

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (v nadaljnjem besedilu „Solu-Medrol“) vsebuje metilprednizolon in pomožno snov laktozo monohidrat, pridobljeno iz kravjega mleka. Poročali so o hudih primerih alergijskih reakcij pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko in so prejeli zdravilo Solu-Medrol za akutna alergijska stanja, vključno s primeri pozitivnega kožnega vbodnega testa za Solu-Medrol, kožnega testa za alergijski odziv, ki ga posreduje imunoglobulin E. Ker se zdravilo Solu-Medrol uporablja za akutno alergijsko stanje, se morebitna anafilaktična reakcija, ki jo lahko povzročijo sledovi mlečnih beljakovin v izdelku, lahko napačno razlaga kot pomanjkanje terapevtskega učinka, kar odloži ustrezno oskrbo bolnika. Poleg tega je bilo izpostavljeno, da so bolniki, ki imajo alergijsko reakcijo, bolj občutljivi za izpostavitve drugemu alergenu.

Glede na navedeno je hrvaški nacionalni pristojni organ HALMED menil, da je treba pregledati tveganje resnih alergijskih reakcij pri bolnikih, alergičnih na kravje mleko, zdravljenih zaradi akutnih alergijskih stanj z intravenskimi/intramuskularnimi (i.v./i.m.) zdravili, ki vsebujejo laktozo govejega izvora kot pomožno snov.

Zato je hrvaški nacionalni pristojni organ 21. novembra 2016 sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES zaradi farmakovigilancijskih podatkov in odbor PRAC zaprosil, naj oceni vpliv navedenih pomislekov glede razmerja med tveganjem in koristmi zdravil za intravensko in intramuskularno uporabo, ki vsebujejo laktozo, pridobljeno iz kravjega mleka, in se uporabljajo za zdravljenje akutne alergije in anafilaktičnega šoka ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Področje tega postopka je omejeno na zdravila za intravensko ali intramuskularno uporabo, ki vsebujejo laktozo, pridobljeno iz kravjega mleka, ki se uporablja pri zdravljenju akutne alergije in anafilaktičnega šoka, v nadaljnjem besedilu akutnih alergijskih stanj. Ugotovljeno je bilo, da so v državah članicah Evropske unije (EU), na Norveškem in Islandiji na začetku postopka bile odobrene le nekatere jakosti zdravil z laktozo govejega izvora za i.v./i.m. uporabo pri akutnih alergijskih stanjih, ki vsebujejo metilprednizolon.

Odbor PRAC je 6. julija 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, pripravljena z laktozo govejega izvora, so odobrena za i.v./i.m. uporabo za različne indikacije v državah članicah EU, vključno v zvezi z akutnimi alergijskimi stanji. Koristi zdravil, ki vsebujejo metilprednizolon, kot samostojno ali kot dodatno zdravljenje pri zdravljenju akutnih alergijskih stanj, so dokazane, kar se odraža v smernicah za zdravljenje.

Ta pregled je bil sprožen zaradi poročil o resnih alergijskih reakcijah pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko in so bili zdravljeni s temi zdravili zaradi akutnih alergijskih stanj. Odbor PRAC je opozoril, da se laktoza, uporabljena v teh izdelkih, proizvaja v skladu z Evropsko farmakopejo (Ph. Eur.), kar ne izključuje sledi mlečnih beljakovin.

Pri obravnavi vseh podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v zvezi s tveganjem resnih alergijskih reakcij pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko in so bili zdravljeni zaradi akutnih alergijskih stanj z zdravili, ki vsebujejo metilprednizolon, formuliran z laktozo govejega izvora, ter podatkov, ki so na voljo v zbirki Eudravigilance in literaturi, je odbor PRAC menil, da so zdravila, ki vsebujejo laktozo govejega izvora za i.v./i.m. uporabo pri akutnih alergijskih stanjih, povezana s tveganjem resnih alergijskih reakcij pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko. Poleg tega se lahko anafilaktične reakcije, ki jih povzročijo sledi mlečnih beljakovin v

