

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 19 sierpnia 2022 r. złożono wniosek o zmianę typu II w ramach procedury wzajemnego uznania dla leku Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w celu zaktualizowania druków informacyjnych zgodnie z informacjami dotyczącymi referencyjnego produktu leczniczego: Xilmac 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Zakres tej zmiany (C.I.z) to aktualizacja druków informacyjnych dotyczących leku Lorazepam Macure we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich (ZPC) po przeprowadzeniu procedury ponownego użycia (ang. *repeat use procedure*, RUP). Zmiana ta polegała na dodaniu nowego wskazania do stosowania: „w celu kontroli stanu padaczkowego u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1. miesiąca życia”, zgodnie z referencyjnym produktem leczniczym. Referencyjnym państwem członkowskim (RPC) jest Holandia (NL). ZPC to Austria (AT), Belgia (BE), Dania (DK), Finlandia (FI), Irlandia (IE), Niemcy (DE), Norwegia (NO), Słowenia (SI), Szwecja (SE), Włochy (IT).

Ponieważ główne kwestie podniesione przez SE pozostały nierozwiązane w odniesieniu do nieklinicznych i klinicznych aspektów związanych z potencjalnym ryzykiem wystąpienia kwasicy metabolicznej u dzieci poniżej 12. roku życia, w dniu 27 lipca 2023 r. NL przekazała procedurę Grupie koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) na mocy art. 13 ust. 1 pkt 1 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008. Ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia, procedurę przekazano do CHMP.

W dniu 1 lutego 2024 r. RPC NL wszczęło zatem procedurę przekazania na podstawie art. 13 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008. Dotyczy to zastrzeżeń zgłoszonych przez SE dotyczących potencjalnych zagrożeń związanych z kwasicą metaboliczną u dzieci poniżej 5. roku życia, o których wiadomo, że mają niedojrzałą zdolność metaboliczną dehydrogenazy alkoholowej (ang. *alcohol dehydrogenase*, ADH), w leczeniu stanu padaczkowego, uznawanego za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

W ramach tej procedury arbitrażowej CHMP zgodnie z art. 13 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 podniesiono kwestię tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lorazepam Macure można zmienić poprzez dodanie nowego wskazania do stosowania „w celu kontroli stanu padaczkowego u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1. miesiąca życia”, z uwzględnieniem potencjalnych działań niepożądanych wynikających z potencjalnego ryzyka wystąpienia kwasicy metabolicznej u dzieci poniżej 5. roku życia po akumulacji w produkcie leczniczym substancji pomocniczych będących alkoholami [alkoholu benzylogol, glikolu propylenowego i glikolu polietylenowego (PEG 400; znanego również jako makrogol 400)], ponieważ wszystkie te substraty ADH stanowią etap ograniczający metabolizm.

Po przeglądzie dostępnych danych i odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego dotyczących zastrzeżeń zgłoszonych jako potencjalnych poważnych zagrożeń dla zdrowia publicznego, a także odpowiedzi grupy roboczej ds. nieklinicznych (ang. *Non-Clinical Working Party*, NcWP) i Komitetu Pediatrycznego (PDCO) przedstawionych w kontekście procedury arbitrażowej CMDh, CHMP uznał, że w stosownych przypadkach konieczne są zmiany w drukach informacyjnych w celu odpowiedniego zminimalizowania ryzyka wynikającego z kwasicy metabolicznej związanej ze skojarzeniem substancji pomocniczych u małych dzieci. CHMP uznał, że monitorowanie kliniczne nie jest możliwe w nagłych przypadkach stanu padaczkowego, gdy pełna dawka produktu leczniczego podawana jest w ciągu 10-15 minut. W związku z tym CHMP zgodził się, że narażenie na substancje pomocnicze należy utrzymywać poniżej jakiegokolwiek toksycznego poziomu. W związku z tym u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia lat nie należy powtarzać maksymalnej dawki leku Lorazepam Macure w ciągu 24 godzin, aby zapobiec potencjalnej toksyczności wynikającej z nagromadzenia substancji pomocniczych. Ponadto CHMP był zdania, że stosowanie leku Lorazepam Macure powinno być przeciwwskazane u noworodków ze względu na podatność populacji na

zagrożenia oraz niedojrzałość ich nerek i zdolności metabolicznej. Ponadto należy dodać ostrzeżenia dotyczące zagrożeń wynikających z kwasicy metabolicznej związanej ze skojarzeniem substancji pomocniczych, ponieważ u dzieci od 4. tygodnia życia do 5. roku życia występuje większe ryzyko toksyczności wynikającej z akumulacji tych substancji.

W rezultacie CHMP rozpatrzył zmianę w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu Lorazepam Macure, dodając między innymi możliwe do zatwierdzenia nowe wskazanie: *w celu kontroli stanu padaczkowego u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1. miesiąca życia*, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych dotyczących minimalizowania ryzyka wynikającego z kwasicy metabolicznej związanej z możliwą łączną akumulacją substancji pomocniczych ADH w produkcie Lorazepam Macure (lorazepam) u dzieci w wieku od 4. tygodnia życia do 5 roku życia.

Zwrócono uwagę, że Lorazepam Macure zawiera takie samo skojarzenie substancji pomocniczych (alkoholu benzyłowego, glikolu propylenowego i glikolu polietylenowego), jak w przypadku jego referencyjnego produktu leczniczego wskazanego w tej samej populacji docelowej. CHMP zaleca poprzez ekstrapolację, aby wszystkie produkty lecznicze zawierające co najmniej dwie z substancji pomocniczych obecnych w leku Lorazepam Macure (alkohol benzyłowy, glikol propylenowy i glikol polietylenowy), wskazane do kontroli stanu padaczkowego u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia i obecnie dopuszczone do obrotu w UE lub będące przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, zawierały zmiany w drukach informacyjnych wynikające z oceny naukowej obecnej procedury.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008;
- Komitet rozważył wszystkie dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w związku ze zgłoszonymi zastrzeżeniami dotyczącymi potencjalnie poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego. Ponadto Komitet rozpatrzył odpowiedzi NcWP i PDCO przedstawione w kontekście procedury przekazania sprawy CMDh.
- Komitet uznał, że należy jeszcze w większym stopniu zminimalizować ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej związane z ewentualną łączną akumulacją substratu substancji pomocniczych dehydrogenazy alkoholowej w leku Lorazepam Macure (lorazepam) u dzieci w wieku od 4 tygodnia życia do 5. roku życia.
- Z tego względu Komitet stwierdził, że zmiany w drukach informacyjnych produktu w celu odzwierciedlenia faktu, iż nie należy powtarzać maksymalnej dawki w ciągu 24 godzin u dzieci poniżej 5. roku życia oraz że produkt leczniczy jest przeciwwskazany dla noworodków we wskazaniu „stan padaczkowy”, a także w celu ostrzeżenia o zagrożeniach wynikających z kwasicy metabolicznej związanej ze skojarzeniem substancji pomocniczych w tej populacji pacjentów.

Dlatego też Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I do opinii CHMP, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w proponowanej treści druków informacyjnych, zgodnie z załącznikiem III do opinii CHMP.