

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Solu-Medrol 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz (a továbbiakban „Solu-Medrol”) készítmény metilprednizolont és segédanyagként tehéntejből kivont laktóz-monohidráttal tartalmaz. Súlyos allergiás reakciókról számoltak be az akut allergiás állapotok miatt Solu-Medrollal kezelt, tehéntej-érzékeny betegeknél, beleértve a Solu-Medrolra pozitív bőr prick teszt (E típusú immunglobulin által közvetített allergiás válaszokat vizsgáló bőrteszt) eredményt mutató eseteket. Mivel a Solu-Medrolt akut allergiás állapot esetén alkalmazzák, bármely, a készítményben nyomokban található tejfehérje által potenciálisan okozott anafilaxiás reakciót tévesen a terápiás hatás hiányának tulajdoníthatnak, ezáltal késleltetve a megfelelő betegellátást. Ezenfelül megjegyezték, hogy az allergiás reakciót mutató betegek érzékenyebbek lehetnek egy második allergén expozíciójára.

A fentiek fényében a horvát nemzeti illetékes hatóság, a HALMED úgy ítélte meg, hogy az akut allergiás állapot miatt segédanyagként szarvasmarhából származó laktózt tartalmazó, intravénás/intramuskuláris (iv./im.) gyógyszerekkel kezelt, tehéntej-allergiás betegeknél jelentkező, súlyos allergiás reakciók kockázatát felül kell vizsgálni.

Ezért 2016. november 21-én a horvát nemzeti illetékes hatóság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti agályok hatását az akut allergia és az anafilaxiás sokk kezelésében a szarvasmarha tejből kivont laktózt tartalmazó, intravénásan vagy intramuskulárisan alkalmazandó, valamennyi gyógyszer előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A jelen eljárás hatálya az akut allergia és az anafilaxiás sokk (a továbbiakban akut allergiás állapotok) kezelésében alkalmazott, szarvasmarha tejből kivont laktózt tartalmazó, intravénásan vagy intramuskulárisan alkalmazandó gyógyszerekre korlátozódik. Megjegyezték, hogy az európai uniós tagállamokban, Norvégiában és Izlandon az eljárás kezdetekor a szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó és az akut allergiás állapotok esetén iv./im. alkalmazásra engedélyezett, ezáltal a jelen eljárásban érintett gyógyszerek a metilprednizolon tartalmú készítmények bizonyos hatáserekségeire korlátozódnak.

2017. július 6-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A szarvasmarha eredetű laktózzal készült, metilprednizolon tartalmú készítményeket számos különböző javallatban engedélyezték iv./im. alkalmazásra az EU tagállamokban, beleértve az akut allergiás állapotokat. A metilprednizolon tartalmú készítmények előnyeit – önmagukban vagy kiegészítő terápiaként – igazolták az akut allergiás állapotok kezelésében, ahogy az a terápiás irányelvekben is szerepel.

Ezt a felülvizsgálatot az akut allergiás állapotok miatt ilyen készítményekkel kezelt, tehéntej-érzékeny betegeknél jelentkező, súlyos allergiás reakciókról szóló beszámolók alapján kezdeményezték. A PRAC megjegyezte, hogy az ezen készítményekben felhasznált laktózt az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) monográfia értelmében állították elő, ami nem zárja ki a tejfehérjék nyomokban való jelenlétét.

Az akut allergiás állapotok miatt szarvasmarha eredetű laktózzal készült, metilprednizolon tartalmú készítményekkel kezelt, tehéntej-érzékeny betegeknél jelentkező, súlyos allergiás reakciók kockázatával kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott, valamennyi adat, valamint az EudraVigilance rendszerben és a szakirodalomban rendelkezésre álló

adatokat figyelembe véve a PRAC azon a véleményen volt, hogy az akut allergiás állapotok esetén iv./im. alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerek súlyos allergiás reakciók kockázatával társul a tehéntej-érzékeny betegek esetében. Ezenfelül a készítményben nyomokban jelenlévő tejfehérjék által okozott anafilaxiás reakciókat tévesen a terápiás hatás hiányaként értelmezhetik az akut allergiás állapotokban. A PRAC megjegyezte, hogy a kettős vak, placebo-kontrollált, szájon át történő táplálékprovokáció során a tehéntej-allergia becsült gyakorisága 0-3% között mozog és magasabb gyermekeknél, mint felnőtteknél. A PRAC továbbá megállapította, hogy minden tejfehérje potenciális allergén, az allergiás tünetek kiváltásához szükséges tejfehérjeadag egyénileg, széles tartományban változhat, valamint nagyon kis mennyiségeket detektáltak a tehéntej-érzékeny betegeknek allergiás reakciót kiváltó, metilprednizolon tartalmú készítmények elemzésekor. Ezáltal a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé a biztonságos iv./im. bevitel küszöbértékének meghatározását a tehéntej-érzékeny betegek számára, és az ilyen betegeknek jelentkező, súlyos allergiás reakciók kockázata az akut allergiás állapotok esetében iv./im. alkalmazandó, a Ph. Eur. szerint előállított laktózzal készült, valamennyi készítményre vonatkozik. A PRAC úgy vélte, hogy a szarvasmarha eredetű laktózzal készült, metilprednizolon tartalmú készítményeket tilos tehéntej-érzékeny betegeknek alkalmazni. Ezenfelül tájékoztatni kell az egészségügyi szakembereket és a betegeket a kockázatról, és figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket, hogy mérlegeljék a tehéntej-allergiát, amennyiben az akut allergiás állapotok miatt kezelt betegek tünetei súlyosbodnak, illetve ha újabb allergiás tünetek jelentkeznek. Az alkalmazási előírást és a beteg tájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani. Mivel ez a kockázat csupán a metilprednizolon tartalmú készítmények bizonyos hatáserősségeire vonatkozik (vagyis azokra, amelyek szarvasmarha eredetű laktózzal készültek), és ezeket a készítményeket főként sürgősségi körülmények között alkalmazzák, egy figyelmeztetést is meg kell jeleníteni a külső csomagoláson és a közvetlen csomagolási egységen, miszerint a készítmény nem alkalmazható tehéntej-érzékeny betegeknek, annak érdekében, hogy javítsák az érintett készítmények kiszerezésének (kiszerezéseinek) felismerését és tovább csökkentsék a kockázatot. Egy levelet is kell küldeni a releváns egészségügyi szakemberek számára, hogy tájékoztassák őket a fent említett kockázatról és az annak csökkentése érdekében javasolt intézkedésekről.

