

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Solu-Medrol 40 mg на прах и разтворител за инжекционен разтвор (наричан по-нататък „Солу-Медрол“) съдържа метилпреднизолон и като помощно вещество лактоза монохидрат, получена от говеждо мляко. Съобщавани са сериозни случаи на алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко, на които е приложен Солу-Медрол при остри алергични състояния, включително случаи на положителна скарификационна проба за Солу-Медрол — кожен тест за имуноглобулинов Е-медиран алергичен отговор. Тъй като Солу-Медрол се прилага при остри алергични състояния, всяка анафилактична реакция, вероятно причинена от следите от млечни протеини в продукта, може да бъде погрешно интерпретирана като липса на терапевтичен ефект, забавяйки адекватната грижа за пациента. В допълнение се отбелязва, че пациентите с проявена алергична реакция, могат да бъдат по-чувствителни към експозиция на втори алерген.

С оглед на горепосоченото, хърватският национален компетентен орган (NCA) HALMED приема, че рискът от сериозни алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко, лекувани за остри алергични състояния с лекарствени продукти за интравенозно/интрамускулно приложение (IV/IM), съдържащи като помощно вещество лактоза от говежди произход, трябва да се преразгледа.

На 21 ноември 2016 г. хърватският NCA респективно задейства сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за лекарствена безопасност и изиска от PRAC да оцени влиянието на горепосочените опасения относно съотношението полза/риск на лекарствените продукти за интравенозно или интрамускулно приложение, съдържащи лактоза, получена от говеждо мляко, използвани за лечение на остра алергия и анафлактивен шок, и да издаде препоръка относно това, дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Обхватът на тази процедура е ограничен до лекарствени продукти за интравенозно или интрамускулно приложение, съдържащи лактоза, получена от говеждо мляко, използвана в лечението на остра алергия и анафилактичен шок, наричани по-долу „остри алергични състояния“. Беше отбелязано, че в държавите — членки на Европейския съюз (ДЧ на ЕС), Норвегия и Исландия в началото на процедурата лекарствените продукти, съдържащи лактоза от говежди произход и разрешени за IV/IM употреба при остри алергични състояния и следователно засегнати от тази процедура, са ограничени до определени концентрации на продукти, съдържащи метилпреднизолон.

PRAC прие препоръка на 6 юли 2017 г., която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107k от Директива 2001/83/ЕК.

### Общо резюме на научната оценка на PRAC

Продуктите, съдържащи метилпреднизолон, със съдържание на лактоза от говежди произход, са разрешени за IV/IM приложение при редица различни показания в държавите — членки на ЕС, включително във връзка с остри алергични състояния. Ползите от продуктите, съдържащи метилпреднизолон, прилагани самостоятелно или като допълнителна терапия, при лечението на остри алергични състояния са установени, както е отразено в насоките за лечение.

Този преглед е започнат вследствие на съобщения за сериозни алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко, лекувани с тези продукти за остри алергични състояния. PRAC отбелязва, че лактозата, използвана в тези продукти, се произвежда в съответствие с монографията на Европейската фармакопея (Ph. Eur.), което не изключва следи от млечни протеини.

При разглеждането на всички данни, представени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ), във връзка с риска от сериозни алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко, лекувани за остри алергични състояния с продукти, съдържащи метилпреднизолон, с включена лактоза от говежди произход, както и наличните данни в Eudravigilance и в литературата, PRAC е на мнение, че лекарствените продукти, съдържащи лактоза от говежди произход за IV/IM приложение при остри алергични състояния, са свързани с риск от сериозни алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко. Освен това анафилактичните реакции, причинени от следи от млечни протеини в продукта, могат да бъдат погрешно интерпретирани като липса на терапевтичен ефект при остри алергични състояния. PRAC отбелязва, че очакваното разпространение на алергия към краве мляко при двойно-сляпа плацебо-контролирана хранителна провокация през устата варира от 0% до 3% и е по-високо при децата, отколкото при възрастните. Освен това PRAC отбелязва, че всички млечни протеини са потенциални алергени, че дозата на млечните протеини, която е достатъчна да предизвика алергични симптоми, може да варира значително при различните хора и че незначителни количества са открити при анализи на съдържащи метилпреднизолон продукти, които предизвикват алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко. По този начин наличните понастоящем данни не позволяват установяването на безопасен праг за IV/IM прием за пациентите, алергични към краве мляко, а рискът от сериозни алергични реакции при тези пациенти се отнася за всички продукти, съдържащи лактоза с чистота съгласно Ph. Eur. за IV/IM приложение при остри алергични състояния. PRAC счита, че продуктите, съдържащи метилпреднизолон, с включена лактоза от говежди произход, не трябва да се използват при пациенти, алергични към краве мляко. Освен това здравните специалисти (ЗС) и пациентите трябва да бъдат информирани за риска, а ЗС да бъдат предупредени да имат предвид алергията към краве мляко в случай че симптомите на пациентите, лекувани за остри алергични състояния, се влошат или се появят нови алергични симптоми. Кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката за пациента (ЛП) трябва да се коригират по съответния начин. Тъй като този риск се отнася само до определени концентрации на продуктите, съдържащи метилпреднизолон (т.е. тези, с включена лактоза от говежди произход), и тъй като тези продукти се използват главно при спешни ситуации, върху външната опаковка и върху самия лекарствен продукт трябва да се добави и предупреждение, че продуктът не трябва да се използва при пациенти, алергични към краве мляко, с цел да се подобри идентификацията на съответния(те) лекарствен(и) продукт(и) и рискът да се сведе допълнително до минимум. Също така трябва да се разпрати писмо до съответните ЗС, за да се информират за горепосочения риск и за препоръчаните мерки за свеждането му до минимум.

