

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Solu-Medrol 40 mg (στο εξής «Solu-Medrol») περιέχει μεθυλπρεδνιζολόνη και, ως έκδοχο, μονοένυδρη λακτόζη που προέρχεται από γάλα βοοειδών. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα στους οποίους χορηγήθηκε Solu-Medrol για οξείες αλλεργικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών όπου αναφέρθηκε θετική αντίδραση σε δοκιμασία νυγμού για το Solu-Medrol, η οποία είναι δερματική δοκιμασία για αλλεργική αντίδραση μέσω ανοσοσφαιρίνης E. Επειδή το Solu-Medrol χορηγείται για οξείες αλλεργικές παθήσεις, οποιαδήποτε αναφυλακτική αντίδραση που πιθανόν προκαλείται από ίχνη πρωτεϊνών γάλακτος στο προϊόν μπορεί να ερμηνευθεί εσφαλμένα ως έλλειψη θεραπευτικής δράσης, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η επαρκής περίθαλψη του ασθενούς. Επιπλέον, σημειώθηκε ότι οι ασθενείς που έχουν παρουσιάσει κάποια αλλεργική αντίδραση μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στην έκθεση σε δεύτερο αλλεργιογόνο.

Ως εκ τούτου, η HALMED, αρμόδια εθνική αρχή της Κροατίας, έκρινε ότι θα πρέπει να εξεταστεί ο κίνδυνος σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία για οξείες αλλεργικές παθήσεις με ενδοφλέβια/ενδομυϊκά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή ως έκδοχο.

Ως εκ τούτου, στις 21 Νοεμβρίου 2016, η αρμόδια αρχή της Κροατίας κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου όλων των φαρμακευτικών προϊόντων για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χορήγηση που περιέχουν λακτόζη από γάλα βοοειδών και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία οξείας αλλεργίας και αναφυλακτικού σοκ, και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Το πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας περιορίζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση τα οποία περιέχουν λακτόζη από γάλα βοοειδών και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία οξείας αλλεργίας και αναφυλακτικού σοκ, στο εξής αποκαλούμενες οξείες αλλεργικές παθήσεις. Σημειώθηκε ότι στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τη Νορβηγία και την Ισλανδία, στην αρχή της διαδικασίας, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από γάλα βοοειδών και έχουν άδεια κυκλοφορίας για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις και, ως εκ τούτου, αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας, περιορίζονταν σε ορισμένες περιεκτικότητες προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη.

Η PRAC ενέκρινε τη σύσταση στις 6 Ιουλίου 2017, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Τα προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από γάλα βοοειδών έχουν άδεια κυκλοφορίας για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση για διάφορες ενδείξεις στα κράτη μέλη της ΕΕ, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης για οξείες αλλεργικές παθήσεις. Τα οφέλη των προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη, είτε μόνα τους είτε ως συμπληρωματική αγωγή για τη θεραπεία οξείων αλλεργικών παθήσεων, έχουν αποδειχθεί όπως αποτυπώνονται στις γενικές θεραπευτικές κατευθύνσεις.

Η παρούσα έκθεση ξεκίνησε μετά από αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αυτά τα προϊόντα για οξείες αλλεργικές παθήσεις. Η PRAC επεσήμανε ότι η λακτόζη που χρησιμοποιείται σε αυτά τα προϊόντα παράγεται σύμφωνα με τη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, η οποία δεν αποκλείει τα ίχνη πρωτεϊνών γάλακτος.

Μετά την εξέταση όλων των δεδομένων που έχουν υποβληθεί από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, σε σχέση με τον κίνδυνο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία για οξείες αλλεργικές παθήσεις με προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από γάλα βοοειδών, καθώς και των δεδομένων που είναι διαθέσιμα στο σύστημα Eudragigilance και στη βιβλιογραφία, η PRAC έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε αλλεργικές παθήσεις, σχετίζονται με κίνδυνο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα. Επιπλέον, οι αναφυλακτικές αντιδράσεις που προκαλούνται από ίχνη πρωτεϊνών γάλακτος στο προϊόν μπορεί να ερμηνευθούν εσφαλμένα ως έλλειψη θεραπευτικής δράσης σε οξείες αλλεργικές παθήσεις. Η PRAC σημείωσε ότι οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της αλλεργίας στο αγελαδινό γάλα σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές διατροφικών αλλεργιών με εικονικό φάρμακο ποικίλουν από 0% έως 3% και είναι υψηλότερες στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Επίσης, η PRAC σημείωσε ότι όλες οι πρωτεΐνες γάλακτος είναι πιθανά αλλεργιογόνα, ότι η δόση των πρωτεϊνών γάλακτος που είναι επαρκής για να προκαλέσει αλλεργικά συμπτώματα μπορεί να διαφέρει σημαντικά σε κάθε άτομο, και ότι ανιχνεύθηκαν ιχνοποσότητες στις αναλύσεις προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και προκάλεσαν αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα. Επομένως, τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν τον καθορισμό ενός ασφαλούς ορίου ενδοφλέβιας/ενδομυϊκής πρόσληψης σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, και ο κίνδυνος σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε αυτούς τους ασθενείς ισχύει για όλα τα προϊόντα που περιέχουν λακτόζη κατηγορίας ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις. Η PRAC έκρινε ότι τα προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από γάλα βοοειδών δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα. Επιπλέον, οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο, ενώ οι ιατροί θα πρέπει να προειδοποιούνται για πιθανή αλλεργία στο αγελαδινό γάλα σε περίπτωση που επιδεινώνονται τα συμπτώματα των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για οξείες αλλεργικές αντιδράσεις ή εμφανίζονται νέα αλλεργικά συμπτώματα. Θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι οδηγίες χρήσης. Καθώς αυτός ο κίνδυνος ισχύει μόνο για ορισμένες περιεκτικότητες προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη (δηλ. σε όσα περιέχουν λακτόζη από γάλα βοοειδών), και επειδή αυτά τα προϊόντα χρησιμοποιούνται κυρίως σε επείγοντα περιστατικά, στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη θα πρέπει να αναγράφεται προειδοποίηση ότι το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, ώστε να βελτιωθεί η αναγνώριση της παρουσίας των υπό εξέταση προϊόντων και να ελαχιστοποιηθεί ο πιθανός κίνδυνος. Θα πρέπει επίσης να διαβιβαστεί επιστολή στους σχετικούς κατόχους άδειας κυκλοφορίας, για την ενημέρωσή τους σχετικά με τον παραπάνω κίνδυνο και τα συνιστώμενα μέτρα για την ελαχιστοποίησή του.

