

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Applikazzjoni ta' varjazzjoni tat-tip II giet sottomessa skont il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku għal Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, soluzzjoni għal injezzjoni fid-19 ta' Awwissu 2022 biex l-informazzjoni dwar il-prodott tiġi aġġornata f'konformità ma' dik tal-prodott mediċinali ta' referenza: Xilmac 4 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni. L-ambitu tal-varjazzjoni (C.I.z) huwa aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott għal Lorazepam Macure fl-Istati Membri kkonċernati kollha (CMS) b'segwitu għal proċedura ta' użu ripetut (RUP). Il-varjazzjoni kienet tinkludi ż-żieda ta' indikazzjoni ġdida "*għall-kontroll tal-istatus epilepticus fl-adulti, l-adolesxenti, it-tfal u t-trabi mill-età ta' xahar*", f'konformità mal-prodott mediċinali ta' referenza. L-Istat Membru ta' referenza (RMS) huwa n-Netherlands (NL). Is-CMS huma l-Awstrija (AT), il-Belġju (BE), id-Danimarka (DK), il-Finlandja (FI), il-Ġermanja (DE), l-Irlanda (IE), l-Italja (IT), in-Norveġja (NO), is-Slovenja (SI), l-Iżvezja (SE).

Peress li kwistjonijiet ewlenin imqajma mill-SE baqgħu mhux solvuti dwar aspetti mhux kliniċi u kliniċi relatati mar-riskju potenzjali ta' aċidożi metabolika fi tfal taħt it-12-il sena, il-proċedura giet riferuta min-NL lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), skont l-Artikolu 13(1), paragrafu 1 tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008 fis-27 ta' Lulju 2023. Minhabba li ma setax jintlaħaq qbil, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP.

Għaldaqstant, fl-1 ta' Frar 2024, l-RMS NL skatta riferiment skont l-Artikolu 13(2) tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008. Dan jirreferi għall-oġġezzjonijiet tal-SE relatati mar-riskji potenzjali li jirriżultaw mill-aċidożi metabolika fi tfal taħt il-5 snin, magħrufa li għandhom kapacià metabolika immatura ta' alkoħol deidroġenazi (ADH), fit-trattament tal-istatus epilepticus, ikkunsidrata bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH).

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Il-kwistjoni li tqajmet f'din il-proċedura ta' riferiment tas-CHMP skont l-Artikolu 13 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008 hija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali Lorazepam Macure tistax tiġi varjata biex tinkludi, fost l-oħrajn, iż-żieda ta' indikazzjoni ġdida "*għall-kontroll tal-istatus epilepticus fl-adulti, fl-adolesxenti, fit-tfal u fit-trabi mill-età ta' xahar*" li tikkunsidra l-effetti avversi potenzjali li jirriżultaw mir-riskju potenzjali ta' aċidożi metabolika fit-tfal taħt il-5 snin wara l-akkumulazzjoni tal-eċċipjenti tal-alkoħol (alkoħol benziliku, glikol propileniku, u polietilenglikol (PEG 400; magħruf ukoll bħala macrogol 400)) ikkombinati fil-prodott mediċinali, peress li dawn huma kollha substrati ta' ADH, pass ta' limitazzjoni tal-metabolizmu.

