat RAM de natură potențial alergică în studiile încheiate. Două RAM au fost incluse în analiza reacțiilor alergice conform clasificării lui Ring și Messmer din studiile analizate sau încheiate. În cadrul studiilor clinice în curs au fost raportate doar două reacții adverse grave. Astfel, s-au constatat patru cazuri de reacții alergice posibil asociate cu izomaltoza 1000 cu fer(III) în cadrul studiilor. Acestea fac parte dintr-un număr de aproximativ 260 de pacienți care au fost incluși în studiile clinice privind izomaltoza 1000 cu fer (III) (studii care au evaluat, de asemenea, parametrii de siguranță). Pe scurt, există foarte puține date privind siguranța din studiile clinice. Prin urmare, nu se pot formula concluzii referitoare la siguranță doar pe baza acestor studii.

Gluconat feric de sodiu

Un studiu pivot și un studiu controlat de susținere au fost desfășurate la adulți pentru evaluarea eficacității și siguranței gluconatului feric de sodiu ca tratament de primă linie pentru anemia feriprivă la pacienții cu boală renală hemodializați care urmează tratament suplimentar cu eritropoietină umană recombinantă.

În studiul pivot controlat, 88 de pacienți în total au primit gluconat feric de sodiu. Trei pacienți au manifestat reacții alergice care au condus la întreruperea administrării produsului. Cele mai frecvente reacții adverse prezentate de pacienți din toate grupurile de tratament au fost hipotensiune arterială (48,7%), greață (31,9%), vărsături (22,1%) și crampe. De reținut că hipotensiunea arterială, greața, vărsăturile și crampurile sunt deseori simptome asociate cu hemodializa. Treizeci și doi din 88 de pacienți au prezentat o reacție la locul injectării.

A fost prezentată, de asemenea, literatura de specialitate publicată. Dintre toate studiile prezentate, doar o singură reacție cu potențial letal a fost raportată (Michael, *et al* 2002). Această reacție a apărut la un pacient cu antecedente de alergii multiple la medicamente, incluzând anafilaxie la fier-dextran. Mai mult, au fost descrise doar trei cazuri de pacienți cu reacții adverse grave asociate administrării intravenoase de gluconat feric de sodiu. Unul dintre aceste cazuri a constat într-o reacție anafilactoidă, iar altul a fost probabil o reacție alergică gravă. Ar fi util de reținut faptul că acești pacienți aveau alergii la penicilină și, respectiv, la latex. CHMP a discutat potențialul ca pacienții cu alergii (în special alergii de tip 1) să prezintă un risc crescut de reacții alergice grave la fier administrat intravenos.

Datele prezentate cu privire la siguranța în sarcină și în tulburările de absorbție intestinală au fost foarte limitate. Un studiu a evidențiat că administrarea lentă a gluconatului feric de sodiu a condus la mai puține reacții alergice decât în cazul administrării într-o perioadă de timp mai scurtă.

Carboximaltoză ferică

În total, 13 134 de pacienți au fost incluși în 29 de studii de fază 1 – 3 sponsorizate de DAPP în diferite domenii terapeutice (nefrologie, ginecologie, gastroenterologie, neurologie, cardiologie și anemie feriprivă), dintre care 6 608 au primit carboximaltoza ferică, fiind comparați cu pacienți care au primit alte complexe de fier parenterale.

În toate studiile au fost raportate 36 de reacții de hipersensibilitate produse la 35 de pacienți.

DAPP a raportat că 25 de reacții au fost asociate cu carboximaltoza ferică (20 de gradul I, 2 de gradul II, 2 de gradul III și 1 de gradul IV), 2 reacții au fost puțin probabil asociate cu carboximaltoza ferică (1 de gradul II și 1 de gradul IV), iar 9 reacții nu au fost asociate cu carboximaltoza ferică (6 de gradul I, 1 de gradul II și 2 de gradul III). Toți pacienții și-au revenit după reacția de hipersensibilitate. În cazul unui singur pacient, reacția de hipersensibilitate a apărut după prima și cea de-a doua injecție. Pentru reacțiile de hipersensibilitate nu s-a observat niciun răspuns în funcție de doză sau nicio legătură cu metoda de administrare (injecție în bolus nediluată față de perfuzie diluată).

