

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Solu-Medrol 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju (u daljnjem tekstu: „Solu-Medrol“) sadrži metilprednizolon i monohidrat laktoze dobivene od goveđeg mlijeka kao pomoćnu tvar. Zabilježeni su ozbiljni slučajevi alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko kojima je dan Solu-Medrol za liječenje akutnih alergijskih stanja, uključujući slučajeve u kojima je zabilježen pozitivan rezultat testa ubodom pod kožu za Solu-Medrol (test kože na posredovanu alergijsku reakciju na imunoglobulin E). Budući da se Solu-Medrol primjenjuje samo za liječenje akutnih alergijskih stanja, anafilaktička reakcija koja je možda uzrokovana tragovima mliječnih bjelančevina u lijeku može se pogrešno protumačiti kao nepostojanje terapijskog učinka, što dovodi do odgađanja u pružanju prikladne skrbi bolesnika. Osim toga, zabilježeno je da su bolesnici kod kojih se pojavila alergijska reakcija možda osjetljiviji na izloženost drugom alergenu.

Uzimajući u obzir prethodno navedene činjenice, nacionalno nadležno tijelo Hrvatske HALMED smatra da bi se trebao preispitati rizik od ozbiljnih alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko kojima su dani intravenozni/intramuskularni (IV/IM) lijekovi koji sadrže laktozu goveđeg porijekla kao pomoćnu tvar za liječenje akutnih alergijskih stanja.

Nacionalno nadležno tijelo Hrvatske stoga je 21. studenoga 2016. pokrenulo postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te je zatražilo od PRAC-a da ocijeni utjecaj navedenih zabrinjavajućih podataka na omjer koristi i rizika od svih lijekova za intravenoznu ili intramuskularnu primjenu koji sadrže laktozu dobivenu iz goveđeg mlijeka za liječenje akutne alergije i anafilaktičkog šoka te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Opseg toga postupka ograničen je na lijekove za intravenoznu ili intramuskularnu primjenu koji sadrže laktozu dobivenu od goveđeg mlijeka i koji se primjenjuju za liječenje akutne alergije i anafilaktičkog šoka, što se u daljnjem tekstu naziva akutnim alergijskim stanjima. Zabilježeno je da su u državama članicama Europske unije, Norveškoj i na Islandu na početku postupka lijekovi formulirani s pomoću laktoze goveđeg porijekla i odobreni su za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja, stoga su lijekovi na koje se odnosi ovaj postupak bili ograničeni na lijekove koji sadrže metilprednizolon određene jačine.

PRAC je 6. srpnja 2017. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Lijekovi koji sadrže metilprednizolon, formulirani s pomoću laktoze goveđeg porijekla, odobreni su za IV/IM primjenu kod velikog broja različitih indikacija u državama članicama EU-a, uključujući u vezi s akutnim alergijskim stanjima. Koristi od lijekova koji sadrže metilprednizolon, samih ili u svojstvu pomoćne terapije, za liječenje akutnih alergijskih stanja utvrđeni su onako kako je navedeno u smjernicama za liječenje.

Ovo je preispitivanje pokrenuto nakon što su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko koji su liječeni tim lijekovima za liječenje akutnih alergijskih stanja. PRAC naglašava da je laktoza koja se upotrebljava u tim lijekovima proizvedena u skladu s monografijom Europske farmakopeje (Ph. Eur.), kojom se ne isključuju tragovi mliječnih bjelančevina.

Kada se uzmu u obzir svi podatci koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet u vezi s rizikom od ozbiljnih alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko koji se liječe od akutnih alergijskih stanja lijekovima koji sadrže metilprednizolon formuliranih s pomoću laktoze goveđeg porijekla te podatci dostupni u sustavu EudraVigilance i u literaturi, PRAC smatra da su lijekovi koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja

povezani s rizikom od ozbiljnih alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko. Osim toga, anafilaktičke reakcije uzrokovane tragovima mliječnih bjelančevina u lijeku mogu se pogrešno protumačiti kao nepostojanje terapijskog učinka kod akutnih alergijskih stanja. PRAC naglašava da se procjene pojavnosti alergije na kravlje mlijeko u dvostruko slijepim i placebom kontroliranim ispitivanjima uzimanja hrane kroz usta kreću od 0 % do 3 % i da su veće u djece nego u odraslih. PRAC nadalje naglašava da su sve mliječne bjelančevine mogući alergeni, da se doza mliječnih bjelančevina dovoljna za poticanje simptoma alergije može znatno razlikovati od jednog do drugog pojedinca i da su u analizama lijekova koji sadrže metilprednizolon zabilježene količine u tragovima koje su potaknule alergijske reakcije u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko. Stoga iz trenutno dostupnih podataka nije moguće odrediti granične vrijednosti za siguran IV/IM unos u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko te se rizik od ozbiljnih alergijskih reakcija u tih bolesnika primjenjuje na sve lijekove formulirane s pomoću laktoze razreda Ph. Eur. za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja. PRAC smatra da se lijekovi koji sadrže metilprednizolon, formulirani s pomoću laktoze goveđeg porijekla, ne smiju primjenjivati u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko. Osim toga, zdravstveni radnici i bolesnici trebali bi dobiti informacije o rizicima, a zdravstvene radnike trebalo bi upozoriti da uzmu u obzir alergiju na kravlje mlijeko ako se simptomi bolesnika koji se liječe od akutnih alergijskih stanja pogoršaju ili ako se pojave novi simptomi. Sažetak opisa svojstava lijeka i upute za bolesnike trebaju se izmijeniti u skladu s prethodno navedenim činjenicama. Budući da se ovaj rizik odnosi samo na lijekove koji sadrže metilprednizolon određene jačine (tj. one formulirane s pomoću laktoze goveđeg porijekla) i budući da se ti lijekovi koriste uglavnom u hitnim okolnostima, na vanjskoj ambalaži i na jedinici za neposrednu uporabu trebalo bi navesti i upozorenje da se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko kako bi se poboljšalo prepoznavanje predstavljanja predmetnog lijeka i dodatno smanjili rizici. Trebalo bi se poslati i pismo nadležnim zdravstvenim radnicima u kojemu ih se obavješćuje o prethodno navedenim rizicima i preporučenim mjerama za njihovo smanjenje.

