

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Solu-Medrol 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, (nedan "Solu-Medrol") innehåller metylprednisolon och, som hjälpämne, laktosmonohydrat härstammande från bovin mjölk. Allvarliga fall av allergiska reaktioner har rapporterats hos patienter med allergi mot komjölk som fick Solu-Medrol för akuta allergiska tillstånd, inräknat rapporterade fall av positivt pricktest för Solu-Medrol, ett hudtest för immunoglobulin E-medierad allergisk reaktion. Eftersom Solu-Medrol administreras för ett akut allergiskt tillstånd kan alla anafylaktiska reaktioner som möjligen orsakas av spår av mjölkproteiner i läkemedlet misstolkas som bristande terapeutisk effekt, vilket försenar insättningen av adekvat patientvård. Dessutom noterades det att patienter som genomgår en allergisk reaktion kan vara känsligare för exponeringen för en andra allergen.

Den kroatiska nationella behöriga myndigheten HALMED fann därför att risken för allvarliga allergiska reaktioner bör granskas hos patienter med allergi mot komjölk som behandlas för akuta allergiska tillstånd med intravenösa/intramuskulära (i.v./i.m.) läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung som hjälpämne.

Den 21 november 2016 inledde därför den kroatiska nationella behöriga myndigheten ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att bedöma hur ovannämnda farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för alla läkemedel för intravenös eller intramuskulär administrering som innehåller laktos härstammande från bovin mjölk och som används vid behandling av akut allergi och anafylaktisk chock, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Detta förfarande gäller endast för läkemedel för intravenös eller intramuskulär administrering som innehåller laktos härstammande från bovin mjölk, vilka används vid behandling av akut allergi och anafylaktisk chock, nedan kallat akuta allergiska tillstånd. Det noterades att läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung som godkänts för i.v./i.m. användning vid akuta allergiska tillstånd, och som därför berörs av detta hänskjutningsförfarande, var i förfarandets inledning, i medlemsstaterna i Europeiska unionen (EU), Norge och Island, begränsade till särskilda styrkor av metylprednisolon-innehållande läkemedel.

PRAC antog en rekommendation den 6 juli 2017, som sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107 k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung är godkända för i.v./i.m. användning vid en mängd olika indikationer bland EU:s medlemsstater, däribland vid akuta allergiska tillstånd. Nyttan med metylprednisolon-innehållande läkemedel, antingen ensamma eller som tilläggsbehandling, vid behandlingen av akuta allergiska tillstånd har fastställts i enlighet med behandlingsriktlinjer.

Denna granskning inleddes efter rapporter om allvarliga allergiska reaktioner hos patienter med allergi mot komjölk som behandlas med dessa läkemedel för akuta allergiska tillstånd. PRAC fann att laktosen som används i dessa läkemedel produceras i enlighet med den europeiska farmakopéns monografi, som inte utesluter spår av mjölkproteiner.

Efter att ha beaktat alla data som lämnades in av innehavarna av godkännandet för försäljning vad gäller risken för allvarliga allergiska reaktioner hos patienter med allergi mot komjölk som behandlas för akuta allergiska tillstånd med metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung, liksom tillgängliga data i Eudravigilance och litteraturen, fann PRAC att läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för i.v./i.m. användning vid akuta allergiska

tillstånd är förknippade med en risk för allvarliga allergiska reaktioner hos patienter med allergi mot komjölk. Vidare kan anafylaktiska reaktioner som orsakas av spår av mjölkproteiner i läkemedlet misstolkas som bristande terapeutisk effekt vid akuta allergiska tillstånd. PRAC fann att uppskattningar av prevalensen av allergi mot komjölk vid dubbelblind placebokontrollerad oral livsmedelsexponering varierar mellan 0 procent och 3 procent och är högre hos barn än hos vuxna. PRAC fann vidare att alla mjölkproteiner är potentiella allergener, att den dos mjölkproteiner som räcker för att inducera allergiska symtom kan variera stort mellan olika individer och att spår mängder har upptäckts i analyser av metylprednisolon-innehållande läkemedel som utlöste allergiska reaktioner hos patienter med allergi mot komjölk. Med de för närvarande tillgängliga uppgifterna kan därför ingen säker i.v./i.m. tröskel för intag fastställas hos patienter med allergi mot komjölk, och risken för allvarliga allergiska reaktioner hos dessa patienter gäller alla läkemedel som beretts med den europeiska farmakopéns grad av laktos för i.v./i.m. användning vid akuta allergiska tillstånd. PRAC fann att metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung inte får ges till patienter med allergi mot komjölk. Dessutom bör hälso- och sjukvårdspersonal och patienter informeras om risken och hälso- och sjukvårdspersonalen varnas att överväga allergi mot komjölk om symtomen hos patienter som behandlas för akuta allergiska tillstånd förvärras eller nya allergiska symtom uppträder. Produktresumén och bipacksedeln ska ändras i enlighet med detta. Eftersom denna risk endast gäller särskilda styrkor av de metylprednisolon-innehållande läkemedlen (dvs. de som beretts med laktos av bovint ursprung) och eftersom dessa läkemedel främst används i akutmiljö, bör en varning om att läkemedlet inte får ges till patienter med allergi mot komjölk dessutom införas på den yttre förpackningen och inre förpackningen för att förbättra identifieringen av den eller de berörda produktpresentationerna och ytterligare minimera risken. Ett brev ska även spridas till relevant hälso- och sjukvårdspersonal för att informera dessa om den ovannämnda risken och de åtgärder som rekommenderas för att minimera den.

