

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 19. srpna 2022 byla v rámci postupu vzájemného uznávání předložena žádost o změnu typu II týkající se přípravku Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml injekční roztok s cílem aktualizovat znění informací o přípravku, aby bylo v souladu s informacemi o referenčním léčivém přípravku Xilmac 4 mg/ml injekční roztok. Předmětem změny (C.I.z, tj. jiné změny týkající se bezpečnosti, účinnosti a farmakovigilance) je aktualizace informací o přípravku Lorazepam Macure ve všech dotčených členských státech na základě postupu opakovaného použití. Tato změna zahrnuje doplnění nové indikace „*ke kontrole status epilepticus u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce*“ v souladu s referenčním léčivým přípravkem. Referenčním členským státem je Nizozemsko. Dotčenými členskými státy jsou Belgie, Dánsko, Finsko, Irsko, Itálie, Německo, Norsko, Rakousko, Slovinsko a Švédsko.

Vzhledem k tomu, že hlavní otázky vznesené Švédskem ohledně neklinických a klinických aspektů souvisejících s potenciálním rizikem metabolické acidózy u dětí mladších 12 let zůstaly nevyřešeny, postoupilo Nizozemsko tuto záležitost podle čl. 13 odst. 1 prvního pododstavce nařízení (ES) č. 1234/2008 dne 27. července 2023 koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Jelikož nebylo dosaženo dohody, byla záležitost předložena výboru CHMP.

Dne 1. února 2024 proto referenční členský stát Nizozemsko zahájil postup přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení (ES) č. 1234/2008. Poukázal při tom na námitky Švédska týkající se potenciálních rizik vyplývajících z metabolické acidózy u dětí mladších 5 let, o nichž je známo, že ještě nedokáží dostatečně metabolizovat alkoholdehydrogenázu (ADH), při léčbě status epilepticus, což je považováno za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Otázka vznesená v rámci tohoto postupu přezkoumání výborem CHMP podle článku 13 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 se týká toho, zda lze registraci přípravku Lorazepam Macure pozměnit tak, aby vzhledem k možným nežádoucím účinkům, které plynou z potencionálního rizika metabolické acidózy u dětí mladších 5 let v důsledku akumulace pomocných látek na bázi alkoholu (benzylalkoholu, propylenglykolu a polyethylenglykolu (PEG 400, rovněž známého jako makrogol 400)) obsažených v přípravku, neboť všechny tyto pomocné látky jsou substráty ADH, což má nepříznivý vliv na metabolizaci ADH, zahrnovala mimo jiné novou indikaci „*ke kontrole status epilepticus u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce*“.

Po přezkoumání dostupných údajů a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o vznesené námitky týkající se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, jakož i stanovisek neklinické pracovní skupiny (NcWP) a Pediatrického výboru (PDCO) předložených v rámci postupu přezkoumání skupinou CMDh dospěl výbor CHMP k závěru, že je třeba pozměnit informace o přípravku, aby se náležitě minimalizovala rizika vyplývající z metabolické acidózy spojené s kombinací pomocných látek u malých dětí. Výbor CHMP se domníval, že klinické sledování není v případě naléhavé zdravotní situace při status epilepticus, kdy se podává celá dávka léčivého přípravku v časovém rozmezí 10–15 minut, proveditelné. Výbor CHMP proto souhlasil s tím, že expozici pomocným látkám je třeba udržovat pod toxickými hladinami. Maximální dávka přípravku Lorazepam Macure se proto u dětí mladších 5 let nemá podávat opakovaně v rozmezí 24 hodin, aby se zabránilo potenciální toxicitě způsobené akumulací pomocných látek. Výbor CHMP byl navíc toho názoru, že přípravek Lorazepam Macure má být kontraindikován u novorozenců z důvodu jejich zranitelnosti a skutečnosti, že jejich renální a metabolická kapacita není dosud plně vyvinuta. Kromě toho je třeba doplnit upozornění na rizika u dětí ve věku od 4 týdnů do 5 let vyplývající z metabolické acidózy spojené s kombinací pomocných látek vzhledem k vyššímu riziku toxicity vyplývajícímu z jejich akumulace.

V důsledku toho se výbor CHMP domníval, že změnu registrace přípravku Lorazepam Macure, která spočívá mimo jiné v doplnění nové indikace „*ke kontrole status epilepticus u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce*“, lze schválit pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené změny, aby se minimalizovala rizika u dětí ve věku od 4 týdnů do 5 let vyplývající z metabolické acidózy spojené s možnou kombinovanou akumulací pomocných látek, které jsou substráty ADH, v přípravku Lorazepam Macure (lorazepam).

Bylo konstatováno, že přípravek Lorazepam Macure obsahuje stejnou kombinaci pomocných látek (benzylalkohol, propylenglykol a polyethylenglykol) jako referenční léčivý přípravek indikovaný ve stejné cílové populaci. Výbor CHMP na základě extrapolace doporučuje, aby byly provedeny změny v informacích o přípravku vyplývající z vědeckého hodnocení v rámci tohoto postupu přezkoumání u všech léčivých přípravků, které obsahují nejméně dvě pomocné látky na bázi alkoholu obsažené v přípravku Lorazepam Macure (benzylalkohol, propylenglykol a polyethylenglykol), jsou indikovány ke kontrole status epilepticus u dětí mladších 5 let a jsou v současnosti registrovány v EU nebo jsou předmětem budoucích postupů registrace.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup přezkoumání podle článku 13 nařízení (ES) č. 1234/2008,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, jakož i stanoviska neklinické pracovní skupiny (NcWP) a Pediatrického výboru (PDCO) předložená v rámci postupu přezkoumání skupinou CMDh,
- výbor se domníval, že rizika vyplývající z metabolické acidózy spojené s možnou kombinovanou akumulací pomocných látek, které jsou substráty alkoholdehydrogenázy (ADH), v přípravku Lorazepam Macure (lorazepam) u dětí ve věku od 4 týdnů do 5 let je třeba dále minimalizovat,
- výbor proto dospěl k závěru, že je třeba provést změny v informacích o přípravku tak, aby uváděly, že maximální dávka se u dětí mladších 5 let nemá podávat opakovaně v rozmezí 24 hodin a že léčivý přípravek je kontraindikován u novorozenců v indikaci status epilepticus, a aby upozorňovaly na rizika u této populace pacientů vyplývající z metabolické acidózy spojené s kombinací pomocných látek,

výbor doporučuje změnu registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I stanoviska výboru CHMP pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené změny, jejichž navrhované znění je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.