

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Solu-Medrol 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (turpmāk tekstā *Solu-Medrol*) satur metilprednizolonu un palīgvielu laktozes monohidrātu, kas iegūts no govs piena. Ir ziņots par smagām alerģiskām reakcijām pacientiem ar alerģiju pret govs pienu, kuriem *Solu-Medrol* ievadīts akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai, tostarp ziņots par pozitīvu ādas imūntestu uz *Solu-Medrol*, kas ir ādas tests imūnglobulīna E mediētas alerģiskas reakcijas noteikšanai. Tā kā *Solu-Medrol* tiek ievadītas akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai, jebkura anafilaktiska reakcija, ko var būt izraisījušas zāļu sastāvā esošās piena olbaltumvielu zīmes, var tikt nepareizi interpretēta kā terapeitiskās iedarbības trūkums, kavējot pacientu attiecīgu aprūpi. Turklāt tika novērots, ka pacienti ar alerģiskām reakcijām var būt uzņēmīgāki pret saskari ar otru alergēnu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Horvātijas valsts kompetentā iestāde (*NCA*) *HALMED* uzskatīja, ka ir jāizvērtē nopietnu alerģisku reakciju risks pacientiem ar alerģiju pret govs pienu, kuriem akūtus alerģiskus ārstē ar intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicējamām zālēm, kas kā palīgvielu satur liellopu izcelsmes laktozi.

Tāpēc 2016. gada 21. novembrī Horvātijas *NCA* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja pārvērtēšanas procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz ieguvumu un riska attiecību visām intravenozi vai intramuskulāri injicējamām zālēm, kas satur no govs piena atvasinātu laktozi un ko lieto akūtu alerģiju un anafilaktiskā šoka ārstēšanai, un izdot ieteikumu, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jāsaglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

Šīs procedūras tvērumā ietilpst intravenozi vai intramuskulāri injicējamās zāles, kas satur no govs piena atvasinātu laktozi un ko lieto akūtu alerģiju un anafilaktiskā šoka (turpmāk tekstā – akūtu alerģisku stāvokļu) ārstēšanai. Tika norādīts, ka Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs, Norvēģijā un Islandē šīs procedūras uzsākšanas brīdī vienīgās zāles, kas satur liellopu izcelsmes laktozi un ir apstiprinātas IV/IM injicēšanai akūtu alerģisku stāvokļu gadījumā un uz kurām līdz ar to attiecas šī procedūra, bija metilprednizolonu saturošas zāles ar noteiktu stiprumu.

PRAC 2017. gada 6. jūlijā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu pieņēma ieteikumu, ko pēc tam izvērtēja *CMDh*.

***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Metilprednizolonu saturošas zāles, kuru sastāvā ietilpst liellopu izcelsmes laktoze, ES dalībvalstīs ir reģistrētas IV/IM lietošanai dažādām indikācijām, tostarp saistībā ar akūtiem alerģiskiem stāvokļiem. Kā norādīts ārstēšanas vadlīnijās, ir noteikts ieguvums no metilprednizolonu saturošu zāļu lietošanas atsevišķi vai kā papildterapijas līdzekļi akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanā.

Šo pārskatīšanu uzsāka pēc ziņojumiem par nopietnām alerģiskām reakcijām pacientiem ar alerģiju pret govs pienu, kuriem ar šīm zālēm ārstēja akūtus alerģiskus stāvokļus. *PRAC* norādīja, ka šajās zālēs izmantotā laktoze ir ražota saskaņā ar Eiropas Farmakopejas (*Ph. Eur.*) monogrāfiju, kas neizslēdz piena olbaltumvielu zīmes.

