

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

19. augustil 2022 esitati ravimi Lorazepam Macure (lorasepaam) 4 mg/ml süstelahuse vastastikuse tunnustamise menetluse raames II tüüpi muutmistaotlus, et ajakohastada ravimiteavet vastavalt võrdlusravimi teabele: Xilmac 4 mg/ml süstelahus. Muudatuse ulatus (C.I.z) on Lorazepam Macure ravimiteabe uuendamine kõigis asjaomastes liikmesriikides pärast korduskasutusmenetlust.

Muudatus hõlmas uue näidustuse „*epileptilise seisundi ohjamine täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja vähemalt 1-kuustel imikutel*” lisamist kooskõlas võrdlusravimiga. Viiteliikmesriik on Madalmaad (NL). Asjaomased liikmesriigid on Austria (AT), Belgia (BE), Iirimaa (IE), Itaalia (IT), Norra (NO), Rootsi (SE), Saksamaa (DE), Sloveenia (SI), Soome (FI), Taani (DK).

Et Rootsi ravimiameti tõstatatud olulised küsimused olid endiselt lahendamata mittekliiniliste ja kliiniliste aspektide osas seoses metaboolse atsidoosi võimaliku riskiga alla 12-aastastel lastel, tegid Madalmaad 27. juulil 2023 esildise inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 1 esimese lõigu alusel. Et kokkulepet ei saavutatud, tehti esildis inimravimite komiteele.

Seetõttu algatas viiteliikmesriik Madalmaad 1. veebruaril 2024 määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohase esildismenetluse. See viitab Rootsi vastuväidetele seoses metaboolsest atsidoosist tulenevate võimalike riskidega alla 5-aastastel lastel, kellel on teadaolev alkoholi dehüdrogenaasi (ADH) ebaküps metaboolne suutlikkus, epileptilise seisundi ravis, mida peetakse võimalikuks suureks rahvaterviseriskiks.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komitee tõstatas komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohases esildismenetluses küsimuse, kas ravimi Lorazepam Macure müügiluba saab muuta, lisades muu hulgas uue näidustuse „*epileptilise seisundi ohjamine täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja vähemalt 1-kuustel imikutel*”, arvestades võimalikku kahjulikku toimet, mis tuleneb võimalikust metaboolse atsidoosi riskist alla 5-aastastel lastel pärast alkoholabiainete (bensüülalkohol, propüleenglükool ja polüetüleenglükool (PEG 400 ehk makrogool 400)) kogunemist, sest need kõik on metabolismi piirava ADH substraadid.

Pärast müügiloa hoidjalt saadud kättesaadavate andmete ja vastuste läbivaatamist seoses võimalikku suurt rahvaterviseriski käsitlevate vastuväidetega ning mittekliinilise töörühma ja pediaatriakomitee vastustega, mis esitati koordineerimisrühma esildismenetluse raames, leidis inimravimite komitee, et on vaja muuta ravimiteavet, et vähendada piisavalt riske, mis tulenevad metaboolsest atsidoosist, mida seostatakse abiainetes kombinatsiooniga väikelastel. Inimravimite komitee leidis, et epileptilise seisundi meditsiinilises hädaolukorras, kus ravimi täisannus manustatakse 10–15 minuti jooksul, ei ole kliiniline jälgimine teostatav. Seega nõustus inimravimite komitee, et kokkupuudet abiainetega tuleb hoida allpool mis tahes toksilist taset. Seega ei tohi Lorazepam Macure maksimaalset annust 24 tunni jooksul korrata alla 5-aastastel lastel, et vältida abiainetes kogunemisest tingitud võimalikku toksilisust. Peale selle oli inimravimite komitee arvamisel, et Lorazepam Macure peab olema vastsündinutele vastunäidustatud populatsiooni haavatavuse ning nende neeru- ja metaboolse suutlikkuse ebaküpsuse tõttu. Samuti tuleb lisada hoiatused abiainetes kombinatsiooniga seotud metaboolse atsidoosi riskide kohta, sest 4-nädalastel kuni 5-aastastel lastel on nende akumulierumisest tingitud toksilisuse risk suurem.

Sel põhjusel arutas inimravimite komitee Lorazepam Macure müügiloa muutmist, lisades muu hulgas uue näidustuse „*epileptilise seisundi ohjamine täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja vähemalt 1-kuustel imikutel*”, mis on vastuvõetav, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused, et minimeerida metaboolsest atsidoosist tulenevaid riske seoses abiainetes kui ADH substraadi võimaliku kombineeritud kogunemisega Lorazepam Macure (lorasepaam) kasutamisel vähemalt 4-nädalastel kuni 5-aastastel lastel.

Märgiti, et Lorazepam Macure sisaldab sama abiainete kombinatsiooni (bensüülalkohol, propüleenglükool ja polüetüleenglükool) kui võrdlusravim, mis on näidustatud samas sihtpopulatsioonis. Inimravimite komitee soovib ekstrapoleerides, et kõik ravimid, mis sisaldavad vähemalt kaht Lorazepam Macures sisalduvat alkoholabiainet (bensüülalkohol, propüleenglükool ja polüetüleenglükool), mis on näidustatud epileptilise seisundi ohjamiseks alla 5-aastastel lastel ja millel on praegu ELis müügiluba või millele kohaldatakse tulevasi müügiloa menetlusi, sisaldaksid käesoleva menetluse teaduslikust hindamisest tulenevaid ravimiteabe muudatusi.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohast esildist.
- Komitee arutas kõiki andmeid, mida müügiloa hoidja esitas seoses vastuväidetega, mis osutasid võimalikule suurele rahvaterviseriskile. Lisaks arutas komitee vastuseid, mille esitasid mittekliiniline töörühm ja pediaatriakomitee koordineerimisrühma esildismenetluse raames.
- Komitee leidis, et metaboolse atsidoosi risk seoses abiainete kui alkoholi dehüdrogenaasi (ADH) substraadi võimaliku kombineeritud kogunemisega Lorazepam Macure (lorasepaam) kasutamisel vähemalt 4-nädalastel kuni 5-aastastel lastel, tuleb veelgi minimeerida.
- Seetõttu järeldas komitee, et ravimiteabe muudatustes tuleb kajastada, et maksimaalset annust ei tohi korrata 24 tunni jooksul alla 5-aastastel lastel ja ravim on vastsündinutele vastunäidustatud epileptilise seisundi näidustusel, ning hoiatama riskide eest, mis tulenevad abiainete kombinatsiooniga seotud metaboolsest atsidoosist selles patsiendirühmas.

Sellest tulenevalt soovib komitee muuta inimravimite komitee arvamuse I lisas viidatud ravimite müügiloa tingimusi, kui ravimiteabe kavandatud sõnastuses tehakse kokkulepitud muudatused, mis on esitatud inimravimite komitee arvamuse III lisas.