Sucroză ferică

Au fost prezentate douăzeci și două de studii clinice. Peste 8 000 de pacienți au fost incluși/tratați în toate ramurile în aceste studii clinice, dintre care aproape jumătate (N = 4 048) au primit sucroză ferică fie ca produs test, fie ca terapie de referință (comparatoare). Alți pacienți de control au fost grupați în ramuri care au primit alte preparate de fier i.v. (N = 3 364), fier pe cale orală (N = 887), placebo (N = 256) sau tratament medical standard [(TMS), N = 159]. Unele studii au inclus doar sucroză ferică, altele au inclus o ramură cu placebo sau tratament medical standard, iar alte studii au inclus o altă substanță activă drept comparator.

Potrivit clasificării lui Ring și Messmer, se raportează că douăzeci de pacienți și-au revenit fără sechele, iar un caz (gradul I, 1 pacient) era în curs la momentul ultimei vizite de urmărire. Conform algoritmului Ring & Messmer, 15 cazuri non-grave au fost clasificate ca fiind fie de gradul I, fie de gradul II. Cele 6 cazuri grave au fost raportate astfel: 1 caz de gradul I, 2 cazuri de gradul III și 3 cazuri de gradul IV. Frecvența reacțiilor de tipul hipersensibilității raportate în asociere cu sucroza ferică în studiile clinice analizate (0,27%) a fost considerabil mai scăzută decât riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate pentru populațiile de fond respective (1,2-16,8%).

Experiența ulterioară punerii pe piață

Datele principale de siguranță care au fost utilizate în evaluarea și concluziile CHMP au fost datele ulterioare punerii pe piață pentru toate complexele.

Complex de hidroxid de fier (III) și dextran

Începând cu data obținerii autorizației și până la data de 29 februarie 2012, au fost primite în total 587 de cazuri raportate, conducând la o rată de raportare a RAM de 0,003% (ceea ce corespunde unui număr cu 1 093 de cazuri raportate la 100 000 zile-pacient). Majoritatea cazurilor au fost raportate drept grave (366/587; 62%).

În total, au fost raportate 168 de cazuri cu o reacție primară în cadrul clasei de aparate, sisteme și organe (ASO) a tulburărilor sistemului imunitar (28,6%), incluzând 147 de reacții grave. Toate cazurile din ASO respectivă au fost clasificate conform clasificării lui Ring și Messmer.

Majoritatea cazurilor au fost clasificate ca fiind de gradul III (53%), urmate de cele de gradul II (32%). Pentru cazurile raportate clasificate ca fiind de gradul III, termenul raportat cel mai frecvent a fost „șoc anafilactic”, rezultatul acestor cazuri fiind fie recuperare, fie nerecuperare (doar un singur caz), fie necunoscut (8 cazuri). Șase cazuri (4%) au fost clasificate ca fiind de gradul IV (2 au raportat șoc anafilactic conducând la un rezultat fatal, iar 4 șoc anafilactic conducând la stop cardiac (toți pacienții au înregistrat o recuperare completă).

Pentru unele cazuri (108 din 168) a fost raportat timpul până la instalarea reacției. În aproximativ 90% din cazurile în care a fost raportat timpul până la instalare, reacția s-a produs în primele 10 minute de la administrare, iar în aproape o treime din cazuri, aceasta s-a produs în timpul administrării dozei de test. A fost raportat doar un singur caz în care instalarea reacției a fost tardivă (instalare după o zi). Tratamentul antialergic a fost raportat pentru 94/168 de cazuri.

Toate cazurile grave raportate cu o reacție primară alta decât de tipul tulburărilor sistemului imunitar au fost evaluate conform criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse (CTCAE) ca fiind de gradul III-V pentru a nu omite nicio reacție alergică potențial severă (n = 219 cazuri suplimentare).

La clasificarea tuturor cazurilor care nu au fost raportate ca reacții imune, conform CTCAE aproximativ 20% au fost clasificate ca fiind de gradul III. Marea majoritate a cazurilor nu au putut fi evaluate ca fiind reacții alergice potențial grave.

Șase cazuri au fost clasificate ca fiind de gradul V și toate au condus la un rezultat fatal ca urmare a stopului cardiac, hipotensiunii arteriale sau insuficienței circulatorii.

Izomaltoză 1000 cu fer (III)

La data de 29 februarie 2012 fuseseră primite în total 26 de cazuri raportate privind hipersensibilitatea, conducând la o rată de raportare a RAM de 0,02%.