izdelku, napačno razumejo kot pomanjkanje terapevtskega učinka pri akutnih alergijskih stanjih. Odbor PRAC je upošteval ocene pogostnosti alergije na kravje mleko od 0 % do 3 % iz dvojno slepe, s placebom kontrolirane provokacije s peroralnim vnosom, pri čemer je pogostnost višja pri otrocih kot pri odraslih. Odbor je upošteval tudi, da so vse mlečne beljakovine potencialni alergeni, da se lahko odmerek mlečnih beljakovin, ki zadošča za sprožitev alergijskih simptomov, zelo razlikuje od osebe do osebe in da so bili pri analizah zdravil, ki vsebujejo metilprednizolon, zaznani sledovi alergenov, ki so povzročili alergične reakcije pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko. Ker trenutno razpoložljivi podatki ne omogočajo določitve varnega praga za i.v./i.m. vnos pri bolnikih, alergičnih na kravje mleko, obstaja tveganje resnih alergijskih reakcij pri teh bolnikih v primeru uporabe zdravil, pripravljenih z laktozo Ph. Eur. za i.v./i.m. uporabo pri akutnih alergijskih stanjih. Odbor je menil, da se zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, pripravljena z laktozo govejega izvora, ne smejo uporabljati pri bolnikih, alergičnih na kravje mleko. Poleg tega morajo biti zdravstveni delavci in bolniki obveščeni o tveganju ter zdravstveni delavci opozorjeni, da upoštevajo alergijo na kravje mleko v primerih, ko se simptomi bolnikov, zdravljenih zaradi akutnih alergijskih stanj, poslabšajo ali se pojavijo novi alergijski simptomi. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila je treba ustrezno spremeniti. Ker to tveganje velja le za nekatere jakosti zdravil, ki vsebujejo metilprednizolon (tj. tiste, ki so pripravljene z laktozo govejega izvora) in ker se ta zdravila večinoma uporabljajo v nujnih primerih, je treba uvesti opozorilo, da se zdravilo ne sme uporabljati pri bolnikih, alergičnih na kravje mleko, na zunanjo in stično ovojnino zaradi izboljšanja prepoznavnosti zadevnih oblik zdravila in dodatnega zmanjšanja tveganja. Treba je tudi poslati dopis zadevnim zdravstvenim delavcem in jih obvestiti o omenjenem tveganju in priporočenih ukrepih za zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC je nadalje presodil, da v okoliščinah, v katerih se ta zdravila uporabljajo, nujnost ali stanje bolnika ne bosta vedno omogočala, da se bolnikova zdravstvena anamneza podrobno pregleda, kar lahko zmanjša učinkovitost rutinskih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ob upoštevanju resnosti stanj, pri katerih se uporabljajo zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, nujnosti hitre obravnave ter nepoznavanja varnega praga izpostavljenosti in ogrožene populacije, je odbor menil, da je treba sledi mlečnih beljakovin umakniti iz zdravil, ki vsebujejo metilprednizolon, da bi v celoti odpravili to tveganje. V ta namen je odbor kot pogoj za dovoljenja za promet priporočil, da imetniki dovoljenj za promet z zdravili v dogovorjenem časovnem okviru nadomestijo sedanje formulacije s formulacijami brez beljakovin iz kravjega mleka. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili se morajo o načinu prehoda na formulacije brez laktoze dogovoriti s pristojnimi nacionalnimi organi pri vlogi za nove formulacije.

Odbor je sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, pripravljena z laktozo govejega izvora, za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih, ugodno, če imetniki dovoljenj za promet z zdravili zamenjajo sedanje formulacije s formulacijami brez beljakovin iz kravjega mleka in do konca junija 2019 v oceno nacionalnim pristojnim organom predložijo ustrezno dokumentacijo ter v vmesnem času uvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek iz člena 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz farmakovigilancijskih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo laktozo govejega izvora, za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih (glejte Prilogo I);
- odbor je pregledal vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet v zvezi s tveganjem resnih alergijskih reakcij pri bolnikih, ki so alergični na kravje mleko in so zdravljeni zaradi akutnih alergijskih stanj z zdravili, ki vsebujejo metilprednizolon in so

pripravljeni z laktozo govejega izvora, ter podatke, ki so na voljo v zbirki Eudragilance in literaturi;

- odbor meni, da je pri bolnikih, alergičnih na kravje mleko, tveganje resnih alergijskih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, povezano z i.v./i.m. zdravljenjem akutnih alergijskih stanj z zdravili, ki vsebujejo metilprednizolon, pripravljenih z laktozo govejega izvora;
- odbor ugotavlja, da trenutno razpoložljivi podatki ne omogočajo določitve varnega praga mlečnih beljakovin v laktozi govejega izvora, ki se uporablja kot pomožna snov v zdravilih, ki vsebujejo metilprednizolon in se uporabljajo za i.v./i.m. zdravljenje pri akutnih alergijskih stanjih;
- odbor meni, da je treba tveganje resnih alergijskih reakcij zmanjšati z vključitvijo kontraindikacije glede bolnikov, ki so alergični na kravje mleko, in opozoril, da se o tem tveganju obvesti zdravstvene delavce in bolnike;
- odbor prav tako ugotavlja, da zaradi omejitev, ki so značilne za nujna stanja, v katerih se običajno uporabljajo zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, ti rutinski ukrepi ne morejo popolnoma odpraviti tveganja. V zvezi s tem odbor kot pogoj za dovoljenja za promet priporoča, da se trenutne formulacije zamenjajo s formulacijami brez beljakovin iz kravjega mleka v dogovorjenem časovnem okviru. V prehodnem obdobju se izvaja zgornji pristop zmanjšanja tveganja v obliki sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo.

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo laktozo govejega izvora za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih, ostane ugodno, če se izpolni dogovorjeni pogoj za dovoljenje za promet in se uvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo laktozo govejega izvora, za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CMDh strinjal s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganjem in koristmi zdravil, ki vsebujejo laktozo govejega izvora, za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih, še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in pogoj, opisan zgoraj.

Zato odbor CMDh priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo laktozo govejega izvora, za intravensko/intramuskularno (i.v./i.m.) uporabo pri akutnih alergijskih stanjih.