

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Solu-Medrol 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (dále jen „Solu-Medrol“) obsahuje methylprednisolon a jako pomocnou látku monohydrát laktózy získaný z mléka skotu. Závažné případy alergických reakcí byly hlášeny u pacientů alergických na kravské mléko, kterým byl podáván přípravek Solu-Medrol v rámci léčby akutních alergických stavů, včetně případů hlášení pozitivního kožního prick testu na přípravek Solu-Medrol, což je kožní test na alergickou odpověď zprostředkovanou imunoglobulinem E. Vzhledem k tomu, že přípravek Solu-Medrol se podává při akutním alergickém stavu, může být jakákoliv anafylaktická reakce způsobená stopami mléčných bílkovin v přípravku chybně interpretována jako nedostatečný léčebný účinek, což vede k oddálení odpovídající péče o pacienty. Dále bylo zjištěno, že pacienti s alergickou reakcí mohou být citlivější vůči expozici druhému alergenu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem příslušný chorvatský vnitrostátní orgán HALMED dospěl k závěru, že by mělo být přezkoumáno riziko závažných alergických reakcí u pacientů alergických na kravské mléko, u kterých byly akutní alergické stavy léčeny intravenózními/intramuskulárními (i.v./i.m.) léčivými přípravky obsahujícími jako pomocnou látku laktózu kravského původu.

Dne 21. listopadu 2016 příslušný chorvatský vnitrostátní orgán zahájil na základě farmakovigilačních údajů postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (výbor PRAC) o hodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik všech léčivých přípravků pro intravenózní nebo intramuskulární použití obsahujících laktózu získanou z kravského mléka, které se používají k léčbě akutní alergie a anafylaktického šoku, a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Rozsah tohoto postupu je omezen na léčivé přípravky pro intravenózní nebo intramuskulární podání obsahující laktózu získanou z mléka skotu, které se používají k léčbě akutní alergie a anafylaktického šoku (dále jen „akutní alergické stavy“). Bylo zjištěno, že v členských státech Evropské unie (dále jen „členské státy EU“), Norsku a na Islandu byly léčivé přípravky obsahující laktózu kravského původu schválené pro i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů, a tudíž dotčené tímto postupem, na začátku postupu omezeny na určité síly přípravků obsahujících methylprednisolon.

Výbor PRAC dne 6. července 2017 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno skupinou CMDh v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravky obsahující methylprednisolon a laktózu kravského původu jsou povoleny pro i.v./i.m. použití v řadě různých indikací v členských státech EU, a to i ve vztahu k akutním alergickým stavům. Přínosy přípravků obsahujících methylprednisolon, ať už samotných, nebo v rámci přídatné léčby, v léčbě akutních alergických stavů byly stanoveny tak, jak je uvedeno v pokynech k léčbě.

Tento přezkum byl zahájen na základě hlášení závažných alergických reakcí u pacientů alergických na kravské mléko, kteří byli pro akutní alergické stavy léčeni těmito přípravky. Výbor PRAC poznamenal, že laktóza používaná v těchto přípravcích je vyráběna v souladu s Evropským lékopisem, což nevylučuje přítomnost stop mléčných bílkovin.

Při uvážení všech údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci (MAH) v souvislosti s rizikem závažných alergických reakcí u pacientů alergických na kravské mléko léčených pro akutní alergické stavy přípravky obsahujícími methylprednisolon a laktózu kravského původu a údaje dostupných v databázi Eudravigilance a v literatuře výbor PRAC dospěl k názoru, že léčivé přípravky obsahující laktózu kravského původu pro i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů jsou spojeny s rizikem závažných alergických reakcí u pacientů alergických na kravské mléko.

Anafylaktické reakce způsobené stopami mléčných bílkovin v přípravku mohou být navíc chybně interpretovány jako nedostatečný terapeutický účinek u akutních alergických stavů. Výbor PRAC poznamenal, že odhady prevalence alergie na kravské mléko z dvojité zaslepené placebem kontrolované studie perorální výživy se pohybují od 0 % do 3 % a jsou vyšší u dětí než dospělých. Výbor PRAC dále poznamenal, že všechny mléčné bílkoviny jsou potenciálními alergeny, že dávka mléčných bílkovin, která je dostatečná k vyvolání alergických příznaků, se může mezi jednotlivci značně lišit a že při analýzách přípravků obsahujících methylprednisolon bylo zjištěno stopové množství, které vyvolalo alergické reakce u pacientů alergických na kravské mléko. V současnosti dostupné údaje proto neumožňují stanovení bezpečné hraniční hodnoty pro i.v./i.m. podání u pacientů alergických na kravské mléko a riziko závažných alergických reakcí u těchto pacientů se vztahuje na všechny přípravky vyráběné s použitím laktózy podle Evropského lékopisu, které jsou určeny pro i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů. Výbor PRAC usoudil, že přípravky obsahující methylprednisolon vyráběné s použitím laktózy kravského původu nesmí být používány u pacientů alergických na kravské mléko. Kromě toho by o tomto riziku měli být informováni zdravotničtí pracovníci a pacienti a zdravotničtí pracovníci by měli být upozorněni a to, aby zohlednili alergii na kravské mléko v případě, že se příznaky pacientů léčených pro akutní alergické stavy zhorší nebo se objeví nové alergické příznaky. Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace by měly být odpovídajícím způsobem upraveny. Vzhledem k tomu, že toto riziko se vztahuje pouze na určité síly přípravků obsahujících methylprednisolon (tj. přípravky s obsahem laktózy kravského původu), a proto, že tyto přípravky se používají hlavně v prostředí akutní medicíny, mělo by být upozornění, že přípravek nesmí být používán u pacientů alergických na kravské mléko, rovněž uvedeno na vnějším a vnitřním obalu, aby se zlepšila identifikace dotčené formy / dotčených forem přípravku a minimalizovalo se další riziko. Příslušní zdravotničtí pracovníci by rovněž měli obdržet dopis s informacemi o výše uvedeném riziku a opatřeních doporučených k jeho minimalizaci.

