

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Zahtjev za izmjenu tipa II podnesen je 19. kolovoza 2022. u okviru postupka međusobnog priznavanja za lijek Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, otopinu za injekciju kako bi se informacije o lijeku ažurirale u skladu s informacijama o referentnom lijeku: Xilmac 4 mg/ml otopina za injekciju. Izmjena (kategorija C.I.z) odnosi se na ažuriranje informacija o lijeku Lorazepam Macure u svim državama sudionicama u postupku (dotičnim državama članicama) u skladu s ponovljenim postupkom. Izmjena je obuhvaćala dodavanje nove indikacije „za kontrolu epileptičkog statusa u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od mjesec dana”, u skladu s referentnim lijekom. Referentna država članica je Nizozemska (NL). Države sudionice u postupku (dotične države članice) su Austrija (AT), Belgija (BE), Danska (DK), Finska (FI), Njemačka (DE), Irska (IE), Italija (IT), Norveška (NO), Slovenija (SI), Švedska (SE).

Budući da su važna pitanja koja je istaknula Švedska i dalje neriješena u pogledu nekliničkih i kliničkih aspekata povezanih s mogućim rizikom od metaboličke acidoze u djece mlađe od 12 godina, Nizozemska je 27. srpnja 2023. postupak uputila Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) na temelju članka 13. stavka 1. točke 1. Uredbe (EZ) br. 1234/2008. Budući da nije postignut dogovor, postupak je upućen CHMP-u.

Stoga je Nizozemska kao referentna država članica 1. veljače 2024. pokrenula arbitražni postupak u skladu s člankom 13. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 1234/2008. On se odnosi na primjedbe Švedske o potencijalnim rizicima koji proizlaze iz metaboličke acidoze u djece mlađe od 5 godina, za koju je poznato da imaju nezreli metabolički kapacitet za alkoholnu dehidrogenazu (ADH), tijekom liječenja epileptičkog statusa, što se smatra potencijalnim ozbiljnim rizikom za javno zdravlje (PSRPH).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP)

Pitanje istaknuto u ovom arbitražnom postupku pred CHMP-om na temelju članka 13. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008 odnosi se na to može li se odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lorazepam Macure izmijeniti tako da uključuje, među ostalim, dodavanje nove indikacije „za kontrolu epileptičkog statusa u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od mjesec dana”, uzimajući u obzir moguće štetne učinke koji proizlaze iz potencijalnog rizika od metaboličke acidoze u djece mlađe od pet godina nakon akumulacije alkoholnih pomoćnih tvari (benzilni alkohol, propilen glikol i polietilen glikol (PEG 400; poznat i kao makrogol 400)) kombiniranih u lijeku, jer su to sve supstrati ADH-a, koji ograničava brzinu metabolizma.

Nakon pregleda dostupnih podataka i odgovora nositelja odobrenja na istaknute primjedbe o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje te nakon razmatranja odgovora koje su dali Radna skupina za neklinička pitanja (NcWP) i Odbor za pedijatrijske lijekove (PDCO) u kontekstu arbitražnog postupka pred CMDh-om, CHMP je smatrao da su potrebne izmjene informacija o lijeku kako bi se na odgovarajući način smanjili rizici koji proizlaze iz metaboličke acidoze povezane s kombinacijom pomoćnih tvari u male djece. CHMP je smatrao da kliničko praćenje nije izvedivo u hitnom slučaju epileptičkog statusa kad se puna doza lijeka primjenjuje u roku od 10 do 15 minuta. Stoga se CHMP složio da izloženost pomoćnim tvarima treba zadržati ispod razine toksičnosti. Zbog toga se u djece mlađe od 5 godina najveća dopuštena doza lijeka Lorazepam Macure ne smije ponavljati unutar 24 sata kako bi se spriječila potencijalna toksičnost zbog akumuliranja pomoćnih tvari. Osim toga, CHMP je smatrao da Lorazepam Macure treba biti kontraindiciran u novorođenčadi zbog osjetljivosti te populacije i nezrelosti njihova bubrežnog i metaboličkog kapaciteta. Nadalje, potrebno je dodati upozorenja o rizicima koji proizlaze iz metaboličke acidoze povezane s kombinacijom pomoćnih tvari zbog većeg rizika od toksičnosti koji proizlazi iz njihovog akumuliranja u djece u dobi od četiri tjedna do pet godina.

Stoga je CHMP smatrao da je izmjena odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lorazepam Macure, odnosno dodavanje, među ostalim, nove indikacije „za kontrolu epileptičkog statusa u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od mjesec dana” dopuštena pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene kako bi se smanjili rizici koji proizlaze iz metaboličke acidoze povezane s mogućom akumulacijom kombinacije pomoćnih tvari u obliku supstrata ADH-a u lijeku Lorazepam Macure (lorazepam) u djece u dobi od 4 tjedna do 5 godina.

Istaknuto je da Lorazepam Macure sadrži istu kombinaciju pomoćnih tvari (benzilni alkohol, propilen glikol i polietilen glikol) kao i njegov referentni lijek indiciran u istoj ciljnoj populaciji. CHMP preporučuje da se, po načelu ekstrapolacije, u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže barem dvije od alkoholnih pomoćnih tvari prisutnih u lijeku Lorazepam Macure (benzilni alkohol, propilen glikol i polietilen glikol), koji su indicirani za kontrolu epileptičkog statusa u djece mlađe od 5 godina i koji su trenutačno odobreni u EU-u ili će biti predmetom budućih postupaka odobrenja, uvrste izmjene koje proizlaze iz znanstvene ocjene u okviru trenutačnog postupka.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

budući da:

- Odbor je razmotrio arbitražni postupak prema članku 13. Uredbe (EZ) br. 1234/2008.
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje. Osim toga, Odbor je razmotrio odgovore Radne skupine za neklinička pitanja (NcWP) i Odbora za pedijatrijske lijekove (PCO) dostavljene u kontekstu arbitražnog postupka pred CMDh-om.
- Odbor je smatrao da bi rizike koji proizlaze iz metaboličke acidoze povezane s mogućom akumulacijom kombiniranih pomoćnih tvari u obliku supstrata alkoholne dehidrogenaze (ADH) u lijeku Lorazepam Macure (lorazepam) u djece u dobi od 4 tjedna do 5 godina trebalo dodatno smanjiti.
- Stoga je Odbor donio zaključak o potrebnim izmjenama informacija o lijeku, u kojima će se navesti da se u djece mlađe od 5 godina maksimalna doza lijeka ne smije ponoviti unutar 24 sata i da je lijek kontraindiciran u novorođenčadi u indikaciji epileptičkog statusa, te upozoriti na rizike koji proizlaze iz metaboličke acidoze povezane s kombinacijom pomoćnih tvari u te populacije bolesnika.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I. mišljenju CHMP-a u skladu s dogovorenim izmjenama predloženog teksta informacija o lijeku, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.