Izskatot visus reģistrācijas apliecību īpašnieku (*RAĪ*) iesniegtos datus par nopietnu alerģisku reakciju risku pacientiem ar alerģiju pret govs pienu, kuri akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai saņem metilprednizolonu saturošas zāles, kas satur liellopu izcelsmes laktozi, kā arī *Eudravigilance* un literatūras avotos pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka liellopu izcelsmes laktozi saturošas zāles, ko IV/IM injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai, ir saistītas ar nopietnu alerģisku reakciju risku pacientiem ar alerģiju pret govs pienu. Turklāt anafilaktiskās reakcijas, ko izraisa zālēs esošās piena olbaltumvielu zīmes, var tikt nepareizi interpretētas kā terapeitiskās iedarbības trūkums uz akūtiem alerģiskiem stāvokļiem. *PRAC* norādīja, ka dubultklā, ar placebo kontrolētā orālā pārtikas

provokācijas testā aprēķinātā alerģijas pret govju pienu izplatība svārstās no 0 % līdz 3 % un bērniem šis rādītājs ir augstāks nekā pieaugušajiem. PRAC arī norādīja, ka visas piena olbaltumvielas ir potenciāli alergēni, ka alerģijas simptomu ierosināšanai pietiekamā piena olbaltumvielu deva katram cilvēkam var būt ļoti atšķirīga un ka, analizējot metilprednizolonu saturošas zāles, kas izraisīja alerģiskas reakcijas pacientiem ar alerģiju pret govju pienu, tika noteikts piena olbaltumvielu zīmju daudzums. Pašlaik pieejamie dati neļauj noteikt drošu IV/IM ievadāmās devas sliekšni pacientiem ar alerģiju pret govju pienu, un augsts nopietnu alerģisku reakciju risks šādiem pacientiem attiecas uz visām zālēm, kuru sastāvā ir Ph. Eur. līmeņa laktoze un ko paredzēts IV/IM injicēt akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai. PRAC uzskatīja, ka pacientiem ar alerģiju pret govju pienu nedrīkst lietot metilprednizolonu saturošas zāles, kuru sastāvā ir liellopu izcelsmes laktoze. Turklāt veselības aprūpes speciālisti un pacienti ir jāinformē par risku, un veselības aprūpes speciālisti jābrīdina izvērtēt alerģiju pret govju pienu, ja pacientiem, kuriem ārstēti akūti alerģiski stāvokļi, pasliktinās simptomi vai rodas jauni alerģijas simptomi. Attiecīgi ir jāmaina informācija zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā. Tā kā šis risks attiecas tikai uz noteikta stipruma metilprednizolonu saturošām zālēm (tas ir, tām, kuru sastāvā ir liellopu izcelsmes laktoze) un tā kā šīs zāles galvenokārt tiek lietotas neatliekamās medicīniskās palīdzības apstākļos, brīdinājums par to, ka šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar alerģiju pret govju pienu, ir jānorāda arī uz zāļu ārējā iepakojuma un tiešā iepakojuma, lai atvieglotu attiecīgo zāļu formu identificēšanu un vēl lielākā mērā mazinātu risku. Jāizplata arī vēstule attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem, lai viņus informētu par iepriekš aprakstīto risku un ieteiktajiem pasākumiem tā mazināšanai.

PRAC arī uzskatīja, ka šo zāļu lietošanas apstākļi, neatliekamība vai pacienta stāvoklis ne vienmēr ļauj detalizēti izvērtēt pacienta slimības vēsturi, un tas potenciāli ierobežo riska mazināšanas profilaktisko pasākumu efektivitāti. Ņemot vērā pacienta stāvokļa nopietnību un smaguma pakāpi metilprednizolonu saturošu zāļu lietošanas brīdī, nepieciešamību ātri rīkoties, lai kontrolētu pacienta stāvokli, to, ka nav zināms drošs iedarbības sliekšnis un riskam pakļauto populācija, PRAC uzskatīja, ka piena olbaltumvielu zīmes ir jāizslēdz no šīm metilprednizolonu saturošām zālēm, lai pilnībā novērstu šo risku. Tādēļ PRAC kā reģistrācijas apliecības nosacījumu iesaka visiem RAĪ zāļu pašreizējo sastāvu saskaņotā termiņā aizstāt ar tādu sastāvu, kurā nav govju piena olbaltumvielu. RAĪ ar valstu kompetentajām iestādēm jāvienojas par risinājumiem pārejai uz laktozi nesaturošiem preparātiem, kad RAĪ iesniedz jauna sastāva pieteikumu.