Výbor PRAC dále usoudil, že v prostředí, v němž se tyto přípravky používají, nemusí naléhavost nebo stav pacientů vždy umožňovat podrobné přezkoumání anamnézy pacientů, čímž se potenciálně omezí účinnost běžných opatření k minimalizaci rizika. Vzhledem k závažnosti stavů, u kterých se přípravky obsahující methylprednisolon používají, nutnosti rychlé léčby, neexistence bezpečné maximální expozice a vzhledem k ohrožené populaci výbor PRAC rozhodl, že stopy mléčných bílkovin musí být z těchto přípravků obsahujících methylprednisolon vyloučeny, aby se toto riziko zcela odstranilo. Za tímto účelem výbor PRAC doporučuje jako podmínku pro registraci, aby držitelé rozhodnutí o registraci stávající přípravky nahradili přípravky bez bílkovin z kravského mléka, a to v dohodnutém časovém rámci. Držitelé rozhodnutí o registraci by se měli se svými příslušnými vnitrostátními orgány v době podání žádosti pro nové přípravky dohodnout na způsobu přechodu na přípravky bez laktózy.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících methylprednisolon a laktózu kravského původu pro intravenózní/intramuskulární (i.v./i.m.) použití u akutních alergických stavů zůstává příznivý za předpokladu, že držitelé rozhodnutí o registraci nahradí současné přípravky bez bílkovin z kravského mléka a do konce června 2019 příslušným vnitrostátním orgánům předloží odpovídající dokumenty ke zhodnocení, a za předpokladu, že mezitím budou provedeny schválené změny v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z farmakovigilačních údajů pro léčivé přípravky obsahující laktózu kravského původu, které jsou určeny pro intravenózní/intramuskulární (i.v./i.m.) použití u akutních alergických stavů (viz příloha I),

- výbor PRAC přezkoumal veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci týkající se rizika závažných alergických reakcí u pacientů alergických na kravské mléko léčených pro akutní alergické stavy přípravky obsahujícími methylprednisolon a laktózu kravského původu a rovněž údaje dostupné v databázi Eudragilance a v literatuře,
- výbor PRAC se domnívá, že u pacientů alergických na kravské mléko je riziko závažných alergických reakcí, včetně anafylaktických reakcí, spojeno s i.v./i.m. léčbou akutních alergických stavů přípravky obsahujícími methylprednisolon a laktózu kravského původu,
- výbor PRAC poznamenal, že údaje, které jsou v současné době k dispozici, neumožňují stanovení bezpečné hraniční hodnoty pro mléčné bílkoviny v laktóze kravského původu, která se používá jako pomocná látka v přípravcích obsahujících methylprednisolon určených pro i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že riziko závažných alergických reakcí by mělo být minimalizováno tím, že se u pacientů alergických na kravské mléko v informacích o přípravku uvede kontraindikace a upozornění informující zdravotnické pracovníky a pacienty o tomto riziku,
- výbor PRAC rovněž konstatuje, že kvůli omezením, která souvisejí s podmínkami urgentní medicíny, ve kterých se přípravky obsahující methylprednisolon běžně používají, nemusí tato běžná opatření riziko zcela vyloučit. V tomto ohledu výbor PRAC doporučuje jako podmínku pro registraci, aby stávající přípravky byly nahrazeny přípravky bez bílkovin z kravského mléka, a to v dohodnutém časovém rámci. Mezitím musí být zavedena výše uvedená opatření k minimalizaci rizik ve formě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících laktózu kravského původu určených pro intravenózní/intramuskulární (i.v./i.m.) použití u akutních alergických stavů zůstává příznivý za předpokladu splnění dohodnutých podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku.

Výbor v důsledku toho doporučuje změnu podmínek registrací léčivých přípravků obsahujících laktózu kravského původu určených pro intravenózní/intramuskulární (i.v./i.m.) použití u akutních alergických stavů.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkový závěr

Skupina CMDh tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující laktózu kravského původu určené k i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících laktózu kravského původu určených pro i.v./i.m. použití u akutních alergických stavů.