A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy azokban a helyzetekben, amikor ezeket a készítményeket alkalmazzák, a sürgősség vagy a beteg állapota nem mindig teszi lehetővé a beteg kórelőzményének részletes feltárását, ami potenciálisan korlátozza a rutin kockázatcsökkentő intézkedések hatékonyságát. Figyelembe véve azon állapotok súlyosságát, amikor a metilprednizolon tartalmú készítményeket alkalmazzák, a gyors kezelés szükségességét, az expozíció biztonságos küszöbértékének hiányát, valamint a kockázatnak kitett populációt, a PRAC úgy vélte, hogy a kockázat teljes megoldása érdekében ki kell küszöbölni a nyomokban jelenlévő tejfehérjéket ezekből a metilprednizolon tartalmú készítményekből. Erre vonatkozóan a PRAC a forgalombahozatali engedély feltételéül azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjai a jelenlegi gyógyszerformát cseréljék le tehéntejfehérje-mentes készítményre a megegyezés szerinti határidőn belül. A forgalombahozatali engedély jogosultjainak meg kell állapodniuk a nemzeti illetékes hatóságokkal a laktózzal mentes gyógyszerformára történő átállás körülményeiről az új készítmény iránti kérelem beadásának időpontjában.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az akut allergiás állapotok esetén intravénásan/intramuskulárisan (iv./im.) alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózzal készült, metilprednizolon tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad, amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultjai a jelenlegi gyógyszerformát tehéntejfehérje-mentes készítményekre cserélik és a megfelelő dokumentációt benyújtják értékelésre a releváns nemzeti illetékes hatósághoz 2019. június végéig, illetve amennyiben a köztes időszakokra vonatkozóan a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításait bevezetik.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az akut allergiás állapotok kezelésére intravénásan/intramuskulárisan (iv./im.) alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. melléklet) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette az akut allergiás állapotok miatt szarvasmarha eredetű laktózzal készült, metilprednizolon tartalmú készítményekkel kezelt, tehéntej-érzékeny betegekben jelentkező, súlyos allergiás reakciók kockázatával kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott, valamennyi adatok összességét, valamint az EudraVigilance rendszerben és a szakirodalomban rendelkezésre álló adatokat.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a tehéntej-érzékeny betegeknél súlyos allergiás reakciók – köztük az anafilaxiás reakciók – kockázata társul az akut allergiás állapotok metilprednizolon tartalmú, szarvasmarha eredetű laktózzal készült készítményekkel végzett, iv./im. kezelésével.
- A PRAC megjegyzi, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé egy biztonságos küszöbérték megállapítását az akut allergiás állapotok kezelésére iv./im. alkalmazandó, metilprednizolon tartalmú készítményekben segédanyagként használt, szarvasmarha eredetű laktózban található tejfehérjék számára.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a súlyos allergiás reakciók kockázatát azáltal kell csökkenteni, hogy a tehéntej-érzékeny betegekre vonatkozó ellenjavallatot, valamint az egészségügyi szakembereket a kockázatról tájékoztató figyelmeztetést illesztenek bele a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá megállapította, hogy a sürgősségi helyzettel járó korlátok miatt, amelyben a metilprednizolon tartalmú készítményeket általában alkalmazzák, ezek a rutin intézkedések nem feltétlenül küszöbölik ki teljes mértékben a kockázatot. Erre vonatkozóan a PRAC a forgalombahozatali engedély feltételéül azt javasolta, hogy a jelenlegi gyógyszerformát cseréljék le tehéntejfehérje-mentes készítményre a megegyezés szerinti határidőn belül. A köztes időszakban a fenti kockázatcsökkentő intézkedéseket kell bevezetni az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosítása formájában.

A fentiek tükrében a bizottság úgy ítélte meg, hogy az akut allergiás állapotok kezelésében intravénásan/intramuskulárisan (iv./im.) alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalombahozatali engedély megegyezés szerinti feltétele mellett és figyelembe véve a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításait.

A bizottság ennek következtében az akut allergiás állapotok kezelésére intravénásan/intramuskulárisan (iv./im.) alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit érintő feltételek módosítását javasolta.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy az akut allergiás állapotok kezelésére iv./im. alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltétel mellett.

Ezért a CMDh az akt allergiás állapotok kezelésére iv./im. alkalmazandó, szarvasmarha eredetű laktózt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit érintő feltételek módosítását javasolta.