

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Paraiška dėl II tipo registracijos sąlygų keitimo pateikta 2022 m. rugpjūčio 19 d. taikant Lorazepam Macure (lorazepamo) 4 mg/ml injekcinio tirpalo savitarpio pripažinimo procedūrą, siekiant atnaujinti preparato informacinius dokumentus pagal referencinio vaisto – Xilmac 4 mg/ml injekcinio tirpalo – informacinius dokumentus. Registracijos sąlygų keitimas apima Lorazepam Macure preparato informacinių dokumentų atnaujinimą visose susijusiose valstybėse narėse taikant kartotinę procedūrą. Pakeitus registracijos sąlygas įtraukta nauja indikacija – „*suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėnesio epilepsinės būklės kontrolė*“, kaip ir referencinio vaistinio preparato dokumentuose. Referencinė valstybė narė yra Nyderlandai (NL). Susijusios valstybės narės yra Austrija (AT), Belgija (BE), Danija (DK), Suomija (FI), Vokietija (DE), Airija (IE), Italija (IT), Norvegija (NO), Slovėnija (SI), Švedija (SE).

Kadangi Švedijos iškelti svarbūs klausimai dėl neklinikinių ir klinikinių aspektų, susijusių su galima metabolinės acidozės rizika vaikams iki 12 metų, liko neišspręsti, 2023 m. liepos 27 d., vadovaudamiesi Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 1 dalies 1 pastraipa, Nyderlandai šią procedūrą perdavė svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)). Nepavykus pasiekti susitarimo, procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Todėl 2024 m. vasario 1 d. Nyderlandai (referencinė valstybė narė) pradėjo Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą. Ji susijusi su Švedijos prieštaravimais dėl rizikos, kurią gali kelti metabolinė acidozė nuo epilepsijos gydomiems jaunesniems nei 5 metų vaikams, kurių alkoholio dehidrogenazės (ADH) metabolinis pajėgumas nesusiformavęs; tai laikoma potencialiai didele grėsme visuomenės sveikatai.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnyje numatytos kreipimosi į CHMP procedūros metu buvo iškeltas klausimas, ar vaistinio preparato Lorazepam Macure registracijos pažymėjimo sąlygas būtų galima keisti, siekiant, be kita ko, jį papildyti nauja indikacija „*suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėnesio epilepsinės būklės kontrolė*“, atsižvelgiant į galimą nepageidaujamą poveikį, kurį jaunesniems nei 5 metų vaikams gali sukelti metabolinė acidozė dėl vaistiniame preparate esančių alkoholio pagalbinių medžiagų (benzilo alkoholio, propilenglikolio ir polietileno glikolio (PEG 400, taip pat vadinamu makrogoliu 400) – visi jie yra ADH substratai, slopinantys metabolizmo procesą.

Peržiūrėjęs turimus duomenis ir registruotojo pateiktus atsakymus į išreikštus prieštaravimus dėl potencialiai didelės grėsmės visuomenės sveikatai, taip pat neklinikinės darbo grupės (NcWP) ir Pediatrijos komiteto (PDCO) atsakymus, pateiktus per kreipimosi į CMD(h) procedūrą, CHMP nusprendė, kad siekiant reikiamai sumažinti vaikams kylančią metabolinės acidozės riziką, kurią kelia vaisto pagalbinės medžiagos, reikia iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus. CHMP laikėsi nuomonės, kad klinikinės stebėsenos neįmanoma atlikti, kai, kilus epilepsijos priepuoliui, teikiama skubi medicininė pagalba ir per 10–15 minučių pacientui suleidžiama visa vaistinio preparato dozė. Todėl CHMP sutarė, kad pagalbinių medžiagų ekspozicija turi nesiekti kenksmingo lygio. Tad siekiant išvengti galimo kenksmingo poveikio dėl pagalbinių medžiagų kaupimosi, jaunesniems nei 5 metų vaikams, kuriems jau suleista didžiausia Lorazepam Macure dozė, antrą kartą per parą jos leisti negalima. Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad Lorazepam Macure neturi būti skiriamas naujagimiams, nes šiai grupei priskiriami asmenys yra pažeidžiami, nesusiformavusi jų inkstų funkcija ir metabolizmo sistema. Be to, informaciją reikia papildyti įspėjimais apie metabolinės acidozės keliamą riziką dėl vaiste esančių pagalbinių medžiagų, nes dėl jų kaupimosi 4 savaitėms–5 metų vaikų organizme kenksmingo poveikio rizika padidėja.

Dėl šios priežasties CHMP nutarė keisti Lorazepam Macure registracijos pažymėjimą, įtraukiant, be kita ko, naują indikaciją „*suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėnesio epilepsinės būklės*“.

kontrolė", kuri gali būti patvirtinta, jei bus iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai, kad būtų kuo labiau sumažinta metabolinės acidozės rizika, kurią kelia galimas Lorazepam Macure (lorazepamo) pagalbinių ADH medžiagų kaupimasis 4 savaitių–5 metų amžiaus vaikų organizme.

Atsižvelgta į tai, kad Lorazepam Macure sudėtyje yra tų pačių pagalbinių medžiagų (benzilo alkoholio, propilenglikolio ir polietilenglikolio), kaip ir referenciniame vaistiniame preparate, skirtame tai pačiai tikslinei populiacijai. CHMP, taikydamas ekstrapoliacijos principą, rekomenduoja, kad į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bent dviejų Lorazepam Macure sudėtyje esančių alkoholio pagalbinių medžiagų (benzilo alkoholio, propilenglikolio ir polietileno glikolio), skirtų epilepsinės būklės kontrolei jaunesniems nei 5 metų vaikams ir šiuo metu įregistruotų ES arba kurioms registracijos procedūros bus taikomos ateityje, informacinius dokumentus būtų įtraukti pakeitimai, padaryti atsižvelgiant į šiuo metu vykdomos procedūros mokslinį vertinimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi:

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Reglamento Nr. 1234/2008 13 straipsnį;
- komitetas apsvarstė visus registruotojo pateiktus duomenis, išreiškus prieštaravimus dėl potencialiai didelės grėsmės visuomenės sveikatai. Be to, komitetas apsvarstė Neklinikinės darbo grupės (NcWP) ir Pediatrijos komiteto (PDCO) atsakymus, pateiktus kreipimosi į CMDh procedūros metu.
- Komitetas laikėsi nuomonės, kad reikia dar labiau sumažinti metabolinės acidozės riziką dėl galimo alkoholio dehidrogenazės (ADH) substrato pagalbinių medžiagų kaupimosi Lorazepam Macure (lorazepamą) vartojančių 4 savaitių–5 metų vaikų organizme.
- Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad preparato informaciniai dokumentai turi būti iš dalies pakeisti, nurodant, kad jaunesniems nei 5 metų vaikams didžiausios dozės negalima skirti antrą kartą per parą, kad šio vaistinio preparato negalima vartoti naujagimiams, esant epilepsinės būklės indikacijai, ir kad reikia įspėti apie metabolinės acidozės šiai pacientų populiacijai riziką, kurią kelia pagalbinių medžiagų derinys.

Dėl šių priežasčių komitetas rekomenduoja keisti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimo sąlygas, jei bus padaryti suderinti CHMP nuomonės III priede pateiktos preparato informacinių dokumentų formuluotės pakeitimai.