Majoritatea cazurilor au fost raportate ca fiind grave, iar cinci cazuri au fost raportate cu o reacție primară de tipul tulburărilor sistemului imunitar. Dintre acestea, un caz a fost raportat ca fiind non-grav și patru ca fiind grave.

Conform clasificării lui Ring și Messmer, trei cazuri au fost clasificate drept reacții anafilactoide de gradul II, iar un caz de gradul III. În două cazuri, nu au fost raportate simptome și nu s-a indicat dacă s-a acordat tratament pentru reacție, nici nu s-a raportat alt timp până la instalare în afară de ziua producerii reacției, ceea ce a făcut dificilă clasificarea acestor reacții. Toți cei cinci pacienți au înregistrat o recuperare completă.

În concluzie, au fost raportate în total 26 de cazuri spontane în asociere cu izomaltoza 1000 cu fer (III). Dintre acestea, 17 au fost considerate grave, dintre care cinci de tipul tulburărilor sistemului imunitar, astfel cum s-a menționat mai sus. Dintre acestea, 3 au fost clasificate drept reacții anafilactoide. Două dintre aceste 3 reacții anafilactoide s-au produs la pacienți cu boala Crohn.

Gluconat feros (gluconat feric de sodiu)

Următoarele analize au fost efectuate asupra unor cazuri spontane sau solicitate, confirmate din punct de vedere medical sau nu, înregistrate până la 15 decembrie 2011. Au fost luate în considerare doar cazurile în care gluconatul feric de sodiu s-a administrat parenteral. S-au înregistrat în total 1 649 de cazuri, incluzând 546 de cazuri grave și 1 103 de cazuri non-grave, corespunzând unui număr de 6 179 RAM.

În ceea ce privește reacțiile alergice, au fost identificate în total 846 de cazuri / 1 524 RAM/RA, dintre care aproximativ jumătate din cazuri au fost grave și jumătate non-grave.

Gluconatul feric de sodiu a fost prescris în principal pentru tratamentul anemiei feriprive și rareori pentru tratamentul anemiei în sarcină.

Dintre cei 20 de pacienți care au prezentat o reacție de gradul IV, șase (6) pacienți au decedat. Dintre acești 6 pacienți, 5 pacienți au decedat în urma unei reacții non-alergice la câteva zile după ultima injecție (de exemplu, complicații asociate amputației, șoc septic, complicație a bolii bronhopulmonare, rbdomioliză și embolie pulmonară). Un pacient cu alergii în antecedente și complicații severe nespecificate în altă parte după administrarea de dextran a primit o supradoză de gluconat feric de sodiu și a decedat în urma unui infarct miocardic acut în ziua administrării perfuziei cu gluconat feric de sodiu.

Dintre cei 20 de pacienți care au prezentat o reacție anafilactică de gradul IV, 35% (7/20) din pacienți au avut antecedente medicale de reacții de hipersensibilitate. Acest lucru întărește concluzia că, la pacienții cu alergii cunoscute și cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă), riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate este crescut.

În aproape o treime din totalul cazurilor (223/846), pacienții și-au revenit după întreruperea medicamentului. În 3% din cazurile în care gluconatul feric de sodiu a fost readministrat, pacienții au prezentat același tip de RAM, în principal reacții alergice fără agravarea simptomelor. Doar un singur pacient a prezentat o agravare a simptomelor la reintroducerea gluconatului feric de sodiu: reacție

cutanată minoră la locul injectării, apoi hipotensiune arterială, sincopă, greață și vărsături la cea de-a doua administrare. Toți acești pacienți și-au revenit după întreruperea medicamentului.

Printre cazurile cu reacții de hipersensibilitate s-au numărat și femei însărcinate. 19 femei însărcinate au prezentat cel puțin o reacție anafilactică. Aceste 19 paciente și-au revenit după întreruperea gluconatului feric de sodiu, cu sau fără tratament corectiv. Majorității pacientelor li s-a administrat doar o singură perfuzie. În aproape 80% din cazuri, rezultatul sarcinii a fost necunoscut. Cu toate acestea, datorită expunerii foarte limitate *in utero* la gluconatul feric de sodiu, riscul ca nou-născuții să dezvolte anomalii pare puțin probabil.

