

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Solu-Medrol 40 mg polvere e solvente per soluzione per iniezione (di seguito «Solu-Medrol») contiene metilprednisolone e, come eccipiente, lattosio monoidrato derivato da latte bovino. Gravi casi di reazioni allergiche sono stati riferiti in pazienti allergici al latte vaccino cui era stato somministrato Solu-Medrol per condizioni allergiche acute, compresi casi in cui era stata documentata positività al test allergologico cutaneo per Solu-Medrol, un test cutaneo per la diagnosi di reazioni allergiche mediate da immunoglobulina E. Poiché Solu-Medrol è somministrato per una condizione allergica acuta, qualsiasi reazione anafilattica possibilmente causata dalle tracce di proteine del latte presenti nel medicinale può essere erroneamente interpretata come una mancanza di effetto terapeutico che ritarda un trattamento adeguato del paziente. Inoltre, è stato osservato che i pazienti che manifestano una reazione allergica potrebbero essere maggiormente sensibili all'esposizione a un secondo allergene.

Alla luce di quanto precede, l'autorità nazionale competente (ANC) croata HALMED ha ritenuto necessario rivedere il rischio di gravi reazioni allergiche nei pazienti allergici al latte vaccino trattati per condizioni allergiche acute con medicinali per uso endovenoso/intramuscolare (IV/IM) contenenti lattosio di origine bovina come eccipiente.

Il 21 novembre 2016 l'ANC croata ha quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza, chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali da somministrare per via endovenosa o intramuscolare contenenti lattosio derivato da latte bovino usati nel trattamento dell'allergia acuta e dello shock anafilattico e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

L'ambito di applicazione della presente procedura è limitato ai medicinali per i quali è prevista la somministrazione per via endovenosa o intramuscolare contenenti lattosio derivato da latte bovino, usati nel trattamento dell'allergia acuta e dello shock anafilattico, di seguito denominati condizioni allergiche acute. Si è osservato che negli Stati membri dell'Unione europea, in Norvegia e in Islanda, all'inizio della procedura, i medicinali contenenti lattosio di origine bovina e autorizzati nel trattamento di condizioni allergiche acute per via endovenosa o intramuscolare, e quindi interessati dalla presente procedura, erano limitati a taluni dosaggi di medicinali a base di metilprednisolone.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 6 luglio 2017 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

### Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

I medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina sono autorizzati per l'uso endovenoso/intramuscolare in una serie di diverse indicazioni in tutti gli Stati membri dell'UE, anche in relazione a condizioni allergiche acute. I benefici dei medicinali contenenti metilprednisolone, da solo o come terapia aggiuntiva, nel trattamento delle condizioni allergiche acute sono stati dimostrati, come specificato nelle linee guida terapeutiche.

La presente revisione è iniziata dopo le segnalazioni di gravi reazioni allergiche in pazienti allergici al latte vaccino trattati con questi medicinali per condizioni allergiche acute. Il PRAC ha osservato che il lattosio usato in tali medicinali è prodotto in conformità alla monografia della farmacopea europea (Ph. Eur.), che non esclude tracce di proteine del latte.

Dopo aver esaminato tutti i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (titolari delle AIC) in relazione al rischio di gravi reazioni allergiche in pazienti allergici al latte vaccino trattati per condizioni allergiche acute con medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina, oltre che i dati disponibili nella banca dati Eudravigilance e

nella letteratura, il PRAC ha concluso che i medicinali contenenti lattosio di origine bovina somministrati per via endovenosa/intramuscolare nel trattamento di condizioni allergiche acute sono associati a un rischio di gravi reazioni allergiche nei pazienti allergici al latte vaccino. Inoltre, le reazioni anafilattiche causate da tracce di proteine del latte presenti nel medicinale possono essere erroneamente interpretate come una mancanza di effetto terapeutico nelle condizioni allergiche acute. Il PRAC ha rilevato che le stime della prevalenza dell'allergia da latte vaccino in studi di provocazione alimentare in doppio cieco, controllati con placebo, va dallo 0 % al 3 % ed è superiore nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta. Il PRAC ha altresì osservato che tutte le proteine del latte sono potenziali allergeni, che la dose di proteine del latte sufficiente a scatenare sintomi allergici può variare enormemente da individuo a individuo e che nelle analisi dei medicinali a base di metilprednisolone sono state rinvenute tracce di allergene capaci di scatenare reazioni allergiche nei pazienti allergici al latte vaccino. Pertanto, i dati attualmente disponibili non consentono di stabilire una soglia di assunzione per via endovenosa/intramuscolare sicura nei pazienti allergici al latte vaccino e il rischio di gravi reazioni allergiche in questi pazienti interessa tutti i medicinali contenenti lattosio nelle quantità previste dalla Ph. Eur. per uso endovenoso/intramuscolare nel trattamento di condizioni allergiche acute. Il PRAC è del parere che i medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina non debbano essere usati nei pazienti allergici al latte vaccino. Inoltre, gli operatori sanitari e i pazienti devono essere informati in merito al rischio in questione; gli operatori sanitari sono invitati a tener conto dell'allergia al latte vaccino in caso di peggioramento dei sintomi dei pazienti trattati per condizioni allergiche acute o di comparsa di nuovi sintomi allergici. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e il foglio illustrativo devono essere modificati di conseguenza. Poiché questo rischio interessa soltanto taluni dosaggi di medicinali a base di metilprednisolone (ossia i medicinali contenenti lattosio di origine bovina) e dal momento che questi medicinali sono perlopiù usati in situazioni di emergenza, l'avvertenza che il medicinale non deve essere usato in soggetti allergici al latte vaccino deve inoltre essere riportata sulla confezione esterna e sul condizionamento primario, al fine di migliorare l'identificazione della presentazione o delle presentazioni del medicinale interessato e di ridurre ulteriormente il rischio. Deve infine essere inviata agli operatori sanitari pertinenti una lettera che notifichi il suddetto rischio e specifichi le misure raccomandate per ridurre la portata.