PRAC fann vidare att akutbehandling eller patienternas tillstånd i de sammanhang som dessa läkemedel används vid inte alltid gör det möjligt att detaljgranska patienternas anamnes, med en potentiellt minskad effektivitet av rutinmässiga åtgärder för riskminimering. Efter att ha beaktat tillståndens svårighetsgrad vid användningen av metylprednisolon-innehållande läkemedel, nödvändigheten av en snabb hantering, frånvaron av en säker tröskel för exponering och populationen i riskzonen, fann PRAC att spåren av mjölkproteiner bör uteslutas från dessa metylprednisolon-innehållande läkemedel för att fullständigt hantera denna risk. PRAC rekommenderar därför som ett villkor för godkännandena för försäljning att innehavarna av godkännandena för försäljning ersätter de nuvarande beredningarna med beredningar som är fria från komjölksproteiner, inom en avtalad tidsram. Innehavarna av godkännande för försäljning bör med sina nationella behöriga myndigheter avtala formerna för övergång till laktosfria beredningar vid tiden för ansökan om de nya beredningarna.

PRAC fann att nytta-riskförhållandet för metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung för intravenös/intramuskulär (i.v./i.m.) användning vid akuta allergiska tillstånd är fortsatt gynnsamt, förutsatt att innehavarna av godkännande för försäljning ersätter de nuvarande beredningarna med beredningar som är fria från komjölksproteiner och inlämnar den motsvarande dokumentationen till de relevanta behöriga nationella myndigheterna till slutet av juni 2019 för bedömning och förutsatt att de avtalade ändringarna i produktinformationen under tiden genomförs.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har övervägt förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för intravenös/intramuskulär (i.v./i.m.) användning vid akuta allergiska tillstånd (se bilaga I).
- PRAC har granskat de samlade uppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller risken för allvarliga allergiska reaktioner hos patienter med allergi mot komjölk som behandlas för akuta allergiska tillstånd med metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung, liksom tillgängliga data i Eudravigilance och litteraturen.
- Hos patienter med allergi mot komjölk anser PRAC att en risk för allvarliga allergiska reaktioner, däribland anafylaktiska reaktioner, är förknippade med i.v./i.m. behandling av akuta allergiska tillstånd med metylprednisolon-innehållande läkemedel beredda med laktos av bovint ursprung.
- PRAC noterar att det utifrån de för tillfället tillgängliga uppgifterna inte är möjligt att fastställa en säker tröskel för mjölkproteiner i laktos av bovint ursprung som används som hjälpämne i metylprednisolon-innehållande läkemedel för i.v./i.m. användning vid akuta allergiska tillstånd.
- PRAC finner att risken för allvarliga allergiska reaktioner bör minimeras genom att produktinformationen förses med en kontraindikation för patienter med allergi mot komjölk samt varningar för att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om denna risk.
- PRAC noterar även att dessa rutinåtgärder kanske inte fullständigt eliminerar risken, till följd av begränsningarna i den akutmiljö i vilken metylprednisolon-innehållande läkemedel vanligtvis används. I detta hänseende rekommenderar PRAC som ett villkor för godkännandena för försäljning att de nuvarande beredningarna ersätts med beredningar som är fria från komjölksproteiner, inom den avtalade tidsramen. Under tiden ska ovanstående riskminimering i form av ändringar av produktresumén, märkningen och bipacksedeln genomföras.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för intravenös/intramuskulär (i.v./i.m.) användning vid akuta allergiska tillstånd är fortsatt gynnsamt, med beaktande av det överenskomna villkoret för godkännandena för försäljning och de överenskomna ändringarna i produktinformationen.

Följaktligen rekommenderar kommittén ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för intravenös/intramuskulär (i.v./i.m.) användning vid akuta allergiska tillstånd.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för i.v./i.m. användning vid akuta allergiska tillstånd är fortsatt gynnsamt med beaktande av ovan beskrivna ändringar i produktinformationen och ovan beskrivet villkor.

Följaktligen rekommenderar CMD(h) ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller laktos av bovint ursprung för i.v./i.m.) användning vid akuta allergiska tillstånd.