

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Solu-Medrol 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (im Folgenden „Solu-Medrol“ genannt) enthält Methylprednisolon und als Hilfsstoff Laktose-Monohydrat aus Kuhmilch. Schwere allergische Reaktionen wurden bei Patienten beschrieben, denen bei akuten allergischen Zuständen kuhmilchhaltiges Solu-Medrol verabreicht wurde, darunter waren auch Fälle mit einem positiven Hautpricktest für Solu-Medrol, ein Hauttest für Immunglobulin E-vermittelte allergische Reaktionen. Da Solu-Medrol bei akuten allergischen Zuständen verabreicht wird, können anaphylaktische Reaktionen, die durch Milchproteinspuren im Arzneimittel ausgelöst werden, als mangelnde therapeutische Wirksamkeit fehlinterpretiert werden und so eine angemessene Patientenversorgung verzögern. Ferner wurde festgestellt, dass Patienten, die eine allergische Reaktion zeigten, bei einer Exposition gegenüber einem zweiten Allergen empfindlicher reagieren können.

Vor diesem Hintergrund vertrat die zuständige nationale Behörde (ZNB) Kroatiens HALMED die Auffassung, dass bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie, die mit intravenösen/intramuskulären (IV/IM) Arzneimitteln behandelt werden, die als Hilfsstoff Laktose bovinen Ursprungs enthalten, das Risiko schwerer allergischer Reaktionen geprüft werden sollte.

Darum leitete die kroatische ZNB am 21. November 2016 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Laktose aus Kuhmilch enthaltenden, intravenös oder intramuskulär verabreichten Arzneimittel, die zur Behandlung akuter allergischer und anaphylaktischer Schocks verwendet werden, zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der Anwendungsbereich dieses Verfahrens ist auf Laktose aus Kuhmilch enthaltende, intravenös oder intramuskulär verabreichte Arzneimittel, die zur Behandlung akuter allergischer und anaphylaktischer Schocks, im Folgenden „akute allergische Zustände“ genannt, verwendet werden, beschränkt. Es wurde festgestellt, dass in den EU-Mitgliedstaaten (EU-MS) sowie Norwegen und Island zu Beginn des Verfahrens Arzneimittel, die Laktose bovinen Ursprungs enthalten und zur IV/IM Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen zugelassen sind und daher von diesem Verfahren betroffen sind, auf bestimmte Konzentrationen von methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln beschränkt waren.

Der PRAC verabschiedete am 6. Juli 2017 eine Empfehlung, die dann von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Methylprednisolonhaltige Arzneimittel, die mit Laktose bovinen Ursprungs hergestellt wurden, sind für die IV/IM Verabreichung bei verschiedenen Indikationen in den EU-MS zugelassen, u. a. bei akuten allergischen Zuständen. Der Nutzen methylprednisolonhaltiger Arzneimittel, entweder allein oder als Begleittherapie, bei der Behandlung akuter allergischer Zustände ist in den Behandlungsrichtlinien dargestellt.

Diese Überprüfung wurde in Reaktion auf Berichte über schwere allergische Reaktionen bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie, die bei akuten allergischen Zuständen mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden, eingeleitet. Der PRAC stellte fest, dass die in diesen Arzneimitteln verwendete Laktose gemäß der Monographie der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) hergestellt wird, wodurch das Vorhandensein von Milchproteinen nicht ausgeschlossen ist.

Bei der Betrachtung aller von den Zulassungsinhabern übermittelten Daten im Zusammenhang mit dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie, die mit methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, die als Hilfsstoff Laktose bovinen Ursprungs enthalten, sowie der im Eudravigilance und in der Fachliteratur enthaltenen Daten, kam der PRAC zu dem Schluss, dass Arzneimittel zur IV/IM Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen, die Laktose bovinen Ursprungs enthalten, mit einem Risiko schwerer allergischer Reaktionen bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie assoziiert sind. Des Weiteren können anaphylaktische Reaktionen, die durch Milchproteinspuren im Arzneimittel verursacht werden, als mangelnde therapeutische Wirksamkeit bei akuten allergischen Zuständen fehlinterpretiert werden. Der PRAC stellte fest, dass Schätzungen der Prävalenz der Kuhmilchallergie bei doppelblinden, placebokontrollierten oralen Challenge-Tests zwischen 0 % und 3 % schwanken und bei Kindern höher sind als bei Erwachsenen. Der PRAC stellte ferner fest, dass alle Milchproteine potenzielle Allergene sind, dass die Milchproteindosis, die ausreicht, um allergische Symptome zu induzieren, von Mensch zu Mensch stark variieren kann und dass in Analysen von methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln Spurenelemente nachgewiesen wurden, die bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie allergische Reaktionen auslösten. So lässt sich auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten kein Schwellenwert für eine sichere IV/IM Verabreichung für Patienten mit einer Kuhmilchallergie festlegen, und das Risiko schwerer allergischer Reaktionen bei diesen Patienten gilt für alle gemäß der Ph. Eur formulierten Arzneimittel zur IV/IM Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen. Der PRAC stellte fest, dass methylprednisolonhaltige Arzneimittel, die Laktose bovinen Ursprungs enthalten, Patienten mit einer Kuhmilchallergie nicht verabreicht werden dürfen. Darüber hinaus sollten medizinische Fachkräfte und Patienten über das Risiko informiert werden, und medizinische Fachkräfte sollten gewarnt werden, Kuhmilchallergien in Betracht zu ziehen, falls sich Symptome von Patienten, die wegen akuter allergischer Zustände behandelt werden, verschlechtern oder neue Symptome auftreten. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage sollten entsprechend geändert werden. Da dieses Risiko nur für bestimmte Konzentrationen von methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln gilt (d. h. für solche, die mit Laktose bovinen Ursprungs formuliert sind) und diese Arzneimittel vor allem in Notfällen verwendet werden, ist eine Warnung, dass das Arzneimittel bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie nicht verwendet werden darf, auch auf der Außenverpackung und der unmittelbaren Einheit anzubringen, um die Kennzeichnung der betreffenden Produktaufmachungen zu verbessern und das Risiko weiter zu reduzieren. Außerdem sollten die betroffenen medizinischen Fachkräfte ein Schreiben erhalten, in dem sie über das oben genannte Risiko informiert und ihnen Maßnahmen zu seiner Minimierung empfohlen werden.

