

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Žiadosť o zmenu typu II bola predložená 19. augusta 2022 v rámci postupu vzájomného uznávania pre liek Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml injekčný roztok s cieľom aktualizovať informácie o lieku v súlade s informáciami o referenčnom lieku: Xilmac 4 mg/ml injekčný roztok. Predmetom zmeny (C.I.z) je aktualizácia informácií o lieku Lorazepam Macure vo všetkých dotknutých členských štátoch na základe postupu opakovaného použitia (RUP). Zmena zahŕňala pridanie novej indikácie „na kontrolu status epilepticus u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca“, ako je to v prípade referenčného lieku. Referenčným členským štátom je Holandsko (NL). Dotknuté členské štáty sú Rakúsko (AT), Belgicko (BE), Dánsko (DK), Fínsko (FI), Nemecko (DE), Írsko (IE), Taliansko (IT), Nórsko (NO), Slovinsko (SI), Švédsko (SE).

Keďže zostali nevyriešené dôležité otázky prednesené Švédskom a týkajúce sa klinických a neklinických aspektov súvisiacich s potenciálnym rizikom metabolickej acidózy u detí mladších ako 12 rokov, Holandsko 27. júla 2023 postúpilo vec Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 13 ods. 1 nariadenia (ES) č. 1234/2008. Keďže sa nepodarilo dosiahnuť zhodu, vec bola postúpená výboru CHMP.

Referenčný členský štát Holandsko inicioval 1. februára 2024 postúpenie veci podľa článku 13 ods. 2 nariadenia (ES) č. 1234/2008. Týka sa to námietok Švédska k potenciálnym rizikám vyplývajúcim z metabolickej acidózy u detí mladších ako 5 rokov, o ktorých je známe, že majú nezrelú metabolickú kapacitu alkoholdehydrogenázy (ADH) pri liečbe status epilepticus, čo sa považuje za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie (PSRPH).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Otázkou, nastolenou v tomto konaní o postúpenej veci výboru CHMP podľa článku 13 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008, je, či by sa povolenie na uvedenie na trh pre liek Lorazepam Macure mohlo zmeniť tak, aby zahŕňalo aj pridanie novej indikácie „na kontrolu status epilepticus u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca“ vzhľadom na potenciálne nežiaduce účinky vyplývajúce z možného rizika metabolickej acidózy u detí mladších ako 5 rokov po akumulácii pomocných látok alkoholu (benzylalkoholu, propylénglykolu a polyetylénglykolu (PEG 400; známeho aj ako makrogol 400)) kombinovaných v lieku, keďže všetky uvedené sú substráty ADH, čo je limitujúci krok metabolizmu.

Výbor CHMP po preskúmaní dostupných údajov a odpovedí od držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúcich sa námietok vznesených ako potenciálne závažných rizík pre verejné zdravie, ako aj odpovedí neklinickej pracovnej skupiny (NcWP) a Pediatrického výboru (PDCO) predložených v kontexte konania o postúpenej veci koordinačnej skupine CMDh usúdil, že v prípade potreby sú potrebné zmeny v informáciách o lieku, aby sa primerane minimalizovali riziká vyplývajúce z metabolickej acidózy spojennej s kombináciou pomocných látok u malých detí. Výbor CHMP usúdil, že klinické monitorovanie nie je realizovateľné v naliehavej zdravotnej situácii pri status epilepticus, keď sa podáva plná dávka lieku v časovom rámci 10 – 15 minút. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že expozícia pomocným látkam by sa mala udržiavať pod úrovňou toxických látok. Preto by sa maximálna dávka lieku Lorazepam mAcure nemala opakovať do 24 hodín u detí mladších ako 5 rokov, aby sa zabránilo potenciálnej toxicite spôsobenej nahromadením pomocných látok. Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že liek Lorazepam Macure má byť kontraindikovaný u novorodencov vzhľadom na zraniteľnosť tejto populácie a nezrelosť ich renálnej a metabolickej kapacity. Okrem toho sa majú pridať upozornenia na riziká vyplývajúce z metabolickej acidózy spojennej s kombináciou pomocných látok vzhľadom na vyššie riziko toxicity vyplývajúce z ich hromadenia u detí vo veku od 4 týždňov do 5 rokov.

Výbor CHMP preto považuje za schváliteľnú zmenu povolenia na uvedenie lieku Lorazepam Macure na trh, ktorou okrem iného spočíva v doplnení novej indikácie „na kontrolu status epilepticus u

dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca", pod podmienkou schválenia dohodnutých zmien v informáciách o lieku s cieľom minimalizovať riziká vyplývajúce z metabolickej acidózy spojené s možnou kombinovanou akumuláciou substrátu excipientov ADH u detí vo veku od 4 týždňov do 5 rokov v súvislosti s liekom Lorazepam Macure (lorazepam).

Liek Lorazepam Macure obsahuje rovnakú kombináciu pomocných látok (benzylalkohol, propylénglykol a polyetylénglykol) ako jeho referenčný liek indikovaný v rovnakej cieľovej populácii. Výbor CHMP extrapoláciou odporúča, aby všetky lieky obsahujúce aspoň dve alkoholové pomocné látky prítomné v lieku Lorazepam Macure (benzylalkohol, propylénglykol a polyetylénglykol), indikované na kontrolu status epilepticus u detí mladších ako 5 rokov, ktoré sú v súčasnosti povolené v EÚ alebo podliehajú budúcim povoľovacím postupom, obsahovali zmeny informácií o lieku vyplývajúce z vedeckého hodnotenia súčasného postupu.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

keďže:

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 13 nariadenia (ES) č. 1234/2008,
- výbor zohľadnil všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti so vznesenými námietkami o potenciálne závažnom riziku pre verejné zdravie (PSRPH), výbor vzal tiež na vedomie odpovede neklinickej pracovnej skupiny (NcWP) a Pediatrickeho výboru (PDCO) predložené v kontexte konania o postúpenej veci koordinačnej skupine CMDh,
- výbor usúdil, že riziká vyplývajúce z metabolickej acidózy spojené s možnou kombinovanou akumuláciou pomocných látok zo substrátov alkoholdehydrogenázy (ADH) v lieku Lorazepam Macure (lorazepam) u detí vo veku od 4 týždňov do 5 rokov sa majú ešte viac zminimalizovať,
- výbor preto dospel k záveru o zmenách v informáciách o lieku s cieľom zohľadniť, že maximálna dávka sa nemá opakovať do 24 hodín u detí mladších ako 5 rokov, že liek je u novorodencov kontraindikovaný v indikácii status epilepticus a tiež s cieľom upozorniť na riziká vyplývajúce z metabolickej acidózy súvisiacej s kombináciou pomocných látok v tejto populácii pacientov.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie liekov uvedených v prílohe I k stanovisku CHMP na trh pod podmienkou schválenia dohodnutých zmien v informáciách o lieku, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.