

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Solu-Medrol 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (zwany dalej „Solu-Medrol”) zawiera metyloprednisolon i (jako substancję pomocniczą) jednowodzian laktozy otrzymywany z mleka krowiego. Zgłaszano występowanie poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie, którym podano Solu-Medrol z powodu zmian alergicznych, w tym przypadki dodatnich wyników punktowego testu skórnoego z Solu-Medrolem, czyli próby skórnej na obecność odpowiedzi alergicznej zależnej od immunoglobuliny E. Solu-Medrol podawany jest z powodu ostrych zmian alergicznych, dlatego jakakolwiek reakcja anafilaktyczna spowodowana potencjalnie przez obecność śladowych ilości białek mleka w produkcie może zostać błędnie zinterpretowana jako brak efektu terapeutycznego, opóźniając właściwą opiekę medyczną. Ponadto zauważono, że pacjenci, u których wystąpiła reakcja alergiczna, mogą być bardziej wrażliwi na drugi alergen.

W związku z powyższym właściwy organ krajowy w Chorwacji, HALMED, uznał że należy zweryfikować ryzyko wystąpienia poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie leczonych z powodu ostrych zmian alergicznych podawanymi dożylnie lub domięśniowo produktami leczniczymi zawierającymi jako substancję pomocniczą laktozę pochodzenia bydłowego.

Dlatego w dniu 21 listopada 2016 r. właściwy organ krajowy w Chorwacji wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, na podstawie danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla wszystkich produktów leczniczych do podawania drogą dożylną lub domięśniową, zawierających laktozę otrzymywaną z mleka krowiego stosowanych w leczeniu ostrych reakcji alergicznych i wstrząsu anafilaktycznego oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Zakres tej procedury ogranicza się do produktów leczniczych przeznaczonych do podawania drogą dożylną lub domięśniową, zawierających laktozę otrzymywaną z mleka krowiego i stosowanych w leczeniu ostrych reakcji alergicznych i wstrząsu anafilaktycznego zwanych dalej ostrymi zmianami alergicznymi. Zwrócono uwagę na to, że w państwach członkowskich Unii Europejskiej, w Norwegii i Islandii produkty lecznicze zawierające w składzie laktozę pochodzenia bydłowego i dopuszczone do podawania drogą dożylną lub domięśniową w przypadku ostrych zmian alergicznych, a w związku z tym objęte tą procedurą, w momencie rozpoczęcia procedury ograniczały się do preparatów o określonej mocy zawierających metyloprednisolon.

W dniu 6 lipca 2017 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC**

Produkty zawierające metyloprednisolon z dodatkiem laktozy pochodzenia bydłowego dopuszczono do podawania drogą dożylną lub domięśniową w szeregu różnych wskazań we wszystkich państwach członkowskich UE, w tym także z powodu ostrych zmian alergicznych. Korzyści wynikające ze stosowania produktów zawierających metyloprednisolon w monoterapii lub w leczeniu uzupełniającym w ostrych zmianach alergicznych zostały ustalone, co odzwierciedlają zapisy w wytycznych dotyczących leczenia.

Ocena ta została rozpoczęta w związku ze zgłoszeniami przypadków występowania poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie leczonych tymi produktami z powodu ostrych zmian alergicznych. PRAC zauważył, że laktoza stosowana w tych produktach wytwarzana jest zgodnie z treścią monografii w Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), w której nie wyklucza się śladowych ilości białek mleka.

Biorąc pod uwagę wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie leczonych z powodu ostrych zmian alergicznych produktami zawierającymi metyloprednisolon z dodatkiem laktozy pochodzenia bydłęcego, a także dane dostępne w systemie Eudravigilance i w piśmiennictwie, PRAC uznał że stosowanie produktów leczniczych zawierających laktozę pochodzenia bydłęcego przeznaczonych do podawania drogą dożylną lub domięśniową z powodu ostrych zmian alergicznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie. Poza tym, reakcje anafilaktyczne spowodowane przez obecność śladowych ilości białek mleka w produkcie mogą zostać błędnie zinterpretowane jako brak efektu terapeutycznego w ostrych zmianach alergicznych. PRAC zauważył, że szacunkowe wskaźniki rozpowszechnienia uczulenia na mleko krowie ustalone na podstawie próby prowokacyjnej z pokarmami podawanymi doustnie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo wahają się w zakresie od 0% do 3% i są wyższe u dzieci niż u dorosłych. Dodatkowo, PRAC zwrócił uwagę na to, że wszystkie białka mleka są potencjalnymi alergenami, że dawka białek mleka wystarczająca do wywołania objawów alergii może różnić się znacząco w przypadku poszczególnych osób i że w analizach produktów zawierających metyloprednisolon, które wywołały reakcje alergiczne u pacjentów uczulonych na mleko krowie, wykryto ich śladowe ilości. W związku z tym, dostępne obecnie dane nie pozwalają ustalić bezpiecznej progowej dawki podawanej drogą dożylną lub domięśniową u pacjentów uczulonych na mleko krowie, a ryzyko wystąpienia poważnych reakcji alergicznych u tych pacjentów dotyczy wszystkich produktów zawierających dodatek laktozy klasy Farmakopei Europejskiej przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych zmianach alergicznych. PRAC uznał, że nie wolno stosować produktów zawierających metyloprednisolon z dodatkiem laktozy pochodzenia bydłęcego u pacjentów uczulonych na mleko krowie. Ponadto, należy poinformować o tym ryzyku przedstawicieli fachowego personelu medycznego i pacjentów oraz uprzedzić przedstawicieli fachowego personelu medycznego o konieczności wzięcia pod uwagę uczulenia na mleko krowie w przypadku pogorszenia się objawów u pacjentów leczonych z powodu ostrych zmian alergicznych lub wystąpienia nowych objawów alergii. Należy wprowadzić odpowiednie zmiany w treści Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotek dla pacjentów. Ze względu na to, że wspomniane ryzyko dotyczy wyłącznie produktów zawierających metyloprednisolon o określonej mocy (tj. preparatów z dodatkiem laktozy pochodzenia bydłęcego) i że te produkty stosowane są głównie w sytuacjach wymagających pilnej interwencji leczniczej, na opakowaniu zewnętrznym i opakowaniu bezpośrednim produktu należy umieścić ostrzeżenie zabraniające jego stosowania u osób uczulonych na mleko krowie, aby ułatwić identyfikację postaci produktu, których dotyczy opisany problem, oraz dodatkowo zmniejszyć ryzyko. Należy również wysłać pisma z informacją o wspomnianym wyżej ryzyku i zalecanych sposobach jego minimalizacji do właściwych przedstawicieli fachowego personelu medycznego.