Dintre cele 846 de cazuri cu reacție alergică, 55 de pacienți (6,5%) au primit o doză-test de gluconat feric de sodiu înainte de prima perfuzie intravenoasă. Doza-test nu pare să prevină apariția reacțiilor severe. Mai mult, o doză-test îi poate oferi medicului prescriptor un sentiment de falsă siguranță că este puțin probabil să se producă o reacție alergică.

Carboximaltoză ferică

Până la 31 decembrie 2011, au fost identificate în total 236 de cazuri asociate hipersensibilității, pentru o expunere totală de 393 160 de ani-pacient. Aceasta corespunde unei rate a frecvenței reacțiilor de hipersensibilitate de 0,060%, care este mai scăzută decât rata frecvenței constatată în studiile clinice.

Analiza privind severitatea cazurilor de hipersensibilitate ulterioare punerii pe piață a relevat că 33 de cazuri din cele 178 de cazuri grave au necesitat spitalizare, 31 de cazuri din cele 178 de cazuri grave au avut un caracter potențial letal, dintre care 6 pacienți prezentau antecedente de alergie. A fost, de asemenea, raportat un caz cu rezultat fatal.

Majoritatea reacțiilor adverse asociate hipersensibilității (36,1%) s-au produs între 5 și 30 de minute după administrarea tratamentului cu carboximaltoză ferică, urmate îndeaproape de reacțiile adverse asociate hipersensibilității care s-au produs în timpul administrării perfuziei/injecției (15,9%).

Nu pare să existe un tipar unitar sau o doză sau viteză de perfuzare predictivă care să fie corelată cu probabilitatea apariției acestor reacții și, ceea ce este important, dozele individuale mai mari nu par a fi corelate cu o frecvență sau severitate crescută a reacțiilor.

În concluzie, datele ulterioare punerii pe piață sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al carboximaltozei ferice. Au fost raportate în total 236 de cazuri de reacții de hipersensibilitate (în principal, de gradul I și II). Au fost raportate în total 34 de cazuri de gradul III (14,4%) și 2 de gradul IV (0,8%). Dintre acestea, toți pacienții și-au revenit. A fost, de asemenea, raportat un caz cu rezultat fatal.

Sucroză ferică

S-au identificat în total 317 cazuri de hipersensibilitate din baza de date a DAPP, care s-au produs în 13 824 369 de ani-pacient (data limită 31 decembrie 2011). Majoritatea pacienților erau femei.

În 8 cazuri din totalul de 51 de cazuri cu potențial letal (15,7%; 8/51 cazuri, unul clasificat ca fiind de gradul IV), pacientul s-a prezentat cu antecedente de alergie. Predispoziția la alergii sau prezența confirmată a astmului poate cauza o reacție mai severă.

Doza administrată imediat înainte de apariția reacțiilor, atât în baza de date cu studii clinice, cât și în baza de date de siguranță post-punere pe piață variază considerabil. Nu pare să existe niciun tipar unitar sau nicio doză predictivă, iar dozele individuale mai mari nu par a fi corelate cu o frecvență sau severitate crescută a reacțiilor.

Nu există niciun tipar unitar sau nicio doză predictivă sau relație în ceea ce privește administrarea în relație cu apariția acestor reacții și este important că dozele individuale mai mari nu par a fi corelate cu o frecvență sau severitate a reacțiilor crescută.

Majoritatea reacțiilor asociate hipersensibilității (15,1%) s-au produs între 1 oră și 24 de ore de la administrarea tratamentului cu sucroză ferică, urmate îndeaproape de reacțiile asociate hipersensibilității care s-au produs între 5 și 30 de minute (13,9%).

În concluzie, în ceea ce privește datele ulterioare punerii pe piață, au fost raportate 317 cazuri de hipersensibilitate (rata frecvenței 0,0022%). În situațiile în care rezultatul este cunoscut, majoritatea pacienților s-au recuperat fără sechele (94,8%). Potrivit DAPP, din 9 cazuri fatale de reacții de hipersensibilitate raportate, șase (1,9%, 6/317) au fost considerate ca fiind asociate.