PRAC също така счита, че в условията, в които се използват тези продукти, неотложността или състоянието на пациентите може да не позволяват винаги да се преглежда подробно анамнезата на пациентите, което потенциално ограничава ефективността на рутинните мерки за минимизиране на риска. Като се имат предвид тежестта и сериозността на състоянията, при които се използват продуктите, съдържащи метилпреднизолон, необходимостта от бързо управление, отсъствието на безопасен праг на експозиция и популацията в риск, PRAC счита, че следите от млечни протеини следва да се изключат от продуктите, съдържащи метилпреднизолон, за пълно справяне с този риск. За тази цел PRAC препоръчва, като условие за разрешенията за употреба, ПРУ да заменят настоящия състав със състав без протеини от краве мляко в рамките на договорен срок. ПРУ следва да постигнат съгласие относно условията за преминаване към състав без лактоза заедно със своите национални компетентни органи към момента на подаване на заявлението за новия състав.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи метилпреднизолон, с лактоза от говежди произход, за интравенозно/интрамускулно (IV/IM) приложение при остри алергични състояния остава благоприятно, при условие че ПРУ заменят настоящия състав със

състав без протеини от краве мляко и представят за оценка съответната документация до съответните национални компетентни органи до края на юни 2019 г. и при условие че приетите промени в информацията за продукта междувременно са въведени.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата, предвидена в член 31 от Директива 2001/83/ЕО, в резултат от данните за фармакологичната бдителност за лекарствени продукти, съдържащи лактоза от говежди произход за интравенозно/интрамускулно (IV/IM) приложение при остри алергични състояния (вж. Приложение I).
- PRAC направи преглед на всички данни, предоставени от притежателите на разрешението за употреба, във връзка с риска от сериозни алергични реакции при пациенти, алергични към краве мляко, лекувани за остри алергични състояния с продукти, съдържащи метилпреднизолон, с включена лактоза от говеда, както и на наличните данни в Eudravigilance и в литературата.
- PRAC счита, че при пациенти, алергични към краве мляко, рискът от сериозни алергични реакции, включително анафилактични реакции, се свързва с IV/IM лечение на остри алергични състояния с продукти, съдържащи метилпреднизолон, с включена лактоза от говежди произход.
- PRAC отбелязва, че наличните към момента данни не позволяват установяването на безопасен праг за млечни протеини в лактозата от говеда, използвана като помощно вещество в съдържащи метилпреднизолон продукти за IV/IM приложение при остри алергични състояния.
- PRAC заключава, че рискът от сериозни алергични реакции трябва да се сведе до минимум чрез включване в информацията за продукта на противопоказание при пациенти, алергични към краве мляко, и предупреждения за информиране на здравните специалисти и пациентите за този риск.
- PRAC също така отбелязва, че поради ограниченията, произтичащи от спешните ситуации, при които обикновено се използват продукти, съдържащи метилпреднизолон, тези рутинни мерки може да не отстранят напълно риска. В тази връзка PRAC препоръчва, като условие за разрешенията за употреба, настоящият състав да бъде заменен със състав без протеини от краве мляко в рамките на договорен срок. Междувременно следва да се приложи посоченото по-горе свеждане до минимум на риска под формата на промени в кратката характеристика на продукта, съдържанието на етикета и листовката в опаковката.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи лактоза от говеда, за интравенозно/интрамускулно (IV/IM) приложение при остри алергични състояния остава благоприятно при спазване на условието, на което подлежат разрешенията за употреба, и като се вземат предвид приетите изменения в информацията за продукта.

Поради това Комитетът препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи лактоза от говеда, за интравенозно/интрамускулно (IV/IM) приложение при остри алергични състояния.

### **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

### **Общо заключение**

Поради това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи лактоза от говежди произход, за IV/IM приложение при остри алергични състояния, остава благоприятно при спазване на измененията в информацията за продукта и условието, описано по-горе.

Поради това CMDh препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи лактоза от говеда, за IV/IM приложение при остри алергични състояния.