

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2022. augusztus 19-én a kölcsönös elismerési eljárás keretében II. típusú módosítási kérelmet nyújtottak be a Lorazepam Macure (lorazepám) 4 mg/ml oldatos injekcióra vonatkozóan a kísérőiratoknak a referencia-gyógyszer – Xilmac 4 mg/ml oldatos injekció – kísérőirataival összhangban történő aktualizálása céljából. A módosítás hatóköre (C.I.z) a Lorazepam Macure kísérőiratainak az ismételt alkalmazásra vonatkozó eljárást követően történő aktualizálása valamennyi érintett tagállamban. A módosítás egy új javallat – „*a status epilepticus kontrollálására felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél, valamint 1 hónapos és idősebb csecsemőknél*” – beillesztését foglalta magában, a referencia-gyógyszer javallatával összhangban. A referencia-tagállam Hollandia (NL). Az érintett tagállamok: Ausztria (AT), Belgium (BE), Dánia (DK), Finnország (FI), Írország (IE), Németország (DE), Norvégia (NO), Olaszország (IT), Svédország (SE) és Szlovénia (SI).

Mivel a Svédország által felvetett, a 12 évesnél fiatalabb gyermekek metabolikus acidózisának lehetséges kockázatára vonatkozó nem klinikai és klinikai szempontokkal kapcsolatos főbb kérdések továbbra is megoldatlanok maradtak, Hollandia azokat 2023. július 27-én az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke (1) bekezdésének első albekezdése alapján a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) elé utalta. Mivel nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást a CHMP elé terjesztették.

Ezért 2024. február 1-jén a referencia-tagállam Hollandia az 1234/2008/EK rendelet 13. cikkének (2) bekezdése szerinti referral-eljárást kezdeményezett. Ez Svédország azon kifogásait érinti, amelyek az ismertén éretlen alkohol-dehidrogenáz (ADH) metabolizációs kapacitással rendelkező, 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél előforduló metabolikus acidózisból eredő lehetséges kockázatokkal kapcsolatosak a status epilepticus kezelése során, ami potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tekinthető.

A CHMP tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A CHMP ezen, az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 13. cikke szerinti referral-eljárásában felvetett kérdés az, hogy a Lorazepam Macure gyógyszer forgalombahozatali engedélye módosítható-e többek között egy új javallat – „*a status epilepticus kontrollálására felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél, valamint 1 hónapos és idősebb csecsemőknél*” – hozzáadásával, figyelembe véve a gyógyszer által együttesen tartalmazott alkohol segédanyagok (benzil-alkohol, propilén-glikol és polietilén-glikol (PEG 400; más néven makrogol 400)) felhalmozódását követően az 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél kialakuló metabolikus acidózis potenciális kockázatából eredő lehetséges mellékhatásokat, mivel ezek mind az ADH anyagcserét korlátozó szubsztrátjai.

A rendelkezésre álló adatok és a forgalombahozatali engedély jogosultja által a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázattal kapcsolatban felvetett kifogásokra adott válaszok, valamint a nem klinikai kérdésekkel foglalkozó munkacsoport (NcWP) és a gyermekgyógyászati bizottság (PDCO) által a CMDh referral-eljárással összefüggésben benyújtott válaszok felülvizsgálatát követően a CHMP megállapította, hogy módosítani kell a kísérőiratokat annak érdekében, hogy megfelelően minimalizálni lehessen kisgyermekeknél a segédanyagok együttes alkalmazásával összefüggő metabolikus acidózisból eredő kockázatokat. A CHMP úgy vélte, hogy nem lehetséges a klinikai megfigyelés status epilepticus által okozott egészségügyi vészhelyzet esetén, amikor a gyógyszer teljes adagját egy 10–15 perces időkereten belül adják be. Ezért a CHMP egyetértett azzal, hogy a segédanyagokkal szembeni expozíciót a toxikus szintek alatt kell tartani. Ezért a segédanyagok felhalmozódása miatti potenciális toxicitás megelőzése érdekében a Lorazepam Macure maximális adagját 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében 24 órán belül nem szabad megismételni. Ezenfelül a CHMP azon a véleményen volt, hogy a Lorazepam Macure alkalmazásának ellenjavalltnak kell lennie újszülötteknél a populáció sérülékenysége, valamint vese- és metabolizációs kapacitásuk éretlensége miatt. Ezenfelül a segédanyagok kombinált alkalmazásához társuló metabolikus acidózisból eredő kockázatokra vonatkozó figyelmeztetéseket kell hozzáadni a kísérőiratokhoz,

tekintettel a 4 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél az ezek felhalmozódásából eredő toxicitás magasabb kockázatára.

Ennek következtében a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Lorazepam Macure forgalombahozatali engedélyének többek között „a status epilepticus kontrollálására felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél, valamint 1 hónapos és idősebb csecsemőknél” új javallattal való kiegészítésével történő módosítása engedélyezhető, amennyiben a kísérőiratokat 4 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél az ADH-szubsztrát segédanyagoknak a Lorazepam Macure-ban (lorazepám) való lehetséges együttes felhalmozódása miatt kialakuló metabolikus acidózisból eredő kockázatok minimalizálása céljából módosítják.

Megállapították, hogy a Lorazepam Macure a segédanyagok (benzil-alkohol, propilén-glikol és polietilén-glikol) ugyanazon kombinációját tartalmazza, mint az ugyanarra a célpopulációra vonatkozóan javallott referencia-gyógyszere. A CHMP extrapoláció útján azt javasolja, hogy minden olyan, a Lorazepam Macure-ban jelen lévő alkohol segédanyagok (benzil-alkohol, propilén-glikol és polietilén-glikol) közül legalább kettőt tartalmazó, 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél a status epilepticus kontrollálására javallott és az EU-ban jelenleg engedélyezett vagy a jövőben engedélyezési eljárást tárgyát képező gyógyszer kísérőiratait tartalmazzák a jelenlegi eljárás tudományos értékeléséből eredő módosításokat.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban benyújtott adatok összességét. Ezenfelül a bizottság megvizsgálta a nem klinikai kérdésekkel foglalkozó munkacsoport (NcWP) és a gyermekgyógyászati bizottság (PDCO) által a CMDh referral-eljárás keretében benyújtott válaszokat.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a 4 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél tovább kell minimalizálni az alkohol-dehidrogenáz (ADH)-szubsztrát segédanyagoknak a Lorazepam Macure-ban (lorazepám) való lehetséges együttes felhalmozódásához társuló metabolikus acidózisból eredő kockázatokat.
- Ezért a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőiratokat módosítani kell annak érdekében, hogy azok tükrözzék a következőket: a maximális dózist 5 év alatti gyermekeknél 24 órán belül nem szabad megismételni, a gyógyszer adása újszülötteknél ellenjavallt a status epilepticus javallatában, továbbá hogy figyelmeztetést tartalmazzanak az ebben a betegpopulációban a segédanyagok kombinációjához társuló metabolikus acidózisból eredő kockázatokkal kapcsolatban.

Következésképpen a bizottság javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélye feltételeinek módosítását a kísérőiratok javasolt szövegének a CHMP véleménye III. mellékletében rögzített, elfogadott módosításai mellett.