Doza de test

În cazul unora dintre produsele evaluate cu administrare parenterală care conțin fier, se recomandă administrarea unei doze de test înainte de administrarea finală. Întrucât datele provenite din raportarea ulterioară punerii pe piață au indicat că o doză de test cu rezultat pozitiv poate oferi o falsă siguranță profesioniștilor responsabili cu administrarea produsului, nu trebuie aplicată nicio doză de test. În schimb, trebuie dat dovadă de prudență la administrarea fiecărui produs pe bază de fier, chiar și în cazul administrărilor repetate. În concluzie, CHMP a recomandat să nu se administreze nicio doză de test pentru niciunul dintre produsele cu administrare intravenoasă care conțin fier.

Măsuri de reducere la minimum a riscului și alte activități de farmacovigilență

În cadrul măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, CHMP a considerat că este necesar să se asigure că toate informațiile relevante pentru utilizarea în siguranță a acestor produse trebuie aplicate tuturor produselor autorizate și, prin urmare, a fost de acord cu formularea pentru toate secțiunile relevante care se referă la riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate, incluzând secțiunile referitoare la sarcină.

CHMP a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a comunica rezultatul prezentei evaluări și pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății asupra modului actualizat de administrare a acestor produse într-un mediu în care există personal instruit și echipamente de resuscitare, precum și pentru a sublinia riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

În plus, CHMP a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să prezinte evaluări cumulative anuale ale cazurilor de hipersensibilitate raportate, ale tuturor cazurilor cu rezultat fatal și ale tuturor cazurilor de sarcină, împreună cu datele referitoare la utilizare în fiecare an. Această recomandare a fost, de asemenea, formulată de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC) în timpul consultării solicitate de CHMP.

CHMP a convenit, de asemenea, asupra necesității depunerii unui plan actualizat de management al riscurilor pentru produsele care au deja un plan de management al riscurilor; pentru medicamentele care nu au un plan de reducere la minimum a riscurilor la nivelul UE, CHMP solicită deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să depună un astfel de plan.

De asemenea, PRAC a solicitat prezentarea protocolului unui studiu de siguranță post-autorizare (SSPA) în cadrul depunerii planului de management al riscurilor, pentru a caracteriza mai bine motivele de îngrijorare legate de siguranță cu privire la reacțiile de hipersensibilitate. Această recomandare a fost, de asemenea, formulată de PRAC în timpul consultării solicitate de CHMP.

În final, CHMP a solicitat materiale educaționale pentru medicii prescriptori, precum și pentru pacienți care să evidențieze riscurile și atenționările cu privire la reacțiile de hipersensibilitate (de exemplu,

printr-o listă de verificare care să fie pusă în aplicare la nivel național), în vederea depunerii în cadrul planului de management al riscurilor.

Concluzie generală

Comitetul a evaluat toate datele disponibile din studiile preclinice, clinice, din literatura de specialitate publicată, din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier în ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate.

Deoarece concluziile acestei evaluări au fost în principal formulate pe baza datelor ulterioare punerii pe piață, diferențierea între aceste complexe de fier în ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate nu a putut fi identificată. Așadar, concluziile CHMP sunt aplicabile pentru toate complexe de fier evaluate în prezenta sesizare.

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier este favorabil, deoarece beneficiile sunt în continuare mai mari decât riscurile în tratamentul carenței de fier atunci când administrarea orală este insuficientă sau greu tolerată. În plus, CHMP a fost de acord cu alte modificări ale informațiilor despre produs, cu activitățile suplimentare de farmacovigilență și cu măsurile de reducere la minimum a riscului pentru a aborda riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate la toți pacienții, incluzând administrarea în timpul sarcinii. În mod special în cazul sarcinii, întrucât administrarea orală a fierului poate fi bine tolerată în primul trimestru de sarcină, CHMP a recomandat ca femeilor însărcinate să nu li se administreze intravenos complexe de fier în fazele incipiente. În stadiile ulterioare ale sarcinii, se pot administra preparate intravenoase care conțin fier, însă după o analiză atentă a riscurilor implicate pentru mamă și făt. În cazul pacienților cu alergii cunoscute și cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă), riscul poate fi crescut atunci când li se administrează aceste produse, deoarece afecțiunea lor se poate agrava, exceptând cazul în care se consideră că beneficiul este mai mare decât riscurile pentru acești pacienți. Toate administrările acestor complexe de fier trebuie să aibă loc într-un mediu cu personal capabil să recunoască și să trateze reacțiile de hipersensibilitate și în care sunt disponibile echipamente de resuscitare. Se recomandă, de asemenea, monitorizarea atentă a semnelor de hipersensibilitate pe durata și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare a unui produs intravenos care conține fier.

