

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Solu-Medrol 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti (siin ja edaspidi Solu-Medrol) sisaldab metüülprednisolooni ja abiainena lehmapiimast saadud laktoosmonohüdraati. Solu-Medroli manustamisel lehmapiimaallergiaga patsientidele ägedate allergiliste seisundite vastu on teatatud raskete allergiliste reaktsioonide juhtudest, sealhulgas on teatatud juhtudest, mille korral kirjeldatakse naha torketesti – immunoglobuliin E vahendatud allergilist reaktsiooni näitava nahatesti – positiivset tulemust Solu-Medroli suhtes. Et Solu-Medroli manustatakse ägeda allergilise seisundi vastu, võidakse ravimpreparaadis olevate piimavalkude jääkide põhjustatud mis tahes anafülaktilist reaktsiooni väärtõlgendada kui ravitoime puudumist ja lükata edasi patsiendi adekvaatse ravi. Peale selle märgiti, et ühe käimasoleva allergilise reaktsiooniga patsiendid võivad olla tundlikumad teise allergeeni ekspositsioonile.

Arvestades eeltoodut, oli Horvaatia riiklik pädev asutus HALMED arvamusel, et läbi tuleb vaadata raskete allergiliste reaktsioonide risk lehmapiimaallergiaga patsientidel, kelle ägedaid allergilisi seisundeid ravitakse abiainena veisepäritolu laktoosi sisaldavate intravenoossete/intramuskulaarsete ravimpreparaatidega.

Sel põhjusel algatas Horvaatia 21. novembril 2016 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju ägeda allergia ja anafülaktilise šoki raviks näidustatud kõigi lehmapiimast pärinevat laktoosi sisaldavate intravenoosselt või intramuskulaarselt manustatavate ravimpreparaatide kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjaomased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Käesoleva menetluse ulatus on piiratud intravenoosseks või intramuskulaarseks manustamiseks mõeldud ja lehmapiimast pärinevat laktoosi sisaldavate ravimpreparaatidega, mida kasutatakse ägeda allergia ja anafülaktilise šoki, mida siin ja edaspidi nimetatakse ägedateks allergilisteks seisunditeks, raviks. Tuleb märkida, et menetluse alguses oli Euroopa Liidu liikmesriikides ning Norras ja Islandil ägedate allergiliste seisundite korral intravenoosseks/intramuskulaarseks kasutamiseks heaks kiidetud ja seega käesoleva menetlusega hõlmatud vaid teatud toimeainesisaldusega metüülprednisolooni sisaldavad ravimpreparaadid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 6. juulil 2017 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavad ravimpreparaadid on ELi liikmesriikides heaks kiidetud intravenoosseks/intramuskulaarseks kasutamiseks erinevatel näidustustel, sealhulgas ägedad allergilised seisundid. Metüülprednisolooni sisaldavate ravimpreparaatide kasulikkus ainsa või täiendava ravina on ägedate allergiliste seisundite ravis tõendatud, mida peegeldavad ka ravijuhendid.

Käesolev läbivaatamine algatati, et uurida teateid raskete allergiliste reaktsioonide juhtudest lehmapiimaallergiaga patsientidel, kellel neid ravimpreparaate kasutati ägedate allergiliste seisundite raviks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et nendes ravimpreparaatides kasutatud laktoos on valmistatud kooskõlas Euroopa Farmakopöa (Ph. Eur.) monograafiaga, mis ei välista piimavalkude jääkide esinemist.

Arvestades müügiloa hoidjate esitatud andmeid seoses raskete allergiliste reaktsioonide riskiga lehmapiimaallergiaga patsientidel, kelle ägedaid allergilisi seisundeid ravitakse veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavate ravimpreparaatidega, ning ka Eudravigilance'i andmebaasist ja kirjandusallikatest kättesaadavaid andmeid, oli ravimiohutuse

