

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Lorazepam Macure (loratsepaami) 4 mg/ml, injektioneste, liuos -valmisteesta toimitettiin 19. elokuuta 2022 keskinäisen tunnustamismenettelyn nojalla tyyppin II muutoshakemus valmistetietojen saattamiseksi seuraavan viitevalmisteen tietojen mukaisiksi: Xilmac 4 mg/ml injektioneste, liuos. Myyntiluvan ehtojen muutoksen (C.I.z) soveltamisala koskee Lorazepam Macuren valmistetietojen päivittämistä kaikissa asianomaisissa jäsenvaltioissa toistuvaa käyttöä koskevan menettelyn seurauksena. Muutos sisälsi viitevalmisteen mukaisesti seuraavan uuden käyttöaiheen lisäämisen: *”epileptisen sarjakohtauksen hoitoon aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yksi kuukautta täyttäneillä imeväisillä”*. Viitejäsenvaltio on Alankomaat (NL). Asianomaiset jäsenvaltiot ovat Belgia (BE), Irlanti (IE), Italia (IT), Itävalta (AT), Norja (NO), Ruotsi (SE), Saksa (DE), Slovenia (SI), Suomi (FI), Tanska (DK).

Koska Ruotsin esiin nostamat merkittävät huolenaiheet mahdolliseen metabolisen asidoosin riskiin alle 12-vuotiailla lapsilla liittyvistä ei-kliinisistä ja kliinisistä näkökohdista jäivät ratkaisematta, Alankomaat siirsi menettelyn tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet, CMDh) käsiteltäväksi 27. heinäkuuta 2023 asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 1 kohdan 1 alakohdan mukaisesti. Koska yksimielisyyteen ei päästy, menettely siirrettiin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) käsiteltäväksi.

Viitejäsenvaltio Alankomaat käynnisti näin ollen 1. helmikuuta 2024 asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn. Menettely liittyy Ruotsin vastalauseisiin, jotka koskevat epileptisen sarjakohtauksen hoidossa metabolisesta asidoosista mahdollisesti aiheutuvia riskejä alle 5-vuotiailla lapsilla, joilla alkoholidehydrogenaasin metabolinen kapasiteetti on kehittymätön. Riskiä pidetään mahdollisena vakavana kansanterveydellisenä riskinä.

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tieteellisestä arvioinnista

Tässä komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisessa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausuntopyyntömenettelyssä käsitellään sitä, voidaanko Lorazepam Macure -lääkevalmisteen myyntilupaa muuttaa siten, että siihen lisätään muun muassa uusi käyttöaihe *”epileptisen sarjakohtauksen hoitoon aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yksi kuukautta täyttäneillä imeväisillä”*, kun otetaan huomioon mahdolliset haittavaikutukset, joita voi aiheutua metabolisen asidoosin potentiaalisesta riskistä alle 5-vuotiailla lapsilla lääkevalmisteen sisältämien alkoholipohjaisten apuaineiden (bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli ja polyetyleeniglykoli (PEG 400, tunnetaan myös nimellä makrogoli 400)) kertymisen seurauksena, koska nämä kaikki ovat aineenvaihdunnan rajoittavan vaiheen eli alkoholidehydrogenaasin substraatteja.

Lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että valmistetietoihin on tehtävä muutoksia, jotta voidaan minimoida asianmukaisesti riskit, joita metabolinen asidoosi aiheuttaa pienille lapsille apuaineiden yhdistelmään liittyen. Komitean näkemys perustui saatavilla olevien tietojen arviointiin ja myyntiluvan haltijan vastauksiin mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin sekä ei-kliinisen työryhmän (NcWP) sekä lastenlääkekomitean (PDCO) vastauksiin, jotka toimitettiin lääkkeitä käsittelevän komitean lausuntomenettelyn yhteydessä. Lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että kliininen seuranta ei ole mahdollista epileptisen sarjakohtauksen aiheuttamassa lääketieteellisessä hätätilanteessa, jossa lääkevalmisteen täysi hoitoannos annetaan 10–15 minuutin kuluessa. Siksi lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että altistuminen apuaineille on pidettävä toksisten pitoisuuksien alapuolella. Näin ollen Lorazepam Macuren enimmäisannosta ei tule toistaa 24 tunnin sisällä alle 5-vuotiaille lapsille apuaineiden elimistöön kertymisestä johtuvan mahdollisen toksisuuden välttämiseksi. Lisäksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että Lorazepam Macure on vasta-aiheinen vastasyntyneillä populaation haavoittuvuuden ja munuaisten ja aineenvaihdunnan kapasiteetin kehittymättömyyden vuoksi. Lisäksi on lisättävä varoituksia apuaineiden yhdistelmään liittyvästä metabolisesta asidoosista aiheutuviin riskeihin,

koska lapsilla apuaineiden kertyminen elimistöön voi johtaa kohonneeseen toksisuusriskiin 4 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla.

Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että Lorazepam Macuren myyntiluvan muutos oli hyväksyttävä muun muassa lisäämällä uusi käyttöaihe *”epileptisen sarjakohtauksen hoitoon aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yksi kuukautta täyttäneillä imeväisillä”*. Hyväksyntä edellyttää, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, joilla minimoidaan metabolisesta asidoosista aiheutuvat riskit, jotka liittyvät Lorazepam Macuren (loratsepaami) alkoholidehydrogenaasin substraatteina toimivien apuaineiden mahdolliseen kertymiseen 4 viikon – 5 vuoden ikäisten lasten elimistöön.

Komitea totesi, että Lorazepam Macure sisältää saman apuaineiden yhdistelmän (bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli ja polyeteeniglykoli) kuin sen viitevalmiste ja että se on tarkoitettu samalle kohdepopulaatiolle. Komitea suosittelee ekstrapolaation perusteella, että kaikkien lääkevalmisteiden, jotka sisältävät vähintään kaksi Lorazepam Macure -valmisteessa esiintyvää apuainetta (bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli ja polyeteeniglykoli) ja jotka on tarkoitettu alle 5-vuotiaiden lasten epileptisen sarjakohtauksen hoitoon ja joilla on tällä hetkellä myyntilupa EU:ssa tai jotka ovat tulevan myyntilupamenettelyn kohteena, valmisteyhteenvedoon sisällytetään muutokset, jotka perustuvat tämän menettelyn tieteelliseen arviointiin.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- komitea toteutti asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisen menettelyn
- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot suhteessa esitettyihin mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin väitteisiin. Lisäksi komitea tarkasteli tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän lausuntomenettelyn yhteydessä toimitettuja ei-kliinisen työryhmän (NcWP) ja lastenlääkekomitean (PDCO) vastauksia.
- Komitea katsoi, että on minimoitava metabolisesta asidoosista aiheutuvat riskit, jotka liittyvät Lorazepam Macuren (loratsepaami) alkoholidehydrogenaasin substraatteina toimivien apuaineiden mahdolliseen samanaikaiseen elimistöön kertymiseen 4 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla.
- Näin ollen komitea päätti valmistetietoihin tehtävistä seuraavista muutoksista:
 - enimmäisannosta ei saa toistaa 24 tunnin sisällä alle 5-vuotiailla lapsilla; lääkevalmiste on vasta-aiheinen vastasyntyneillä epileptisen sarjakohtauksen käyttöaiheessa; varoitus riskeistä, jotka aiheutuvat apuaineiden yhdistelmään liittyvästä metabolisesta asidoosista tässä potilasryhmässä.

Näin ollen komitea suosittelee muutosta ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoihin edellyttäen, että valmistetietojen ehdotettuun sanamuotoon tehdään ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon liitteessä III esitetyt sovitut muutokset.