PRAC nadalje smatra da u okruženjima u kojima se koriste ti lijekovi, zbog hitnosti ili stanja bolesnika možda neće uvijek biti moguće detaljno pregledati povijest bolesti bolesnika, što može ograničiti djelotvornost rutinskih mjera za smanjenje rizika. Uzimajući u obzir jačinu i ozbiljnost stanja za koja se primjenjuju lijekovi koji sadrže metilprednizolon, nužnost brzog upravljanja, nepostojanje sigurnih graničnih vrijednosti za izloženost i rizičnu populaciju, PRAC smatra da se mliječne bjelančevine u tragovima trebaju isključiti iz tih lijekova koji sadrže metilprednizolon kako bi se u cijelosti otklonio taj rizik. U tu svrhu PRAC preporučuje kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet da nositelji odobrenja za stavljanje u promet u dogovorenom vremenskom roku zamijene trenutačne formulacije formulacijama koje ne sadrže mliječne bjelančevine. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se dogovoriti o načinu prijelaza na formulacije bez laktoze sa svojim nacionalnim nadležnim tijelima u trenutku podnošenja zahtjeva za nove formulacije.

PRAC zaključuje da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metilprednizolon, formulirane s pomoću laktoze goveđeg porijekla, za intravenoznu/intramuskularnu (IV/IM) primjenu kod akutnih alergijskih stanja i dalje povoljan, pod uvjetom da nositelji odobrenja za stavljanje u promet zamijene trenutačne formulacije formulacijama koje ne sadrže bjelančevine kravljeg mlijeka te da podnesu odgovarajuću dokumentaciju na procjenu relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima do kraja lipnja 2019. te pod uvjetom da se dogovorene izmjene informacija o lijeku u međuvremenu provedu.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka za lijekove koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za

intravenoznu/intramuskularnu (IV/IM) primjenu kod akutnih alergijskih stanja (vidi prilog I.).

- PRAC je pregledao sve podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet povezane s rizikom od ozbiljnih alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko koji se liječe od akutnih alergijskih stanja lijekovima koji sadrže metilprednizolon formuliranima s pomoću laktoze goveđeg porijekla, kao i podatke dostupne u sustavu EudraVigilance i u literaturi.
- PRAC smatra da je kod bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko rizik od ozbiljnih alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke reakcije, povezan s IV/IM liječenjem akutnih alergijskih stanja lijekovima koji sadrže metilprednizolon formuliranima s pomoću laktoze goveđeg porijekla.
- PRAC naglašava da se iz trenutačno dostupnih podataka ne mogu odrediti sigurne granične vrijednosti za mliječne bjelančevine u laktozi goveđeg porijekla koja se koristi kao pomoćna tvar u lijekovima koji sadrže metilprednizolon za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja.
- PRAC zaključuje da bi se rizik od ozbiljnih alergijskih reakcija trebao smanjiti navođenjem kontraindikacija u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko i upozorenja kojima se zdravstveni radnici i bolesnici obavješćuju o tom riziku u informacijama o lijeku.
- PRAC naglašava i da se tim rutinskim mjerama ne može u cijelosti otkloniti rizik zbog ograničenja svojstvenih hitnim okruženjima u kojima se obično primjenjuju lijekovi koji sadrže metilprednizolon. S tim u vezi PRAC preporučuje, kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, da se u dogovorenom vremenskom roku trenutačne formulacije zamijene formulacijama koje ne sadrže mliječne bjelančevine. U međuvremenu se trebaju primijeniti prethodno navedene mjere za smanjenje rizika u obliku izmjena sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku.

Uzimajući u obzir prethodno navedene činjenice, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za intravenoznu/intramuskularnu (IV/IM) primjenu kod akutnih alergijskih stanja i dalje povoljan, pod dogovorenim uvjetom o odobrenjima za stavljanje u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku.

Kao posljedicu toga Odbor preporučuje odstupanje od uvjeta odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za intravenoznu/intramuskularnu (IV/IM) primjenu kod akutnih alergijskih stanja.

### **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### **Opći zaključak**

Kao posljedicu toga CMDh smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja i dalje povoljan, pod uvjetom o izmjeni informacija o lijeku i uvjetom opisanim iznad.

Stoga CMDh preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za IV/IM primjenu kod akutnih alergijskih stanja.