Der PRAC stellte ferner fest, dass in den Situationen, in denen diese Arzneimittel verwendet werden, aufgrund der Dringlichkeit oder des Zustands der Patienten eine ausführliche Prüfung der medizinischen Vorgeschichte der Patienten nicht immer möglich ist und die Wirksamkeit routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen dadurch beschränkt sein kann. Unter Berücksichtigung der Schwere der Zustände, bei denen methylprednisolonhaltige Arzneimittel verwendet werden, der Notwendigkeit einer schnellen Reaktion, des Fehlens eines Schwellenwerts für eine sichere Verabreichung und der Risikogruppen vertritt der PRAC der Ansicht, dass Milchproteinspuren aus solchen methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln entfernt werden müssen, um dieses Risiko vollständig zu beseitigen. Zu diesem Zweck empfiehlt der PRAC als Voraussetzung für die Marktzulassung, dass die Zulassungsinhaber die derzeitigen Rezepturen innerhalb eines vereinbarten Zeitrahmens durch kuhmilchproteinfreie Rezepturen ersetzen. Die Zulassungsinhaber sollten die Modalitäten des Übergangs zu den laktosefreien Rezepturen mit ihren zuständigen nationalen Behörden zum Zeitpunkt der Beantragung der neuen Rezepturen vereinbaren.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis methylprednisolonhaltiger Arzneimittel, die mit Laktose bovinen Ursprungs zur intravenösen/intramuskulären (IV/IM) Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen formuliert sind, weiterhin günstig ist, sofern die

Zulassungsinhaber die aktuellen Rezepturen durch kuhmilchproteinfreie Rezepturen ersetzen und die entsprechende Dokumentation bis Ende Juni 2019 an die betreffenden zuständigen nationalen Behörden übermitteln und die vereinbarten Änderungen an der Produktinformation in der Zwischenzeit implementiert werden.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC zog das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Laktose bovinen Ursprungs enthaltende Arzneimittel zur intravenösen/intramuskulären (IV/IM) Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen in Betracht (siehe Anhang I).
- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der von den Marktzulassungsinhabern übermittelten Daten im Zusammenhang mit dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie, die wegen akuter allergischer Zustände mit methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, die Laktose bovinen Ursprungs enthalten, sowie die im Eudravigilance und in der Fachliteratur verfügbaren Daten.
- Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie die IV/IM Behandlung akuter allergischer Zustände mit methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln, in denen Laktose bovinen Ursprungs enthalten ist, mit dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen assoziiert ist.
- Der PRAC stellt fest, dass auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten die Bestimmung eines sicheren Schwellenwerts für Milchproteine in Laktose bovinen Ursprungs, die als Hilfsstoff in methylprednisolonhaltigen Arzneimitteln zur IV/IM-Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen verwendet wird, nicht möglich ist.
- Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass das Risiko schwerer allergischer Reaktionen durch die Aufnahme einer Kontraindikation bei Patienten mit einer Kuhmilchallergie in die Produktinformation und Warnhinweise, in denen medizinische Fachkräfte und Patienten über dieses Risiko informiert werden, minimiert werden sollte.
- Der PRAC stellt ferner fest, dass aufgrund der Einschränkungen, die mit den Notfallsituationen, in denen methylprednisolonhaltige Arzneimittel häufig verwendet werden, verbunden sind, das Risiko durch diese Routinemaßnahmen nicht vollständig beseitigt werden kann. Vor diesem Hintergrund empfiehlt der PRAC als Voraussetzung für die Marktzulassung, die derzeitigen Rezepturen innerhalb des vereinbarten Zeitrahmens durch kuhmilchproteinfreie Rezepturen zu ersetzen. In der Übergangszeit sind die vorgenannten Risikominimierungsmaßnahmen in Form von Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu implementieren.

In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Laktose bovinen Ursprungs enthaltenden Arzneimitteln zur intravenösen/intramuskulären (IV/IM) Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen weiterhin günstig ist, sofern die vereinbarte Bedingung für die Marktzulassung erfüllt und die vereinbarte Änderung der Produktinformation implementiert ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss die Änderung der Zulassungsbestimmungen für Laktose bovinen Ursprungs enthaltende Arzneimittel zur intravenösen/intramuskulären (IV/IM) Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Im Ergebnis erachtet die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Laktose bovinen Ursprungs enthaltenden Arzneimitteln zur IV/IM Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation und der oben genannten Bedingung als weiterhin günstig.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Zulassungsbestimmungen für Laktose bovinen Ursprungs enthaltende Arzneimittel zur IV/IM Verabreichung bei akuten allergischen Zuständen.