

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Solu-Medro 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, (herefter benævnt "Solu-Medrol") indeholder methylprednisolon og, som et hjælpestof, laktosemonohydrat fra komælk. Der er blevet rapporteret om alvorlige tilfælde af allergiske reaktioner hos patienter, der er allergisk over for komælksbaseret Solu-Medrol til anvendelse ved akutte allergiske reaktioner, herunder tilfælde af en positiv priktest for Solu-Medrol, en hudtest for immunoglobulin E-baseret allergisk reaktion. Idet Solu-Medrol anvendes ved en akut allergisk reaktion, kan en anafylaktisk reaktion muligvis forårsaget af spor af mælkeproteiner i lægemidlet misfortolkes som manglende terapeutisk virkning, hvilket forsinker tilstrækkelig patientbehandling. Derudover blev det bemærket, at patienter, der oplever en allergisk reaktion, kan være mere sensitive over for eksponering for et andet allergen.

I lyset af ovennævnte overvejede den kroatiske kompetente nationale myndighed (NCA) HALMED, at risikoen for alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, der er allergiske overfor komælk, som behandles for akutte allergiske symptomer med intravenøse/intramuskulære (IV/IM) lægemidler, der som hjælpestof indeholder laktose fra kvæg, skulle vurderes.

Den 21. november 2016 indledte den kroatiske konkurrencemyndighed derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af en evaluering af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for alle lægemidler til intravenøs eller intramuskulær anvendelse, som indeholder laktose fra komælk, og som anvendes i behandlingen af akut allergi og anafylaktisk chok, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Omfanget af denne procedure er begrænset til lægemidler til intravenøs eller intramuskulær anvendelse, som indeholder laktose fra komælk og som anvendes i behandlingen af akut allergi og anafylaktisk chok, idet følgende kaldet akutte allergiske reaktioner. Det blev bemærket, at lægemidler formuleret med laktose fra kvæg, som er godkendt til IV/IM-anvendelse ved akutte allergiske reaktioner, og som derfor er berørt af denne procedure, i EU-medlemsstaterne Norge og Island ved procedurens start var begrænset til visse styrker af lægemidler indeholdende methylprednisolon.

PRAC vedtog den 6. juli 2017 en anbefaling, der efterfølgende blev vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktose fra kvæg er godkendt til IV/IM-anvendelse i en lang række forskellige indikationer på tværs af EU's medlemsstater, herunder i tilfælde af akutte allergiske reaktioner. Fordelene ved lægemidler, der indeholder methylprednisolon, enten alene eller som hjælpebehandling i behandlingen af akutte allergiske reaktioner, er fastlagt som vist i retningslinjerne for behandling.

Denne vurdering blev iværksat på baggrund af indberetninger om alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, der er allergiske over for komælk, og som blev behandlet med disse lægemidler for akutte allergiske reaktioner. PRAC bemærkede, at den laktose, der anvendes i disse lægemidler, produceres i overensstemmelse med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, som ikke indeholder spor af mælkeproteiner.

Når man sammenligner alle de data, der er indgivet af indehaverne af markedsføringstilladelse, i forhold til risikoen for alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, der er allergiske over for komælk, og som blev behandlet for akutte allergiske reaktioner med lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktose fra kvæg, samt oplysninger i Eudravigilance-databasen

og i litteraturen, var PRAC af den opfattelse, at lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg til IV/IM-anvendelse ved akutte allergiske reaktioner, er forbundet med en risiko for alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, der er allergiske over for komælk. Derudover kan anafylaktiske reaktioner forårsaget af mælkeproteiner i lægemidlet fejlfortolkes som mangel på terapeutisk virkning ved akutte allergiske reaktioner. PRAC bemærkede, at skønsmæssige vurderinger af prævalensen af komælksallergi ved dobbeltblindet placebokontrolleret fødevareprovokation varierer mellem 0 % og 3 % og er højere hos børn end hos voksne. PRAC bemærkede endvidere, at alle mælkeproteiner er potentielle allergener, at den tilstrækkelige dosis af mælkeproteiner til at inducere allergiske symptomer kan variere fra person til person, og at der blev påvist spormængder i analyser af lægemidler indeholdende methylprednisolon, der udløste allergiske reaktioner hos patienter, der var allergiske over for komælk. Således er det ikke muligt på baggrund af de foreliggende data at fastlægge en sikker IV/IM-grænse for indtag hos patienter, der er allergiske over for komælk, og risikoen for alvorlige allergiske reaktioner hos disse patienter gælder for alle lægemidler, der er formuleret i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé for laktose til IV/IM-anvendelse ved akutte allergiske reaktioner. PRAC gav udtryk for, at lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktose fra kvæg ikke må anvendes hos patienter, der er allergiske over for komælk. Derudover bør sundhedspersonale og patienter informeres om risikoen, og sundhedspersonalet advares om at tage allergi over for komælk i betragtning i tilfælde af forværende symptomer hos patienter, der behandles for akutte allergiske reaktioner, eller i tilfælde af nye allergiske symptomer. Produktresuméet og indlægssedlen bør ændres i overensstemmelse dermed. Idet denne risiko alene gælder for visse styrker af lægemidler indeholdende methylprednisolon (dvs. dem, der er formuleret med laktose fra kvæg), og idet disse lægemidler hovedsageligt anvendes i katastrofesituationer, bør der også indsættes en advarsel om, at lægemidlet ikke må anvendes til patienter, der er allergiske over for komælk, på den ydre emballage og den indre enhed, for at forbedre identifikationen af lægemidlets fremtoning(er) og minimere risikoen yderligere. Der bør også formidles et brev til det relevante sundhedspersonale for at orientere om ovennævnte risiko og de anbefalede foranstaltninger til at minimere denne.

