

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O pó e solvente Solu-Medrol 40 mg para solução para injeção (a seguir designado «Solu-Medrol») contém metilprednisolona e, tratando-se de um excipiente, lactose monohidratada derivada de leite de bovino. Registaram-se casos graves de reações alérgicas em pacientes alérgicos ao leite de vaca em que foi administrado Solu-Medrol para tratamento de doenças alérgicas agudas, incluindo casos em que foi registada uma prova intradérmica positiva de Solu-Medrol, um teste cutâneo para verificar a reação alérgica mediada por imunoglobulina E. Aquando da administração de Solu-Medrol para uma doença alérgica aguda, qualquer reação anafilática possivelmente causada por vestígios de proteínas do leite no medicamento pode ser confundida com uma ineficácia terapêutica, atrasando o tratamento adequado do doente. Além disso, verificou-se que os doentes que manifestam uma reação alérgica podem ser mais sensíveis à exposição a um segundo alérgeno.

Face ao exposto, a autoridade nacional croata competente (ANC), a HALMED, considerou que deve ser revisto o risco de reações alérgicas graves em doentes alérgicos ao leite de vaca que, devido a doenças alérgicas agudas, são tratados com medicamentos por via intravenosa/intramuscular (IV/IM) que contêm como excipiente lactose de origem bovina.

Por conseguinte, a 21 de novembro de 2016, a ANC croata iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício de todos os medicamentos para administração intravenosa ou intramuscular que contêm lactose derivada do leite de bovino utilizados no tratamento de alergia aguda e choque anafilático e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O âmbito deste procedimento está limitado a medicamentos para administração intravenosa ou intramuscular que contêm lactose derivada do leite de bovino, utilizados no tratamento de alergia aguda e choque anafilático, a seguir designados como doenças alérgicas agudas. Verificou-se que nos Estados-Membros da União Europeia (EM UE), Noruega e Islândia, no início do procedimento, os medicamentos formulados com lactose de origem bovina e autorizados para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas, e, portanto, abrangidos por este procedimento, estavam limitados a determinadas forças de produtos com metilprednisolona.

O PRAC adotou uma recomendação em 6 de julho de 2017 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Os produtos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina estão autorizados para utilização IV/IM numa série de sintomas nos EM UE, incluindo em associação a doenças alérgicas agudas. Os benefícios de produtos com metilprednisolona, utilizados de forma isolada ou no âmbito de uma terapia complementar, no tratamento de doenças alérgicas agudas foram estabelecidos conforme se pode constatar nas diretrizes de tratamento.

Esta revisão foi iniciada depois de terem sido registadas reações alérgicas graves em doentes alérgicos ao leite de vaca tratados com estes produtos devido a doenças alérgicas agudas. O PRAC observou que a lactose utilizada nestes medicamentos é produzida de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia (FE), que não exclui vestígios de proteínas do leite.

Aquando da análise de todos os dados enviados pelos titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM), relativos ao risco de reações alérgicas graves em doentes alérgicos a leite de vaca tratados devido a doenças alérgicas agudas com produtos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina, assim como dos dados disponíveis na base de dados Eudragilance

e na literatura, o PRAC era da opinião de que os medicamentos que contêm lactose de origem bovina para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas têm associado um risco de reações alérgicas graves em doentes alérgicos ao leite de vaca. Além disso, as reações anafiláticas provocadas por vestígios de proteínas lácteas no medicamento podem ser confundidas com uma ineficácia terapêutica em doenças alérgicas agudas. O PRAC observou que as estimativas de prevalência de alergias ao leite de vaca no teste alimentar oral duplo-cego controlado por placebo variam entre 0% e 3% e são mais elevadas em crianças do que em adultos. O PRAC observou ainda que todas as proteínas lácteas são potenciais alergénios, que a dose de proteínas lácteas suficiente para induzir sintomas de alergia pode variar em grande medida de indivíduo para indivíduo e que foram detetadas quantidades vestigiais em análises de produtos com metilprednisolona que desencadearam reações alérgicas em doentes alérgicos ao leite de vaca. Assim, os dados atualmente disponíveis não permitem estabelecer um limiar de absorção IV/IM seguro para doentes alérgicos ao leite de vaca e o risco de reações alérgicas graves nestes doentes aplica-se a todos os produtos formulados com lactose do tipo FE para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas. O PRAC considerou que os produtos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina não podem ser utilizados em doentes alérgicos ao leite de vaca. Além disso, os profissionais de saúde (PdS) e os doentes devem ser informados quanto ao risco e os PdS alertados para equacionarem a alergia ao leite de vaca, caso os sintomas dos doentes tratados devido a doenças alérgicas agudas se agravem ou ocorram novos sintomas alérgicos. O resumo das características do medicamento (RCM) e o folheto de informação ao paciente (FIP) devem ser alterados em conformidade. Uma vez que o risco apenas se aplica a determinadas forças de medicamentos com metilprednisolona (isto é, os formulados com lactose de origem bovina), e que estes produtos são sobretudo utilizados em cenários de emergência, na embalagem exterior e na unidade próxima deve ser afixada uma advertência de que o produto não pode ser utilizado em doentes alérgicos ao leite de vaca de modo a melhorar a(s) apresentação(ões) do medicamento e minimizar ainda mais o risco. Também deve ser enviada uma carta aos PdS a transmitir o risco supracitado e as medidas recomendadas para a sua minimização.

