

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Vaistinio preparato Solu-Medrol 40 mg powder and solvent for solution for injection (milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui, toliau – „Solu-Medrol“) sudėtyje yra metilprednizolono ir pagalbinės medžiagos, iš karvės pieno išgauto laktozės monohidrato. Gauta pranešimų apie rimtas pasireiškusias alergines reakcijas pacientams, kurie alergiški karvės pienui ir vartojo Solu-Medrol nuo ūmių alerginių sutrikimų, įskaitant teigiamų Solu-Medrol odos įbrėžimo tyrimo (tai yra ant odos atliekamas tyrimas dėl imunoglobulino E sukeltos alerginės reakcijos) rezultatų atvejus. Kadangi Solu-Medrol skiriamas esant ūmiems alerginiams sutrikimams, bet kokia anafilaksinė reakcija, kurią gali sukelti vaistiniame preparate esantys pieno baltymų pėdsakai, gali būti klaidingai įvertinta kaip nepakankamas terapinis poveikis, dėl to pacientai gali laiku negauti tinkamo gydymo. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad pacientai, kuriems pasireiškia alerginė reakcija, gali būti jautresni antro alergeno poveikiui.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, Kroatijos nacionalinė kompetentinga institucija (NKI) HALMED nusprendė, kad reikia peržiūrėti rimtų alerginių reakcijų riziką, kylančią karvės pienui alergiškiems pacientams, gydomiems nuo ūmių alerginių sutrikimų į veną arba į raumenis leidžiamais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra pagalbinės medžiagos – iš karvės pieno išgautos laktozės.

Todėl 2016 m. lapkričio 21 d. Kroatijos NKI, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti, kaip pirmiau minėti rūpestį keliantys faktai veikia visų pagal ūmios alergijos ir anafilaksinio šoko gydymo indikaciją vartojamų, į veną arba į raumenis leidžiamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, naudos ir rizikos santykį bei pateikti rekomendaciją, ar atitinkamų registracijos pažymėjimų nereikėtų panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, o gal palikti galioti.

Į šią procedūrą įtraukti tik pagal ūmios alergijos ir anafilaksinio šoko (toliau vadinama „ūmūs alerginiai sutrikimai“) gydymo indikaciją vartojami, į veną arba į raumenis leidžiami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės. Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad pradedant procedūrą Europos Sąjungos (ES) valstybių narių, taip pat Norvegijos ir Islandijos rinkose buvo tik tam tikro stiprumo vaistinių preparatų su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, leidžiamų vartoti į veną arba raumenis pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją, dėl ko jie yra susiję su šia procedūra.

2017 m. liepos 6 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Vaistinius preparatus su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, ES valstybėse narėse leista vartoti į veną arba raumenis pagal kelias skirtingas indikacijas, įskaitant susijusias su ūmiais alerginiais sutrikimais. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metilprednizolono, monoterapijos ar kaip pagalbinių vaistų nauda gydant ūmius alerginius sutrikimus nustatyta tokia pat, kokia nurodyta gydymo gairėse.

Ši peržiūra buvo pradėta gavus pranešimų apie rimtas alergines reakcijas, pasireiškusias karvės pienui alergiškiems pacientams, kurie šiais vaistiniais preparatais buvo gydomi nuo ūmių alerginių sutrikimų. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad šiuose vaistiniuose preparatuose naudojama laktozė gaminama vadovaujantis Europos farmakopėjos monografija, pagal kurią joje gali būti pieno baltymų pėdsakų.