Wara r-rieżami tad-data disponibbli u r-risponsi mill-MAH fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala rispons għall-PSRPH kif ukoll għall-Grupp ta' Hidma Mhux Klinikali (NcWP) u tal-Kumitat Pedjatriku (PDCO) ipprovduti fil-kuntest tal-proċedura ta' riferiment tas-CMDh, is-CHMP ikkunsidra li emendi fejn huma meħtieġa għall-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġu minimizzati b'mod adegwat ir-riskji li jirriżultaw mill-aċidożi metabolika assoċjati mal-kombinazzjoni ta' eċċipjenti fit-tfal żgħar. Is-CHMP ikkunsidra li l-monitoraġġ kliniku mhuwiex fattibbli fl-emergenza medika tal-istatus epilepticus fejn id-doża sħiħa tal-prodott mediċinali tingħata f'perjodu ta' żmien ta' 10-15-il minuta. Għaldaqstant, is-CHMP qabel li l-esponiment għall-eċċipjenti għandha tinzamm taħt kwalunkwe livell tossiku. Għalhekk, id-doża massima ta' Lorazepam Macure ma għandhiex tiġi ripetuta fi żmien 24 siegħa fi tfal taħt l-età ta' 5 snin, sabiex tiġi evitata tossiċità potenzjali minhabba l-akkumulazzjoni ta' eċċipjenti. Barra minn hekk, is-CHMP kien tal-fehma li Lorazepam Macure għandu jiġi kontraindikati fit-trabi tat-twelid minhabba l-vulnerabbiltà tal-popolazzjoni, u l-immaturità tal-kapacià renali u metabolika tagħhom. Barra minn hekk, twissijiet dwar ir-riskji li jirriżultaw mill-aċidożi metabolika assoċjati mal-kombinazzjoni tal-eċċipjenti għandhom jiġdiedu minhabba r-riskju akbar ta' tossiċità li jirriżulta mill-akkumulazzjoni tagħhom fit-tfal mill-età ta' 4 ġimgħat sal-età ta' 5 snin.

B'konsegwenza ta' dan, is-CHMP ikkunsidra li l-varjazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Lorazepam Macure billi żied, fost l-oħrajn, l-indikazzjoni l-ġdida "*għall-kontroll tal-istatus epilepticus fl-adulti, fl-adolesxenti, fit-tfal u fit-trabi mill-età ta' xahar*", approvata, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni tal-prodott biex jiġu minimizzati r-riskji li jirriżultaw minn aċidożi metabolika assoċjata mal-akkumulazzjoni kkombinata possibbli ta' eċċipjenti tas-substrat ta' ADH f'Lorazepam Macure (lorazepam) fi tfal mill-età ta' 4 ġimgħat sal-età ta' 5 snin.

Ġie nnutat li Lorazepam macure fih l-istess kombinazzjoni ta' eċċipjenti (alkoħol benziliku, glikol propileniku u polietilenglikol) bħall-prodott mediċinali ta' referenza tiegħu indikat fl-istess popolazzjoni fil-mira. Is-CHMP jirrakkomanda permezz ta' estrapolazzjoni li l-prodotti mediċinali kollha li fihom tal-inqas tnejn mill-eċċipjenti tal-alkoħol preżenti f'Lorazepam Macure (alkoħol benziliku, glikol propileniku u polietilenglikol), indikati għall-kontroll tal-istatus epilepticus fi tfal taħt l-età ta' 5 snin u li attwalment huma awtorizzati fl-UE jew soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri jinkludu l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott li jirriżultaw mill-evalwazzjoni xjentifika tal-proċedura attwali.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 13 tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mill-MAH fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH). Barra minn hekk, il-Kumitat ikkunsidra t-tweġibiet mill-Grupp ta' Hídma Mhux Klinika (NcWP) u l-Kumitat Pedjatriku (PDCO) ipprovduti fil-kuntest tal-proċedura ta' riferiment tas-CMDh.
- Il-Kumitat ikkunsidra li r-riskji li jirriżultaw minn aċidożi metabolika assoċjata mal-akkumulazzjoni kkombinata possibbli ta' eċċipjenti tas-substrat ta' alkoħol deidroġenażi (ADH) f'Lorazepam Macure (lorazepam) fi tfal mill-età ta' 4 ġimgħat sal-età ta' 5 snin, għandhom ikomplu jiġu minimizzati.
- Għalhekk, il-Kumitat ikkonkluda dwar l-emendi tal-informazzjoni dwar il-prodott biex jirrifletti li d-doża massima ma għandhiex tiġi ripetuta fi żmien 24 siegħa fi tfal taħt l-età ta' 5 snin, li l-prodott mediċinali huwa kontraindikati fi trabi tat-twelid fl-indikazzjoni ta' status epilepticus, kif ukoll biex iwissi dwar ir-riskji li jirriżultaw mill-aċidożi metabolika assoċjati mal-kombinazzjoni tal-eċċipjenti f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP soġġett għall-emendi maqbula fil-formulazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.