O PRAC considerou ainda que nos contextos em que estes produtos são utilizados, as situações de emergência ou de doença dos doentes pode não permitir a análise detalhada do histórico médico dos doentes, limitando, deste modo, a eficácia das medidas de rotina para minimização do risco. Tendo em conta a gravidade e a seriedade dos problemas quando são utilizados produtos com metilprednisolona, a necessidade de uma gestão rápida, a inexistência de um limiar seguro de exposição e a população em risco, o PRAC considerou que os vestígios de proteínas do leite devem ser excluídos dos referidos produtos com metilprednisolona de modo a eliminar totalmente esse risco. Para o efeito, o PRAC recomenda como condição para a concessão de autorizações de introdução no mercado que os TAIM substituam as atuais formulações por formulações sem proteínas do leite de vaca, dentro de um prazo acordado. Os TAIM devem chegar a acordo quanto às modalidades da transação para formulações sem lactose com as autoridades nacionais competentes no momento da candidatura para novas formulações.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício de produtos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina para utilização intravenosa/intramuscular (IV/IM) em doenças alérgicas agudas permanece favorável, desde que os TAIM substituam as atuais formulações por formulações sem proteínas do leite de vaca e submetam a documentação correspondente a avaliação pelas autoridades nacionais competentes pertinentes até final de junho de 2019 e desde que as alterações acordadas à informação do medicamento sejam entretanto implementadas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC examinou o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante de dados de farmacovigilância para medicamentos com lactose de origem bovina para utilização intravenosa/intramuscular (IV/IM) em doenças alérgicas agudas (consultar o Anexo I).
- O PRAC analisou a totalidade dos dados fornecidos pelos titulares de autorização de introdução no mercado relativamente ao risco de reações alérgicas graves em doentes alérgicos ao leite de vaca tratados devido a doenças alérgicas agudas com medicamentos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina, assim como os dados disponíveis na base de dados Eudravigilance e na literatura.
- O PRAC considera que, em doentes alérgicos ao leite de vaca, o risco de reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, está associado ao tratamento IV/IM de doenças alérgicas agudas com medicamentos com metilprednisolona formulados com lactose de origem bovina.
- O PRAC adverte que os dados atualmente disponíveis não permitem estabelecer um limiar seguro em termos de proteínas lácteas presentes na lactose de origem bovina utilizada como excipiente em medicamentos com metilprednisolona para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas.
- O PRAC conclui que o risco de reações alérgicas graves deve ser minimizado incluindo na informação do medicamento uma contraindicação em pacientes alérgicos ao leite de vaca e advertências com o intuito de informar os profissionais de saúde e os doentes do referido risco.
- O PRAC também observa que, devido às limitações inerentes aos cenários de emergência em que são normalmente utilizados medicamentos com metilprednisolona, estas medidas de rotina podem não eliminar totalmente o risco. Nesta matéria, o PRAC recomenda como condição para a concessão de autorizações de introdução no mercado que as atuais formulações sejam substituídas por formulações isentas de proteínas do leite de vaca, dentro do prazo acordado. Entretanto, a minimização do risco acima deve ser implementada sob a forma de alterações ao resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo.

Face ao exposto, a Comissão considera que a relação risco-benefício de medicamentos com lactose de origem bovina para utilização intravenosa/intramuscular (IV/IM) em doenças alérgicas agudas permanece favorável, sob reserva da condição acordada para concessão de autorizações de introdução no mercado, e tendo em conta as alterações acordadas à informação do medicamento.

Consequentemente, a Comissão recomenda a alteração dos termos de concessão de autorizações de introdução no mercado para medicamentos com lactose de origem bovina para utilização intravenosa/intramuscular (IV/IM) em doenças alérgicas agudas.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação risco-benefício de medicamentos com lactose de origem bovina para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e às condições anteriormente descritas.

Assim, o CMDh recomenda a alteração dos termos de concessão de autorizações de introdução no mercado para medicamentos com lactose de origem bovina para utilização IV/IM em doenças alérgicas agudas.