Svarstydamas visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius rimtų alerginių reakcijų rizika karvės pienui alergiškiems pacientams, nuo ūmių alerginių sutrikimų gydomiems vaistiniaisi preparatais su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, taip pat duomenų bazėje *EudraVigilance* esančius ir mokslinėje literatūroje paskelbtus duomenis, PRAC laikėsi nuomonės, kad į veną arba į raumenis leidžiami, pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojami vaistiniai preparatai su sudėtyje esančia iš karvės pieno išgauta laktoze yra susiję su rimtų alerginių reakcijų rizika karvės pienui alergiškiems pacientams. Be to, vaistiniame preparate esančių pieno baltymų pėdsakų sukeliama anafilaksinė reakcija gydant ūmius alerginius sutrikimus gali būti klaidingai įvertinta kaip nepakankamas terapinis poveikis. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad alergijos karvės pienui paplitimas buvo apytiksliai apskaičiuotas atliekant abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą su per burną vartojamu maistu, ir svyruoja nuo 0 iki 3 proc., o tarp vaikų ši alergija yra paplitusi labiau nei tarp suaugusiųjų. Taip pat PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad alergenais gali būti visi pieno baltymai, kad pieno baltymų dozė, kurios pakanka alergijos simptomams sukelti, kiekvienu atveju gali labai skirtis ir kad ištyrus vaistinius preparatus su metilprednizolonu, kurie sukėlė alergines reakcijas karvės pienui alergiškiems pacientams, buvo rasta pieno baltymų pėdsakų. Taigi, remiantis šiuo metu turimais duomenimis neįmanoma nustatyti karvės pienui alergiškiems pacientams saugios į veną ar į raumenis vartojamų vaistinių preparatų dozės slenkstinės ribos, todėl rimtų alerginių reakcijų riziką šiems pacientams kelia visi į veną arba į raumenis pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra pagal Europos farmakopėjos monografiją pagamintos laktozės. PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, negalima vartoti karvės pienui alergiškiems pacientams. Be to, sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai turėtų būti informuoti apie šią riziką, o sveikatos priežiūros specialistai dar ir įspėti apie būtinybę įvertinti alergijos karvės pienui galimybę, jeigu nuo ūmių alerginių sutrikimų gydomiems pacientams pasireiškiantys simptomai pasunkėtų arba jiems pasireikštų nauji alergijos simptomai. Atitinkamai reikėtų iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje pateikiamą informaciją. Kadangi tokią riziką kelia tik tam tikro stiprumo vaistiniai preparatai su metilprednizolonu (t. y. preparatai, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės) ir šie preparatai vartojami daugiausia skubiosios pagalbos aplinkybėmis, siekiant, kad atitinkamos formos preparatus būtų paprasčiau identifikuoti ir taip būtų galima dar labiau sumažinti kylančią riziką, ant išorinės ir vidinės pakuočių taip pat turėtų būti nurodyta, jog atitinkamų preparatų negalima vartoti karvės pienui alergiškiems pacientams. Be to, atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams turėtų būti išsiųstas laiškas, kuriuo jie turėtų būti informuoti apie minėtą riziką ir priemones, kuriomis rekomenduojama ją mažinti.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad dėl skubos ar paciento būklės tokiomis aplinkybėmis, kuriomis šie vaistiniai preparatai vartojami, gali nebūti galimybės išsamiai peržiūrėti paciento ligos istorijos, todėl įprastos rizikos mažinimo priemonės gali būti ne tokios veiksmingos. Atsižvelgdamas į sutrikimų, kurie gydomi vaistiniaisi preparatais su metilprednizolonu, sunkumą ir rimtumą, taip pat į skubaus gydymo būtinybę ir į tai, kad nėra saugios šių vaistinių preparatų poveikio slenkstinės ribos, bei į pacientų, kuriems kyla tokia rizika, populiaciją, PRAC laikėsi nuomonės, kad siekiant visiškai pašalinti šią riziką, šiuose vaistiniuose preparatuose su metilprednizolonu pieno baltymų pėdsakų būti negali. Todėl PRAC rekomenduoja nustatyti registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygą, pagal kurią registruotojai, per tam tikrą sutartą terminą, šiuo metu gaminamus vaistinius preparatus turėtų pakeisti preparatais be karvės pieno baltymų. Registruotojai turėtų suderinti perėjimo prie belaktozių preparatų tiekimo sąlygas su savo nacionalinėms kompetentingomis institucijomis, teikdami paraišką dėl naujųjų preparatų.

PRAC priėjo prie išvados, kad į veną arba į raumenis pagal ūmių alerginių ligų indikaciją vartojamų vaistinių preparatų su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau registruotojai turi šiuo metu gaminamus preparatus pakeisti preparatais be karvės pieno baltymų ir iki 2019 m. birželio mėn. atitinkamoms

nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pateikti įvertinti susijusius dokumentus, o tuo tarpu turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl į veną arba į raumenis pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės (žr. I priedą);
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su rimtų alerginių reakcijų rizika karvės pienui alergiškiems pacientams nuo ūmių alerginių sutrikimų gydomiems vaistiniais preparatais su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, taip pat duomenų bazėje *EudraVigilance* esančius ir mokslinėje literatūroje paskelbtus duomenis;
- PRAC laikosi nuomonės, kad karvės pienui alergiškiems pacientams kyla rimtų alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksines reakcijas, rizika susijusi su ūmių alerginių sutrikimų gydymu į veną arba į raumenis vartojamais vaistiniais preparatais su metilprednizolonu, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės;
- PRAC atkreipia dėmesį į tai, kad remiantis šiuo metu turimais duomenimis neįmanoma nustatyti saugios iš karvės pieno išgautoje laktozėje, kuri kaip pagalbinė medžiaga naudojama į veną ar į raumenis pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojamuose vaistiniuose preparatuose su metilprednizolonu, esančių pieno baltymų kiekio slenkstinės ribos;
- PRAC daro išvadą, kad rimtų alerginių reakcijų riziką reikėtų mažinti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant kontraindikaciją, pagal kurią šiuos vaistinius preparatus būtų draudžiama vartoti karvės pienui alergiškiems pacientams, taip pat įspėjimus, kuriais sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų informuoti apie šią riziką;
- PRAC taip pat atkreipia dėmesį į tai, kad dėl apribojimų, susijusių su skubiosios pagalbos aplinkybėmis, kuriomis paprastai vartojami vaistiniai preparatai su metilprednizolonu, šios įprastinės priemonės gali nevisiškai pašalinti kylančią riziką. Todėl PRAC rekomenduoja nustatyti registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygą, pagal kurią per tam tikrą sutartą terminą šiuo metu gaminami vaistiniai preparatai turėtų būti pakeisti preparatais be karvės pieno baltymų. Tuo tarpu turi būti įgyvendintos pirmiau minėtos rizikos mažinimo priemonės, t. y. preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimai.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad į veną arba į raumenis pagal ūmių alerginių ligų indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdyta sutarta registracijos pažymėjimų galiojimo sąlyga ir įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl komitetas rekomenduoja keisti į veną arba į raumenis pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojamų, į veną arba raumenis leidžiamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdyta pirmiau aprašyta sąlyga.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti pagal ūmių alerginių sutrikimų indikaciją vartojamų, į veną arba raumenis leidžiamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš karvės pieno išgautos laktozės, registracijos pažymėjimų sąlygas.