PRAC vurderede endvidere, at i de situationer, hvor disse lægemidler anvendes, giver sagens hastende karakter eller patienternes tilstand ikke altid mulighed for at gennemgå patienternes sygdomshistorie i detaljer, hvilket således potentielt begrænser effekten af rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger. Under hensyntagen til omfanget og alvorligheden af de tilstande, hvor der anvendes lægemidler indeholdende methylprednisolon, samt nødvendigheden af hurtig administration, manglen på en sikker grænse for eksponering samt risikoen for befolkningen, har PRAC vurderet, at sporene af mælkeproteiner skal udtages fra disse lægemidler, der indeholder methylprednisolon, med henblik på helt at imødegå denne risiko. Med henblik herpå anbefaler PRAC som en betingelse for markedsføringstilladelse, at indehaverne af markedsføringstilladelse skal erstatte de gældende formuleringer med formuleringer uden komælksproteiner inden for en nærmere fastsat tidsfrist. Indehaverne af markedsføringstilladelse bør aftale behandlingsformen i overgangen til de laktosefrie formuleringer med deres kompetente nationale myndigheder på tidspunktet for anvendelsen af de nye formuleringer.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktose fra komælk til intravenøs/intramuskulær (IV/IM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner fortsat er positivt, under forudsætning af at indehaverne af markedsføringstilladelse erstatter de nuværende formuleringer med formuleringer uden komælksproteiner og indsender den tilhørende dokumentation til de relevante kompetente nationale myndigheder inden udgangen af juni 2019, og forudsat at de aftalte ændringer af produktinformationerne implementeres i mellemtiden.

### **Begrundelse for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC vurderede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som stammer fra lægemiddelovervågningsaktiviteter for lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg, til intravenøs/intramuskulær (IV/UM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner (se bilag 1).
- PRAC vurderede helheden af de leverede data fra indehaverne af markedsføringstilladelseerne i forhold til risikoen for alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, der er allergiske over for komælk, som blev behandlet for akutte allergiske symptomer med lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktosefra kvæg samt oplysninger i Eudravigilance-databasen og i litteraturen.
- PRAC vurderer, at der hos patienter, der er allergiske over for komælk, er knyttet en risiko for alvorlige allergiske symptomer, herunder anafylaktiske reaktioner, til brugen af IV/IM-behandling af akutte allergiske symptomer med lægemidler indeholdende methylprednisolon formuleret med laktose fra kvæg.
- PRAC bemærker, at de data, der p.t. er til rådighed, ikke giver mulighed for at fastlægge en sikker grænse for mælkeproteiner i laktose fra kvæg, der anvendes som hjælpestof i lægemidler indeholdende methylprednisolon til IV/IM-anvendelse ved akutte allergiske symptomer.
- PRAC konkluderer, at risikoen for alvorlige allergiske reaktioner bør minimeres ved at inkludere oplysninger om en kontraindikation i produktinformationen hos patienter, der er allergiske overfor komælk, og advarsler om at orientere sundhedspersonale og patienter om denne risiko.
- PRAC bemærker endvidere, at disse rutinemæssige foranstaltninger ikke kan eliminere risikoen helt på grund af begrænsningerne i forbindelse med de katastrofesituationer, hvor lægemidler indeholdende methylprednisolon ofte anvendes. I den forbindelse anbefaler PRAC som en betingelse for markedsføringstilladelseerne, at de gældende formuleringer erstattes af formuleringer uden komælksproteiner inden for den fastsatte tidsfrist. I mellemtiden skal ovenfor nævnte risikominimering i form af ændringer af produktresuméet, mærkning og indlægsseddel implementeres.

I lyset af ovennævnte vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg, til intravenøs/intramuskulær (IV/IM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner, fortsat er positivt med forbehold for de aftalte betingelser i markedsføringstilladelseerne, og under hensyn til de aftalte ændringer af produktinformationen.

Som konsekvens heraf anbefaler udvalget, at der sker ændring af betingelserne for markedsføringstilladelseerne til lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg, til intravenøs/intramuskulær (IV/IM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner.

### **CMDh's standpunkt**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

### **Overordnet konklusion**

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg, til intravenøs/intramuskulær (IV/IM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner, fortsat er positivt, under forudsætning af at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen og i henhold til ovennævnte betingelser.

Derfor anbefaler CMDh, at der sker ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse til lægemidler, der indeholder laktose fra kvæg, til (IV/IM) anvendelse ved akutte allergiske reaktioner.