riskihindamise komitee arvamusel, et ägedate allergiliste seisundite korral intravenoosseks/intramuskulaarseks kasutamiseks mõeldud veisepäritolu laktoosi sisaldavad ravimpreparaadid on seotud raskete allergiliste reaktsioonide tekkeriskiga lehmapiimaallergiaga patsientidel. Peale selle võidakse ravimpreparaadis olevate piimavalkude jääkide põhjustatud anafülaktilisi reaktsioone väärtõlgendada ravitoime puudumisena ägedate allergiliste seisundite ravis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et lehmapiimavalgu allergia levimuse hinnang topeltpimedas platseeboga kontrollitud suukaudses toidutalumatuses uuringus varieerus vahemikus 0–3% ja on lastel sagedam kui täiskasvanutel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et kõik piimavalgud on potentsiaalsed allergeenid ja et allergiasümptomite indutseerimiseks vajalik piimavalkude hulk võib indiviiditi olulisel määral varieeruda ja et lehmapiimaallergiaga patsientidel allergilisi reaktsioone vallandanud metüülprednisolooni sisaldavate ravimpreparaatide analüüsimisel tuvastati piimavalgu jääke. Seega ei ole praegu olemasolevate andmete põhjal võimalik kehtestada lehmapiimaallergiaga patsientide jaoks ohutut intravenoosset/intramuskulaarset kogust, mistõttu on raskete allergiliste reaktsioonide risk nendel patsientidel võimalik kõigi ägedate allergiliste seisundite raviks kasutatavate intravenoosselt/intramuskulaarselt manustatavate ravimpreparaatidega, mille valmistamisel on kasutatud Ph. Eur. kvaliteediga laktoosi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavaid ravimpreparaate ei tohi kasutada lehmapiimaallergiaga patsientidel. Lisaks sellele peab tervishoiutöötajaid ja patsiente teavitama riskist ning tervishoiutöötajaid hoiatama, et ägedate allergiliste seisundite tõttu ravi saanud patsientidel võib sümptomite halvenemise või uute allergiasümptomite tekke põhjuseks olla lehmapiimaallergia. Ravimi omaduste kokkuvõtet ja patsiendi infolehti peab vastavalt parandama. Et see risk kehtib vaid metüülprednisolooni teatud sisaldusega ravimpreparaatide kohta (s.t veisepäritolu laktoosiga valmistatud ravimpreparaatide kohta) ja et neid ravimpreparaate kasutatakse peamiselt erakorralises abis, peab hoiatuse ravimi mittekasutamise kohta lehmapiimaallergiaga patsientidel lisama ka välispakendile ja vahetule sisepakendile, et parandada asjassepuutuvate ravimpreparaatide tuvastamist ja riski veelgi vähendada. Seotud tervishoiutöötajatele peab saatma kirja, et teavitada neid eespool nimetatud riskist ja selle vähendamiseks soovitatud abinõudest.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli ka arvamusel, et nende ravimpreparaatide kasutamise korral ei pruugi olukorra erakorralisus või patsiendi seisund alati võimaldada tema varasema meditsiinilise anamneesi üksikasjalikku väljaselgitamist, potentsiaalselt piirates rutiinsete riski vähendamise meetmete efektiivsust. Arvestades seisundite raskusastet, mille korral metüülprednisolooni sisaldavaid ravimpreparaate kasutatakse, vajadust seisundi kiireks raviks, ohutu ekspositsiooniläve puudumist ja ohustatud patsiendipopulatsiooni, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et riski täielikuks kõrvaldamiseks peab piimavalkude jäägid nendest metüülprednisolooni sisaldavatest ravimpreparaatidest kõrvaldama. Selle saavutamiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata müügiloa tingimuseks, et müügiloa hoidjad asendavad kokku lepitud ajavahemiku jooksul praegused ravimpreparaadid lehmapiimavalke mittesisaldavate ravimpreparaatidega. Müügiloa hoidjad peavad riiklike pädevate asutustega kokku leppima viisi laktoosivaba ravimpreparaadi valmistamisele üleminekuks uue ravimpreparaadi müügiloa taotlemise ajal.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavate intravenoosselt/intramuskulaarselt ägedate allergiliste seisundite korral manustatavate ravimpreparaatide kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne eeldusel, et müügilubade hoidjad asendavad praegused ravimpreparaadid lehmapiimavalgu mittesisaldavate ravimpreparaatidega ja esitavad vastava dokumentatsiooni hindamiseks pädevatele riiklikele asutustele 2019. aasta juuni lõpuks ning eeldusel, et vahepealseks ajaks tehakse ravimiteabesse kokku lepitud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ravimiohutuse järelevalve andmetel põhinevat direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust ägedate allergiliste seisundite korral kasutatavate veisepäritolu laktoosi sisaldavate intravenoossete/intramuskulaarsete ravimpreparaatide kohta (vt I lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed raskete allergiliste reaktsioonide riski kohta lehmapiimaallergiaga patsientidel, kelle ägedaid allergilisi seisundeid ravitakse veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavate ravimpreparaatidega, ning ka Eudravigilance'i andmebaasist ja kirjandusallikatest kättesaadavad andmed.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et lehmapiimaallergiaga patsientidel on ägedate allergiliste seisundite intravenoosne/intramuskulaarne ravi veisepäritolu laktoosiga valmistatud metüülprednisolooni sisaldavate ravimpreparaatidega seotud raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaktiliste reaktsioonide, tekkeriskiga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et praegu olemasolevad andmed ei võimalda määrata piimavalgude ohutut läve veisepäritolu laktoosis, mida kasutatakse abiaina ägedate allergiliste seisundite raviks ettenähtud intravenoosselt/intramuskulaarselt manustatavates metüülprednisolooni sisaldavates ravimpreparaatides.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et raskete allergiliste reaktsioonide riski vähendamiseks peab ravimiteabesse lisama kasutamise vastunäidustuse lehmapiimaallergiaga patsientidel ja hoiatuse tervishoiutöötajate ja ohustatud patsientide teavitamiseks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et seoses piirangutega, mis on omased erakorralistele olukordadele, milles metüülprednisolooni sisaldavaid ravimpreparaate tavaliselt kasutatakse, ei pruugi need rutiinsed abinõud riski täielikult kõrvaldada. Selles osas soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata müügiloa tingimuseks, et kokku lepitud ajavahemiku jooksul asendatakse praegused ravimpreparaadid lehmapiimavalke mittedisaldavate ravimpreparaatidega. Vahepeelseks ajaks kehtestatakse nimetatud riski vähendamise abinõud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muudatuste vormis.

Eespool nimetatut arvestades otsustas komitee, et veisepäritolu laktoosi sisaldavate ägedate allergiliste seisundite raviks intravenoosselt/intramuskulaarselt kasutatavate ravimpreparaatide kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne eeldusel, et müügilubadele kehtestatakse kokku lepitud tingimus ja kui ravimiteabesse tehakse kokku lepitud parandused.

Seega soovitas komitee muuta veisepäritolu laktoosi sisaldavate ägedate allergiliste seisundite raviks intravenoosselt/intramuskulaarselt kasutatavate ravimpreparaatide müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Seega on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arvamusel, et veisepäritolu laktoosi sisaldavate ägedate allergiliste seisundite raviks intravenoosselt/intramuskulaarselt kasutatavate ravimpreparaatide kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimus.

Seega soovitas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm muuta veisepäritolu laktoosi sisaldavate ägedate allergiliste seisundite raviks intravenoosselt/intramuskulaarselt kasutatavate ravimpreparaatide müügilubade tingimusi.