CHMP a concluzionat că informațiile privind doza de test nu sunt adecvate, deoarece acestea pot oferi un sentiment de falsă siguranță profesioniștilor din domeniul sănătății.

CHMP a aprobat o scrisoare de comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), pentru a le comunica rezultatul prezentei evaluări.

De asemenea, CHMP a fost de acord ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să prezinte evaluări cumulative anuale ale cazurilor de hipersensibilitate raportate, ale tuturor cazurilor cu rezultat fatal și ale tuturor cazurilor de sarcină, împreună cu datele referitoare la utilizare, folosind același punct de blocare a datelor, aceeași definiție a expunerii, aceeași definiție a reacției și clasificarea severității conform lui Ring și Messmer. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie, de asemenea, să își modifice planul de management al riscurilor, să prezinte un protocol al unui SSPA în cadrul depunerii planului de management al riscurilor, pentru a caracteriza motivele de îngrijorare legate de siguranță în ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate, și să ofere materiale educaționale pentru medicii prescriptori și pacienți. Aceste materiale trebuie incluse, de asemenea, în planul de management al riscurilor, evidențiind riscurile și atenționările cu privire la reacțiile de hipersensibilitate.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier prescrise în situații de carență de fier în care administrarea pe cale orală fierului nu este suficientă sau tolerată rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva restricțiilor, atenționărilor, modificărilor aduse informațiilor despre produs, activităților suplimentare de farmacovigilență și măsurilor agreeate de reducere la minimum a riscului.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele cu administrare intravenoasă care conțin fier.
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile din studiile preclinice, clinice, din studiile farmacoepidemiologice, din literatura de specialitate publicată, din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier în ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate.
- Comitetul consideră că beneficiile medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate în tratamentul situațiilor de carență de fier în care administrarea pe cale orală este insuficientă sau greu tolerată.
- În plus, comitetul a subliniat că produsele cu administrare intravenoasă care conțin fier ar trebui administrate doar în cazul în care personalul instruit să evalueze și să gestioneze reacțiile anafilactice/anafilactoide, precum și echipamentele de resuscitare sunt disponibile imediat. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de hipersensibilitate pe durata și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare a unui produs intravenos care conține fier.
- Comitetul a considerat că riscul de hipersensibilitate este crescut la pacienții cu alergii cunoscute (inclusiv alergii la medicamente) și la pacienții cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă), precum și la pacienții cu antecedente de astm sever, eczeme sau altă alergie atopică. La acești pacienți, produsele cu administrare intravenoasă care conțin fier trebuie utilizate doar dacă se consideră că beneficiul este în mod clar mai mare decât riscul potențial.
- Comitetul a considerat că, având în vedere datele de siguranță disponibile în prezent pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil, aceste medicamente cu administrare intravenoasă care conțin fier trebuie să fie contraindicate la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestor produse, precum și la pacienții care au prezentat reacții alergice la alte produse cu administrare parenterală care conțin fier. În plus, CHMP a subliniat că aceste produse nu ar trebui administrate femeilor însărcinate aflate în primul trimestru de sarcină; tratamentul ar trebui limitat la cel de-al doilea sau cel de-al treilea trimestru, dacă se consideră că beneficiul este în mod clar mai mare decât riscurile potențiale atât pentru mamă, cât și pentru făt.
- Comitetul a concluzionat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, precum informarea pacienților și a profesioniștilor din domeniul sănătății. Raportarea anuală cumulativă a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie realizată de toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste produse. În plus, CHMP a solicitat desfășurarea unui SSPA pentru a evalua în continuare motivele de îngrijorare legate de siguranță în ceea ce privește reacțiile de

hipersensibilitate, precum și elaborarea unor materiale educaționale adecvate pentru pacienți și medicii prescriptori.

În consecință, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor cu administrare intravenoasă care conțin fier prescrise în situații de carență de fier în care administrarea pe cale orală a fierului nu este suficientă sau tolerată rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva restricțiilor, atenționărilor, modificărilor aduse informațiilor despre produs, activităților suplimentare de farmacovigilență și măsurilor agreate de reducere la minimum a riscului.