

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Solu-Medrol 40 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (hierna 'Solu-Medrol') bevat methylprednisolon en, als hulpstof, lactosemonohydraat afkomstig uit rundermelk. Er zijn ernstige gevallen van allergische reacties gemeld bij voor koemelk allergische patiënten die Solu-Medrol kregen toegediend voor acute allergische aandoeningen, inclusief gevallen waarbij melding werd gemaakt van een positieve huidpriktest op Solu-Medrol, een huidtest op door immunoglobuline E gemedieerde allergische respons. Aangezien Solu-Medrol wordt toegediend voor een acute allergische aandoening, kan een mogelijk door de sporen van melkeiwitten in het product veroorzaakte anafylactische reactie ten onrechte worden geïnterpreteerd als een gebrek aan therapeutisch effect, waardoor adequate patiëntzorg wordt vertraagd. Daarnaast werd opgemerkt dat patiënten die een allergische reactie kregen, gevoeliger kunnen zijn voor blootstelling aan een tweede allergeen.

Gezien het bovenstaande was de Kroatische nationale bevoegde instantie (NBI) HALMED van oordeel dat het risico op ernstige allergische reacties bij voor koemelk allergische patiënten die voor acute allergische aandoeningen worden behandeld met intraveneuze/intramusculaire (IV/IM) geneesmiddelen die als hulpstof lactose van boviene oorsprong bevatten, diende te worden beoordeeld.

Op 21 november 2016 zette de Kroatische NBI derhalve naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang, en verzocht deze NBI het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen te beoordelen op de baten-risicoverhouding van alle geneesmiddelen voor intraveneuze of intramusculaire toediening die uit rundermelk afkomstige lactose bevatten en die worden gebruikt bij de behandeling van acute allergie en anafylactische shock, en een aanbeveling te doen over de vraag of de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het toepassingsgebied van deze procedure is beperkt tot geneesmiddelen voor intraveneuze of intramusculaire toediening die uit rundermelk afkomstige lactose bevatten en die worden gebruikt bij de behandeling van acute allergie en anafylactische shock, hierna aangeduid als acute allergische aandoeningen. Er werd opgemerkt dat, bij aanvang van de procedure, in de lidstaten van de Europese Unie, Noorwegen en IJsland geneesmiddelen geformuleerd met lactose van boviene oorsprong en goedgekeurd voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen, en derhalve vallend onder deze procedure, beperkt waren tot bepaalde sterktes van methylprednisolon-bevattende producten.

Het PRAC stelde op 6 juli 2017 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107k van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong zijn in lidstaten van de Europese Unie goedgekeurd voor IV/IM-gebruik bij een scala aan verschillende indicaties, inclusief met betrekking tot acute allergische aandoeningen. De voordelen van methylprednisolon-bevattende producten, op zichzelf gebruikt of als aanvullende therapie, bij de behandeling van acute allergische aandoeningen zijn vastgesteld zoals weergegeven in behandelingsrichtsnoeren.

Deze beoordeling werd in gang gezet naar aanleiding van meldingen van ernstige allergische reacties bij voor koemelk allergische patiënten die met deze producten werden behandeld voor acute allergische aandoeningen. Het PRAC merkte op dat de in deze producten gebruikte lactose wordt geproduceerd overeenkomstig de monografie van de Europese Farmacopee (Ph. Eur.), die sporen van melkeiwitten niet uitsluit.

Na bestudering van alle door de houders van de handelsvergunningen (MAH's) ingediende gegevens met betrekking tot het risico op ernstige allergische reacties bij voor koemelk allergische patiënten die voor acute allergische aandoeningen werden behandeld met methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong, evenals gegevens beschikbaar in Eudravigilance en de literatuur, was het PRAC van oordeel dat geneesmiddelen voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten, geassocieerd zijn met een risico op ernstige allergische reacties bij voor koemelk allergische patiënten. Verder kunnen door sporen van melkeiwitten in het product veroorzaakte anafylactische reacties ten onrechte worden geïnterpreteerd als gebrek aan therapeutisch effect bij acute allergische aandoeningen. Het PRAC merkte op dat de geschatte prevalentie van koemelkallergie bij dubbelblinde placebogecontroleerde orale voedselprovocatie varieert van 0% tot 3% en bij kinderen hoger is dan bij volwassenen. Het PRAC merkte verder op dat alle melkeiwitten potentiële allergenen zijn, dat de dosis melkeiwitten die voldoende is om allergische symptomen te induceren van persoon tot persoon sterk kan variëren en dat bij analyses van methylprednisolon-bevattende producten spoorhoeveelheden zijn gedetecteerd die allergische reacties teweegbrachten bij voor koemelk allergische patiënten. Derhalve is het op basis van de op dit moment beschikbare gegevens niet mogelijk om een veilige IV/IM-innamedrempel vast te stellen voor patiënten die allergisch zijn voor koemelk, en geldt het risico van ernstige allergische reacties bij deze patiënten voor alle producten die zijn geformuleerd met Ph. Eur. graad lactose voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen. Het PRAC was van oordeel dat methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong niet mogen worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor koemelk. Daarnaast dienen professionele zorgverleners en patiënten te worden geïnformeerd over het risico en dienen professionele zorgverleners te worden gewaarschuwd om allergie voor koemelk als oorzaak te overwegen als de symptomen van voor acute allergische aandoeningen behandelde patiënten verergeren of als nieuwe allergische symptomen optreden. De samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter (PL) dienen dienovereenkomstig te worden gewijzigd. Aangezien dit risico alleen geldt voor bepaalde sterktes van methylprednisolon-bevattende producten (d.w.z. producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong) en aangezien deze producten voornamelijk worden gebruikt in noodsettings, dient een waarschuwing dat het product niet mag worden gebruikt bij voor koemelk allergische patiënten ook te worden toegepast op de buitenverpakking en de eenheid zelf om de identificatie van de betreffende productpresentatie(s) te verbeteren en het risico verder te beperken. Er dient ook een brief onder betreffende professionele zorgverleners te worden verspreid om hen te informeren over het bovenvermelde risico en over aanbevolen maatregelen om dit te beperken.