Η PRAC έκρινε, επίσης, ότι στις συνθήκες χορήγησης αυτών των προϊόντων, λόγω της επείγουσας ανάγκης ή της κατάστασης του ασθενούς, μπορεί να μην εξετάζεται αναλυτικά το ιστορικό του ασθενούς, με αποτέλεσμα να περιορίζεται πιθανώς η αποτελεσματικότητα των τυπικών μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των συνθηκών στις οποίες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη, την ανάγκη γρήγορων χειρισμών, την απουσία ασφαλούς ορίου έκθεσης και τον πληθυσμό που απειλείται, η PRAC έκρινε ότι τα ίχνη πρωτεϊνών γάλακτος θα πρέπει να αποκλείονται από αυτά τα προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη προκειμένου να αντιμετωπιστεί πλήρως αυτός ο κίνδυνος. Για τον σκοπό αυτό, η PRAC συστήνει στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, ως προϋπόθεση χορήγησης της άδειας, την αντικατάσταση των σημερινών σκευασμάτων με σκευάσματα που δεν περιέχουν πρωτεΐνες αγελαδινού γάλακτος, εντός συμφωνημένου χρονικού περιθωρίου. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να συμφωνήσουν για τους όρους της μετάβασης στα σκευάσματα χωρίς λακτόζη με τις αρμόδιες εθνικές αρχές κατά τον χρόνο της αίτησης για τα νέα σκευάσματα.

Η PRAC συμπέρανε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές

παθήσεις παραμένει θετική, εφόσον οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας αντικαταστήσουν τα σημερινά σκευάσματα με σκευάσματα χωρίς πρωτεΐνες αγελαδινού γάλακτος και υποβάλουν για αξιολόγηση τη σχετική τεκμηρίωση στις σχετικές αρμόδιες εθνικές αρχές έως τα τέλη του Ιουνίου του 2019, και εφόσον στο ενδιάμεσο διάστημα υλοποιηθούν οι αλλαγές που έχουν συμφωνηθεί για τις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK δυνάμει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, σε σχέση με τον κίνδυνο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξείες αλλεργικές παθήσεις με προϊόντα που περιείχαν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από βοοειδή, καθώς και τα δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα στο σύστημα EudraVigilance και στη βιβλιογραφία.
- Η PRAC κρίνει ότι, σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, υπάρχει κίνδυνος σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, ο οποίος σχετίζεται με την ενδοφλέβια/ενδομυϊκή θεραπεία οξείων αλλεργικών παθήσεων με προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και λακτόζη από βοοειδή.
- Η PRAC επισημαίνει ότι τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν τον καθορισμό ενός ασφαλούς ορίου για τις πρωτεΐνες γάλακτος στη λακτόζη από βοοειδή που χρησιμοποιείται ως έκδοχο σε προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις.
- Η PRAC συμπεραίνει ότι ο κίνδυνος σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί με την αναγραφή αντενδείξεων στις πληροφορίες του προϊόντος, για ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα και προειδοποιήσεις για την ενημέρωση των ιατρών και των ασθενών για αυτόν τον κίνδυνο.
- Η PRAC επισημαίνει, επίσης, ότι λόγω των περιορισμών που ενυπάρχουν στα επείγοντα περιστατικά όπου χρησιμοποιούνται κυρίως τα προϊόντα με μεθυλπρεδνιζολόνη, αυτά τα συνήθη μέτρα μπορεί να μην εξαλείφουν πλήρως τον κίνδυνο. Για τον σκοπό αυτό, η PRAC συστήνει, ως προϋπόθεση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, την αντικατάσταση των σημερινών σκευασμάτων με σκευάσματα που δεν περιέχουν πρωτεΐνες αγελαδινού γάλακτος, εντός του συμφωνημένου χρονικού περιθωρίου. Στο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, θα υλοποιηθούν οι παραπάνω συστάσεις ελαχιστοποίησης του κινδύνου, μέσω αλλαγών στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στη σήμανση και στις οδηγίες χρήσης της συσκευασίας.

Με βάση τα παραπάνω, η Επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη της συμφωνημένης προϋπόθεσης για τις άδειες κυκλοφορίας, και λαμβάνοντας υπόψη τις τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί για τις πληροφορίες προϊόντος.

Ως εκ τούτου, η Επιτροπή συστήνει την αλλαγή των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Κατά συνέπεια, η CMDh κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και της προϋπόθεσης που περιγράφεται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CMDh συστήνει την αλλαγή των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λακτόζη από βοοειδή για ενδοφλέβια/ενδομυϊκή χρήση σε οξείες αλλεργικές παθήσεις.