

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

На 19 август 2022 г. е подадено заявление за изменение от тип II съгласно процедурата по взаимно признаване за Лоразепам Масуре (лоразепам) 4 mg/ml, инжекционен разтвор, за да се актуализира информацията за продукта в съответствие с тази на референтния лекарствен продукт: Xilmas 4 mg/ml инжекционен разтвор. Обхватът на изменението (C.I.z) е актуализация на продуктова информация за Лоразепам Масуре във всички засегнати държави членки (ЗДЧ) след процедура на повторна употреба (RUP). Изменението включва добавянето на ново показание „за контрол на статус епилептикус при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 1 месец“ в съответствие с референтния лекарствен продукт. Референтната държава членка (РДЧ) е Нидерландия (NL). ЗДЧ са Австрия (AT), Белгия (BE), Дания (DK), Финландия (FI), Германия (DE), Ирландия (IE), Италия (IT), Норвегия (NO), Словения (SI), Швеция (SE).

Тъй като основните въпроси, повдигнати от SE, останаха нерешени по отношение на неклиничните и клиничните аспекти, свързани с потенциалния риск от метаболитна ацидоза при деца на възраст под 12 години, на 27 юли 2023 г. NL отнесе процедурата до Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури за хуманна употреба (CMDh) съгласно член 13, параграф 1, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1234/2008. Тъй като не е постигнато съгласие, е сезиран CHMP.

Поради това на 1 февруари 2024 г. RMS NL задейства сезиране съгласно член 13, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1234/2008. Това се отнася до възраженията на SE, свързани с потенциалните рискове, произтичащи от метаболитна ацидоза при деца на възраст под 5 години, за които се знае, че имат недостатъчен капацитет за метаболизиране на алкохолдеhidрогеназата (ADH) при лечение на статус епилептикус, като се счита, че тези рискове представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH).

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Въпросът, повдигнат в настоящата процедура по сезиране на CHMP съгласно член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията, е дали разрешението за употреба на лекарствения продукт Лоразепам Масуре може да бъде променено, така че да включва, наред с другото, добавяне на ново показание „за контрол на статус епилептикус при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 1 месец“, като се имат предвид потенциалните нежелани ефекти в резултат на потенциалния риск от метаболитна ацидоза при деца на възраст под 5 години след комбинирано натрупване на помощните вещества с алкохол в лекарствения продукт (бензилов алкохол, пропиленгликол и полиетилен гликол (PEG 400; познат също като макрогол 400)), тъй като всички те са субстрати на ADH, което ограничава скоростта на метаболизма.

След преглед на наличните данни и отговорите от ПРУ във връзка с възраженията, повдигнати във връзка с потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH), както и отговорите на неклиничната работна група (NcWP) и Педиатричния комитет (PDCO), предоставени в контекста на процедурата по сезиране на CMDh, CHMP счита, че се изискват изменения в продуктовата информация, за да се намалят в достатъчна степен рисковете, произтичащи от метаболитната ацидоза, свързана с комбинацията от ексципиенти при малки деца. CHMP счита, че клиничното наблюдение не е осъществимо предвид медицинската спешност на статус епилептикус, когато пълната доза лекарствен продукт се прилага в рамките на период от 10–15 минути. Поради това CHMP се съгласи, че експозицията на ексципиентите трябва да се поддържа под всякакви токсични нива. Следователно максималната доза Лоразепам Масуре не трябва да се повтаря в рамките на 24 часа при деца на възраст под 5 години, за да се предотврати потенциална токсичност поради натрупването на помощни вещества. Освен това CHMP е на мнение, че Лоразепам Масуре трябва да бъде противопоказан при новородени поради уязвимостта на популацията и незрелостта на бъбречния и метаболитния им

капацитет. Освен това следва да се добавят предупреждения относно рисковете, произтичащи от метаболитна ацидоза, свързана с комбинацията от ексципиенти, поради по-високия риск от токсичност, произтичащ от натрупването им при деца на възраст от 4 седмици до 5-годишна възраст.

В резултат на това CHMP счита, че промяната в разрешението за употреба на Лоразепам Масуре, като добавя, наред с другото, новото показание *„за контрол на статус епилептикус при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 1 месец и повече“*, е приемливо, при условие че са спазени договорените изменения в продуктова информация, за да се сведат до минимум рисковете, произтичащи от метаболитна ацидоза, свързана с възможното комбинирано натрупване на субстрат на ADH в помощните вещества на Лоразепам Масуре (лоразепам) при деца на възраст от 4 седмици до 5 години.

Беше отбелязано, че Лоразепам Масуре съдържа същата комбинация от помощни вещества (бензилов алкохол, пропиленгликол и полиетиленгликол) като референтния лекарствен продукт, посочен за същата целева група от населението. CHMP препоръчва на принципа на екстраполацията всички лекарствени продукти, съдържащи поне две от алкохолните помощни вещества, налични в Лоразепам Масуре (бензилов алкохол, пропиленгликол и полиетиленгликол), показани за контрол на статус епилептикус при деца под 5-годишна възраст и понастоящем разрешени в ЕС или подлежащи на бъдещи процедури за разрешаване, да включват измененията в продуктова информация, произтичащи от научната оценка в настоящата процедура.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.
- Комитетът разглежда всички данни, представени от ПРУ във връзка с повдигнатите възражения във връзка с потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH). В допълнение, Комитетът разглежда отговорите на неклиничната работна група (NcWP) и Педиатричния комитет (PDCO), предоставени в контекста на процедурата по сезиране на CMDh.
- Комитетът счита, че рисковете, произтичащи от метаболитната ацидоза, свързана с възможното комбинирано натрупване на субстрат на алкохолдеhidрогеназата (АДХ) в помощните вещества в Лоразепам Масуре (лоразепам) при деца на възраст от 4 седмици до 5 години, трябва да бъдат допълнително сведени до минимум.
- Поради това Комитетът стигна до заключението относно измененията в продуктова информация, че в нея трябва да е отразено, че максималната доза не трябва да се прилага повторно в рамките на 24 часа при деца на възраст под 5 години, че лекарственият продукт е противопоказан при новородени при показанието статус епилептикус, както и да се предупреди за рисковете, произтичащи от метаболитната ацидоза, свързана с комбинацията от помощни вещества при тази популация пациенти.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти, посочени в приложение I към становището на CHMP, при спазване на одобрените изменения в предложената формулировка на продуктова информация, както е посочено в Приложение III на становището на CHMP.