PRAC nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība metilprednizolonu saturošām zālēm, kuru sastāvā ir liellopu izcelsmes laktoze un kuras intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicē pacientiem ar akūtiem alerģiskiem stāvokļiem, aizvien ir pozitīva, ja RAĪ šo zāļu pašreizējo sastāvu aizstāj ar sastāvu, kurā neietilpst govju piena olbaltumvielas un atbilstošos dokumentus iesniedz izvērtēšanai attiecīgajās valstu kompetentajās iestādēs līdz 2019. gada jūnija beigām, ar nosacījumu, ka līdz tam zāļu informācijā tiek ieviestas saskaņotās izmaiņas.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 31. pantu ierosināto procedūru, kura izriet no farmakovigilances datiem un attiecas uz zālēm, kas satur liellopu izcelsmes laktozi un ko intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai (skat. I pielikumu).
- PRAC izvērtēja visus reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par nopietnu alerģisku reakciju risku pacientiem ar alerģiju pret govju pienu, kuriem akūtus alerģiskus stāvokļus ārstē ar zālēm, kuru sastāvā ir metilprednizolons kopā ar liellopu izcelsmes laktozi, kā arī *Eudravigilance* un literatūras avotos pieejamos datus.

- *PRAC* uzskata, ka akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšana ar IV/IM ievadāmām metilprednizolonu saturošām zālēm, kuru sastāvā ir liellopu izcelsmes laktoze, ir saistīta ar smagu alerģisku reakciju, tostarp anafilaktiskā šoka, risku pacientiem ar alerģiju pret govju pienu.
- *PRAC* norāda, ka pašlaik pieejamie dati neļauj noteikt drošu piena olbaltumvielu sliksni liellopu izcelsmes laktozē, ko izmanto kā palīgvielu metilprednizolonu saturošās zālēs, kuras IV/IM tiek injicētas akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai.
- *PRAC* secina, ka nopietnu alerģisku reakciju risks ir jāsamazina, zāļu informācijā kā kontraindikāciju norādot pacientus ar alerģiju pret govju pienu un iekļaujot brīdinājumus, lai veselības aprūpes speciālistus un pacientus informētu par šo risku.
- *PRAC* arī norāda, ka metilprednizolonu parasti lieto neatliekamās medicīniskās palīdzības apstākļos, kam piemīt īpaši ierobežojumi, tāpēc ar šādiem profilaktiskiem pasākumiem var neizdoties pilnībā novērst risku. Tādēļ *PRAC* kā reģistrācijas apliecības nosacījumu iesaka zāļu pašreizējo sastāvu saskaņotā termiņā aizstāt ar tādu sastāvu, kurā nav govju piena olbaltumvielu. Līdz tam ir jāveic iepriekš aprakstītie riska mazināšanas pasākumi, ieviešot izmaiņas zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā iepriekš teikto, komiteja uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība liellopu izcelsmes laktozi saturošām zālēm, ko intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai, aizvien ir pozitīva, ja tiek izpildīts saskaņotais nosacījums attiecībā uz reģistrācijas apliecībām un zāļu informācijā tiek ieviestas saskaņotās izmaiņas.

Tāpēc komiteja iesaka mainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus liellopu izcelsmes laktozi saturošām zālēm, ko intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai.

***CMDh* nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība liellopu izcelsmes laktozi saturošām zālēm, ko IV/IM injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai, aizvien ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu informācijā tiek veiktas izmaiņas un tiek izpildīts iepriekš aprakstītais nosacījums.

Tādēļ *CMDh* iesaka mainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus liellopu izcelsmes laktozi saturošām zālēm, ko intravenozi/intramuskulāri (IV/IM) injicē akūtu alerģisku stāvokļu ārstēšanai.