PRAC uznał także, że w sytuacjach, w których stosowane są te produkty, pośpiech lub stan pacjenta nie zawsze pozwalają na szczegółową analizę danych z wywiadu chorobowego, co potencjalnie ogranicza skuteczność rutynowych sposobów minimalizacji ryzyka. Wziąwszy pod uwagę stopień ciężkości i nasilenie zmian, w których stosowane są produkty zawierające metyloprednisolon, konieczność szybkiej interwencji, brak bezpiecznego proggu narażenia oraz populację osób zagrożonych omawianym ryzykiem PRAC uznał, że aby całkowicie wyeliminować to ryzyko należy usunąć śladowe ilości białek mleka z tych produktów zawierających metyloprednisolon. W tym celu PRAC zaleca podmiotom odpowiedzialnym zastąpienie w uzgodnionym terminie preparatów dostępnych obecnie preparatami niezawierającymi białek mleka krowiego, jako warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne powinny uzgodnić sposoby wymiany na preparaty niezawierające laktozy z właściwymi organami krajowymi w momencie składania wniosku o rejestrację tych nowych preparatów.

PRAC stwierdził, że w przypadku produktów leczniczych zawierających metyloprednisolon z dodatkiem laktozy pochodzenia bydlęcego przeznaczonych do podawania drogą dożylną lub domięśniową w ostrych zmianach alergicznych stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny, pod warunkiem że podmioty odpowiedzialne zastąpią preparaty obecnie dostępne preparatami niezawierającymi białek mleka krowiego i przedłożą do oceny odpowiednią dokumentację właściwym organom krajowym do końca czerwca 2019 roku oraz pod warunkiem, że w międzyczasie zostaną wprowadzone uzgodnione zmiany w informacji o produkcie.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozpatrzył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE na podstawie danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających laktozę bydlęcą przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych zmianach alergicznych (patrz Aneks I).
- PRAC przeanalizował wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na mleko krowie leczonych z powodu ostrych zmian alergicznych produktami zawierającymi metyloprednisolon z dodatkiem laktozy pochodzenia bydlęcego, a także dane dostępne w systemie Eudravigilance i w piśmiennictwie.
- PRAC uznał, że u pacjentów uczulonych na mleko krowie leczenie ostrych zmian alergicznych produktami leczniczymi zawierającymi laktozę pochodzenia bydlęcego podawanymi dożylnie lub domięśniowo wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, w tym także reakcji anafilaktycznych.
- PRAC zauważył, że dostępne obecnie dane nie pozwalają ustalić bezpiecznego progu ilości białek mleka w laktozie pochodzenia bydlęcego stosowanej w produktach zawierających metyloprednisolon przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych zmianach alergicznych.
- PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy zminimalizować wprowadzając do informacji o produkcie przeciwwskazania do stosowania u pacjentów uczulonych na mleko krowie oraz ostrzeżenia w celu poinformowania o tym ryzyku przedstawicieli fachowego personelu medycznego i pacjentów.
- PRAC zauważył również, że ze względu na ograniczenia właściwe dla sytuacji wymagających pilnej interwencji leczniczej, w których zwykle stosowane są produkty zawierające metyloprednisolon, te rutynowe środki mogą nie wystarczyć do całkowitej eliminacji ryzyka. W związku z tym PRAC zaleca podmiotom odpowiedzialnym zastąpienie w uzgodnionym terminie preparatów dostępnych obecnie preparatami niezawierającymi białek mleka krowiego, jako warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W międzyczasie należy wprowadzić wspomniane wyżej środki minimalizacji ryzyka w postaci zmian w treści Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania i ulotek dla pacjenta.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających laktozę bydlęcą przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych zmianach alergicznych pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionego warunku dotyczącego pozwoleń na wprowadzenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych poprawek w informacji o produkcie.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających laktozę bydlęcą przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych zmianach alergicznych.

#### **Opinia CMDh**

Po analizie zalecenia PRAC CHDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

#### ***Wnioski ogólne***

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających laktozę bydlęcą przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych stanach alergicznych pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie oraz do warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających laktozę bydlęcą przeznaczonych do podawania dożylnie/domięśniowo w ostrych stanach alergicznych.