Het PRAC was verder van oordeel dat het, in de settings waarin deze producten worden gebruikt, door de urgentie of de toestand van de patiënt wellicht niet altijd mogelijk is om de medische voorgeschiedenis van patiënten in detail door te nemen, waardoor de doeltreffendheid van standaard risicobeperkende maatregelen mogelijk wordt beperkt. Rekening houdend met de hevigheid en ernst van aandoeningen wanneer methylprednisolon-bevattende producten worden gebruikt, de noodzaak van snelle behandeling, het ontbreken van een veiligheidsdrempel m.b.t. blootstelling en de risico lopende populatie, was het PRAC van oordeel dat sporen van melkeiwitten uit deze methylprednisolon-bevattende producten dienen te worden uitgesloten om dit risico volledig te ondervangen. Hiertoe beveelt het PRAC als voorwaarde voor vergunningen voor het in de handel brengen aan dat de MAH's de huidige formuleringen binnen een overeengekomen tijdsbestek dienen te vervangen door formuleringen vrij van koemelkeiwitten. MAH's dienen de modaliteiten van de overgang naar de lactosevrije formuleringen met hun nationale bevoegde instanties overeen te komen op het moment van de aanvraag voor de nieuwe formuleringen.

Het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding van methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong voor intraveneus/intramusculair (IV/IM) gebruik bij acute allergische aandoeningen gunstig blijft, mits de MAH's de huidige

formuleringen vervangen door formuleringen vrij van koemelkeiwitten en de corresponderende documentatie ter beoordeling indienen bij de betreffende nationale bevoegde instanties tegen eind juni 2019 en mits in de tussentijd de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor intraveneus/intramusculair (IV/IM) gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten (zie bijlage I), in aanmerking genomen.
- Het PRAC beoordeelde alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen overgelegde gegevens met betrekking tot het risico op ernstige allergische reacties bij voor koemelk allergische patiënten die voor acute allergische aandoeningen werden behandeld met methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong, evenals gegevens beschikbaar in Eudravigilance en de literatuur.
- Het PRAC is van mening dat bij voor koemelk allergische patiënten een risico op ernstige allergische reacties, inclusief anafylactische reacties, is geassocieerd met IV/IM-behandeling van acute allergische aandoeningen met methylprednisolon-bevattende producten geformuleerd met lactose van boviene oorsprong.
- Het PRAC merkt op dat het op basis van de op dit moment beschikbare gegevens niet mogelijk is om een veilige drempel vast te stellen voor melkeiwitten in lactose van boviene oorsprong die wordt gebruikt als hulpstof in methylprednisolon-bevattende producten voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen.
- Het PRAC concludeert dat het risico op ernstige allergische reacties dient te worden beperkt door opname in de productinformatie van een contra-indicatie bij patiënten die allergisch zijn voor koemelk en van waarschuwingen om professionele zorgverleners en patiënten over dit risico te informeren.
- Het PRAC merkt ook op dat vanwege de beperkingen die inherent zijn aan de noodsettings waarin methylprednisolon-bevattende producten vaak worden gebruikt, deze standaardmaatregelen het risico mogelijk niet volledig ondervangen. Wat dit betreft beveelt het PRAC als voorwaarde voor vergunningen voor het in de handel brengen aan dat de huidige formuleringen binnen het overeengekomen tijdsbestek dienen te worden vervangen door formuleringen vrij van koemelk. In de tussentijd dient de bovenstaande risicobeperking in de vorm van veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te worden geïmplementeerd.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor intraveneus/intramusculair (IV/IM) gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten gunstig blijft, behoudens de overeengekomen voorwaarde voor vergunningen voor het in de handel brengen en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Het CHMP heeft derhalve de wijziging aanbevolen van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen voor intraveneus/intramusculair (IV/IM) gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMDh is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten gunstig blijft, behoudens de wijzigingen in de productinformatie en de hierboven beschreven voorwaarde.

Het CHMP heeft derhalve de wijziging aanbevolen van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen voor IV/IM-gebruik bij acute allergische aandoeningen en die lactose van boviene oorsprong bevatten.