Il PRAC ha anche valutato il fatto che nei contesti in cui sono utilizzati tali medicinali, l'urgenza o la condizione dei pazienti può non consentire sempre un esame dettagliato della storia medica dei pazienti, il che potrebbe limitare l'efficacia delle consuete misure di riduzione del rischio. Tenendo conto della gravità e della severità delle condizioni in cui sono utilizzati i medicinali a base di metilprednisolone, della necessità di una gestione rapida, dell'assenza di una soglia di esposizione sicura e della popolazione a rischio, il PRAC ha ritenuto che le tracce di proteine del latte devono essere escluse da questi medicinali a base di metilprednisolone allo scopo di eliminare del tutto tale rischio. A tal fine, il PRAC raccomanda come condizione per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio che i titolari delle AIC sostituiscano le formulazioni attualmente in uso con formulazioni prive di proteine di latte vaccino, entro un periodo di tempo concordato. I titolari delle AIC devono concordare le modalità di transizione alle formulazioni prive di lattosio con le autorità nazionali competenti al momento della domanda di autorizzazione delle nuove formulazioni.

Il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle reazioni allergiche acute rimane favorevole, purché i titolari delle AIC sostituiscano le formulazioni attualmente in uso con formulazioni prive di proteine di latte vaccino e trasmettano la documentazione corrispondente all'attenzione delle autorità nazionali competenti entro la fine di giugno 2019, e a patto che nel frattempo siano introdotte le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

## **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che,

- il PRAC ha tenuto conto della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle reazioni allergiche acute (cfr. l'allegato I).
- Il PRAC ha esaminato tutti i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in relazione al rischio di gravi reazioni allergiche in pazienti allergici al latte vaccino trattati per condizioni allergiche acute con medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina, oltre che i dati disponibili nella banca dati Eudravigilance e nella letteratura.
- Il PRAC è dell'idea che, nei pazienti allergici al latte vaccino, un rischio di gravi reazioni allergiche, anche di tipo anafilattico, sia associato al trattamento per via endovenosa/intramuscolare di condizioni allergiche acute con medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina.
- Il PRAC osserva che i dati attualmente disponibili non consentono di stabilire una soglia sicura per le proteine del latte presenti nel lattosio di origine bovina usato come eccipiente nei medicinali a base di metilprednisolone per uso endovenoso/intramuscolare nelle condizioni allergiche acute.
- Il PRAC conclude che il rischio di gravi reazioni allergiche deve essere ridotto al minimo inserendo nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) una controindicazione per i pazienti allergici al latte vaccino e avvertenze per informare di questo rischio gli operatori sanitari e i pazienti.
- Il PRAC riscontra altresì che, a causa dei limiti propri dei contesti di emergenza in cui solitamente sono impiegati i medicinali a base di metilprednisolone, queste misure di routine possono non eliminare completamente il rischio. A tale proposito, il PRAC raccomanda come condizione per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio che le formulazioni attualmente in uso siano sostituite da formulazioni prive di proteine di latte vaccino, entro un periodo di tempo concordato. Nel frattempo, si dovrà procedere ad attivare la summenzionata misura di riduzione del rischio sotto forma di modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle condizioni allergiche acute rimanga favorevole, purché sia osservata la condizione concordata per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio e si tenga conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Di conseguenza, il comitato raccomanda di modificare le condizioni per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle condizioni allergiche acute.

## **Posizione del CMDh**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

### ***Conclusione generale***

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle condizioni allergiche acute resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) e alla condizione descritta.

Di conseguenza, il CMDh raccomanda di modificare le condizioni per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti lattosio di origine bovina per uso endovenoso/intramuscolare nelle condizioni allergiche acute.