

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Solu-Medrol 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (ďalej len „Solu-Medrol“) obsahuje metylprednizolón a pomocnú látku monohydrát laktózy odvodený z kravského mlieka. V prípade pacientov alergických na kravské mlieko, ktorým bol podávaný liek Solu-Medrol na akútne alergické stavy, boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane prípadov pozitívneho kožného prick testu na liek Solu-Medrol, kožného testu na alergickú reakciu sprostredkovanú imunoglobulínom E. Keďže liek Solu-Medrol sa podáva na akútne alergický stav, akákoľvek anafylaktická reakcia, ktorá môže byť spôsobená stopami mliečnych proteínov v lieku, sa môže nesprávne interpretovať ako nedostatočný terapeutický účinok a oddialiť primeranú starostlivosť o pacienta. Okrem toho sa konštatovalo, že pacienti, u ktorých sa vyskytla alergická reakcia, môžu byť citlivejší na vystavenie druhému alergénu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti príslušný vnútroštátny orgán v Chorvátsku HALMED usúdil, že je potrebné preskúmať riziko závažných alergických reakcií u pacientov alergických na kravské mlieko, liečených na akútne alergické stavy intravenóznymi/intramuskulárnymi (IV/IM) liekmi obsahujúcimi pomocnú látku laktózu hovädzieho pôvodu.

Príslušný vnútroštátny orgán v Chorvátsku preto 21. novembra 2016 inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika všetkých liekov na intravenózne alebo intramuskulárne podanie obsahujúce laktózu odvodenú z kravského mlieka, ktoré sa používajú na liečbu akútnej alergie a anafylaktického šoku, aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Rozsah tohto postupu sa obmedzil na lieky na intravenózne alebo intramuskulárne podanie obsahujúce laktózu odvodenú z kravského mlieka, ktoré sa používajú na liečbu akútnej alergie a anafylaktického šoku, ktoré sa ďalej uvádzajú ako akútne alergické stavy. Konštatovalo sa, že v členských štátoch Európskej únie Nórsko a Island sa na začiatku tohto konania lieky pripravovali s laktózou hovädzieho pôvodu a boli povolené na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch, a preto boli aj predmetom tohto konania, pričom boli obmedzené len na určité sily obsahujúce metylprednizolón.

Výbor PRAC prijal 6. júla 2017 odporúčanie, ktoré potom posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Lieky obsahujúce metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu, sú v členských štátoch EÚ povolené na IV/IM použitie v rôznych indikáciách vrátane akútnych alergických stavov. Ako sa uvádza v terapeutických usmerneniach, určili sa prínosy liekov obsahujúcich metylprednizolón podávaných buď samostatne alebo ako doplnujúca liečba pri akútnych alergických stavoch.

Toto preskúmanie sa začalo na základe hlásení závažných alergických reakcií u pacientov alergických na kravské mlieko, liečených týmito liekmi na akútne alergické stavy. Výbor PRAC konštatoval, že laktóza použitá v týchto liekoch sa vyrába v súlade s monografiou Európskeho liekopisu (Ph. Eur.), v ktorej sa nevylučujú stopy mliečnych proteínov.

Vzhľadom na všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom závažných alergických reakcií u pacientov alergických na kravské mlieko, liečených na akútne alergické stavy liekmi obsahujúcimi metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu, ako aj dostupné údaje v systéme Eudragilance a v literatúre, výbor PRAC dospel k názoru, že lieky obsahujúce laktózu hovädzieho pôvodu na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch súvisia s rizikom závažných alergických reakcií u pacientov alergických na kravské mlieko.

Okrem toho, anafylaktické reakcie spôsobené stopami mliečnych proteínov v lieku môžu byť nesprávne interpretované ako nedostatočný terapeutický účinok pri akútnych alergických stavoch. Výbor PRAC konštatoval, že odhady výskytu alergie na kravské mlieko pri dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom perorálnom teste potravinami sú v rozsahu od 0 % do 3 % a výskyt alergie je vyšší u detí ako u dospelých. Výbor PRAC takisto konštatoval, že všetky mliečne proteíny sú potenciálne alergény, že dávka mliečnych proteínov dostatočná na vyvolanie alergických príznakov sa môže výrazne meniť v závislosti od jedinca a že v analýzach liekov obsahujúcich metylprednizolón, ktoré vyvolali alergické reakcie u pacientov alergických na kravské mlieko, sa zistili stopové množstvá. Teda údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, neumožňujú stanoviť bezpečnú prahovú hodnotu IV/IM príjmu pre pacientov alergických na kravské mlieko a riziko závažných alergických reakcií u týchto pacientov sa týka všetkých liekov obsahujúcich laktózu so stupňom čistoty podľa Európskeho liekopisu na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch. Výbor PRAC usúdil, že lieky obsahujúce metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu, sa nesmú používať u pacientov alergických na kravské mlieko. Okrem toho zdravotníckych pracovníkov a pacientov je potrebné informovať o tomto riziku, pričom zdravotnícki pracovníci musia vziať do úvahy alergiu na kravské mlieko v prípade, že u pacientov liečených na akútne alergické stavy sa príznaky zhoršia alebo sa vyskytnú nové alergické príznaky. V súlade s tým je potrebné zmeniť súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa. Keďže toto riziko sa týka len určitých síl liekov obsahujúcich metylprednizolón (t. j. liekov obsahujúcich laktózu hovädzieho pôvodu) a keďže tieto lieky sa používajú najmä v núdzových podmienkach, na vonkajšom obale a vnútornom obale má byť uvedené upozornenie, že liek sa nesmie používať u pacientov alergických na kravské mlieko s cieľom zlepšiť identifikáciu formy (foriem) dotknutých liekov a ďalej minimalizovať toto riziko. Príslušným zdravotníckym pracovníkom je takisto potrebné zaslať list s cieľom informovať o uvedenom riziku a opatreniach odporúčaných na jeho minimalizovanie.

Výbor PRAC takisto usúdil, že v podmienkach, v ktorých sa tieto lieky používajú, naliehavosť situácie alebo ochorenie pacient nemusí vždy umožniť podrobne odobrať lekársku anamnézu, čo môže obmedziť účinnosť bežných opatrení na minimalizovanie rizika. Vzhľadom na závažnosť stavov, pri ktorých sa používajú lieky obsahujúce metylprednizolón, vzhľadom na nevyhnutnosť rýchleho manažmentu, neprítomnosť bezpečnej prahovej hodnoty vystavenia a rizikovej populácie výbor PRAC usúdil, že z týchto liekov obsahujúcich metylprednizolón sa majú vylúčiť stopy mliečnych proteínov s cieľom úplne vyriešiť toto riziko. Výbor PRAC preto odporúča ako podmienku na vydanie povolení na uvedenie na trh, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh v schválenom časovom rámci nahradili súčasné formy formami bez proteínov z kravského mlieka. Je potrebné, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh spolu s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi schválili v čase žiadosti o nové formy spôsoby prechodu na formy lieku, ktoré neobsahujú laktózu.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu, na intravenózne/intramuskulárne (IV/IM) použitie pri akútnych alergických stavoch ostáva priaznivý za podmienky, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh nahradia súčasné formy formami bez proteínov z kravského mlieka a príslušným vnútroštátnym orgánom predložia do konca júna 2019 na posúdenie zodpovedajúcu dokumentáciu, pričom sa medzitým budú implementovať schválené zmeny v informáciách o lieku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich laktózu hovädzieho pôvodu na intravenózne/intramuskulárne (IV/IM) použitie pri akútnych alergických stavoch (pozri prílohu I).

- Výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom závažných alergických reakcií u pacientov alergických na kravské mlieko, liečených na akútne alergické stavy liekmi obsahujúcimi metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu, ako aj dostupné údaje v systéme Eudragilance a v literatúre.
- Výbor PRAC sa domnieva, že v prípade pacientov alergických na kravské mlieko riziko závažných alergických reakcií vrátane anafylaktických reakcií súvisí s IV/IM liečbou akútnych alergických stavov liekmi obsahujúcimi metylprednizolón, ktoré obsahujú laktózu hovädzieho pôvodu.
- Výbor PRAC konštatuje, že údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, neumožňujú určiť bezpečnú prahovú hodnotu pre mliečne proteíny v laktóze hovädzieho pôvodu použitej ako pomocná látka v liekoch obsahujúcich metylprednizolón na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že riziko závažných alergických reakcií sa má minimalizovať uvedením kontraindikácie u pacientov alergických na kravské mlieko a upozornení v informáciách o lieku s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov o tomto riziku.
- Výbor PRAC takisto konštatuje, že vzhľadom na obmedzenia, ktoré sú prirodzené pre núdzové podmienky, v ktorých sa bežne používajú lieky obsahujúce metylprednizolón, tieto bežné opatrenia nemusia riziko úplne odstrániť. Výbor PRAC preto odporúča ako podmienku na vydanie povolení na uvedenie na trh, aby sa súčasné formy v schválenom časovom rámci nahradili formami bez proteínov z kravského mlieka. Medzitým je potrebné minimalizovať uvedené riziko vo forme zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľa.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich laktózu hovädzieho pôvodu na intravenózne/intramuskulárne (IV/IM) použitie pri akútnych alergických stavoch ostáva priaznivý za predpokladu splnenia schválenej podmienky na vydanie povolení na uvedenie na trh, pričom je potrebné vziať do úvahy schválené zmeny v informáciách o lieku.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce laktózu hovädzieho pôvodu na intravenózne/intramuskulárne (IV/IM) použitie pri akútnych alergických stavoch.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich laktózu hovädzieho pôvodu na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch ostáva priaznivý za predpokladu zmien v informáciách o lieku a splnenia uvedenej podmienky.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce laktózu hovädzieho pôvodu na IV/IM použitie pri akútnych alergických stavoch.