

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Vloga za spremembo tipa II je bila predložena v okviru postopka z medsebojnim priznavanjem za zdravilo Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, raztopina za injiciranje, dne 19. avgusta 2022, da se informacije o zdravilu posodobijo v skladu z informacijami o referenčnem zdravilu: Xilmac 4 mg/ml raztopina za injiciranje. Obseg spremembe je posodobitev informacij o zdravilu za zdravilo Lorazepam Macure v vseh zadevnih državah članicah po postopku za ponovljeno uporabo (RUP). Sprememba je vključevala dodajanje nove indikacije „za nadzor epileptičnega statusa pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od enega meseca“ v skladu z referenčnim zdravilom. Referenčna država članica je Nizozemska (NL). Zadevne države članice so Avstrija (AT), Belgija (BE), Danska (DK), Finska (FI), Nemčija (DE), Irska (IE), Italija (IT), Norveška (NO), Slovenija (SI), Švedska (SE).

Ker so glavna vprašanja, ki jih je izpostavila Švedska, ostala nerazrešena glede nekliničnih in kliničnih vidikov, povezanih z morebitnim tveganjem presnovne acidoze pri otrocih, mlajših od 12 let, je Nizozemska zadevo napotila na Usklajevalno skupino za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) 27. julija 2023 v skladu s členom 13(1) Uredbe (ES) št. 1234/2008. Ker ni bilo mogoče doseči dogovora, so postopek napotili na odbor CHMP.

Referenčna država članica Nizozemska je 1. februarja 2024 sprožila napotitev v skladu s členom 13(2) Uredbe (ES) št. 1234/2008. To se nanaša na ugovore Švedske v zvezi z morebitnimi tveganji pri zdravljenju epileptičnega statusa, povezanimi s presnovno acidozo pri otrocih, mlajših od pet let, za katere je znano, da imajo nezrelo presovno zmogljivost alkoholne dehidrogenaze (ADH), ki veljajo za morebitno resno tveganje za javno zdravje.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

Vprašanje, izpostavljeno v tem napotitvenem postopku odbora CHMP v skladu s členom 13 Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008, se nanaša na to, ali bi se dovoljenje za promet z zdravilom Lorazepam Macure lahko spremenilo tako, da bi med drugim vključevalo dodatek nove indikacije „za nadzor epileptičnega statusa pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od enega meseca“, ob upoštevanju možnih neželenih učinkov, ki so posledica možnega tveganja zaradi presnovne acidoze pri otrocih, mlajših od pet let, zaradi kopičenja alkoholnih pomožnih snovi (benzil alkohola, propilen glikola in polietilen glikola (PEG 400; znanega tudi kot makrogol 400)), kombiniranih v zdravilu, saj so vsi substrati encima alkoholne dehidrogenaze, ki je mejna stopnja presnove.

Po pregledu razpoložljivih podatkov in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z ugovori, izraženimi kot morebitno resno tveganje za javno zdravje ter odzivi neklinične delovne skupine (NcWP) in Odbora za pediatrijo (PDCO), predloženimi v okviru napotitvenega postopka skupine CMDh, je odbor CHMP menil, da so spremembe informacij o zdravilu potrebne, da se pri majhnih otrocih ustrezno zmanjša tveganje zaradi presnovne acidoze, povezane s kombinacijo pomožnih snovi. Odbor CHMP je presodil, da klinično spremljanje v nujnih zdravstvenih primerih epileptičnega statusa ni izvedljivo, kadar se celotni odmerek zdravila daje v časovnem razponu od 10 do 15 minut. Zato se je strinjal, da je treba izpostavljenost pomožnim snovem ohranjati pod vsemi toksičnimi ravni. Posledično se največji odmerek zdravila Lorazepam Macure ne sme ponoviti v 24 urah pri otrocih, mlajših od pet let, da se prepreči morebitna toksičnost zaradi kopičenja pomožnih snovi. Poleg tega je odbor CHMP menil, da bi bilo treba zdravilo Lorazepam Macure kontraindicirati pri novorojenčkih zaradi njihove ranljivosti ter nezrelosti njihove ledvične in presnovne zmogljivosti. Dodati je treba tudi opozorila o tveganju zaradi presnovne acidoze, ki lahko nastane zaradi kombinacije pomožnih snovi in pri otrocih, starih od štirih tednov do pet let, poveča tveganje toksičnosti zaradi kopičenja.

Zato je odbor CHMP menil, da je sprememba dovoljenja za promet z zdravilom Lorazepam Macure, ki med drugim dodaja novo indikacijo „za nadzor epileptičnega statusa pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od enega meseca“, sprejemljiva, če se skladno z dogovorom spremenijo informacije o zdravilu za zmanjšanje tveganja zaradi presnovne acidoze, povezane z morebitnim kombiniranim kopičenjem pomožnih snovi substratov alkoholne dehidrogenaze v zdravilu Lorazepam Macure (lorazepam) pri otrocih, starih od štiri tedne do pet let.

Ugotovljeno je bilo, da Lorazepam Macure vsebuje enako kombinacijo pomožnih snovi (benzil alkohol, propilen glikol in polietilen glikol) kot referenčno zdravilo, namenjeno isti ciljni populaciji. Odbor CHMP z ekstrapolacijo priporoča, da se v vsa zdravila, ki vsebujejo vsaj dve pomožni snovi, ki sta prisotni v zdravilu Lorazepam Macure (benzil alkohol, propilen glikol in polietilen glikol), ki so indicirana za nadzor epileptičnega statusa pri otrocih, mlajših od pet let, in so trenutno odobrena v EU ali bodo predmet prihodnjih postopkov odobritve, vključijo spremembe informacij o zdravilu, ki izhajajo iz znanstvene ocene sedanjega postopka.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 13 Uredbe (ES) št. 1234/2008;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z zadržki, izpostavljenimi kot morebitno resno tveganje za javno zdravje (PSRPH). Poleg tega je upošteval tudi odgovora neklinične delovne skupine (NcWP) in Odbora za pediatrijo (PDCO), predloženih v okviru napotitvenega postopka skupine CMDh;
- odbor je menil, da je treba tveganje zaradi presnovne acidoze, povezane z morebitnim kombiniranim kopičenjem pomožnih snovi, ki so substrat alkoholne dehidrogenaze (ADH) v zdravilu Lorazepam Macure (lorazepam) pri otrocih, starih od štiri tedne do pet let, še dodatno zmanjšati;
- zato je odbor zaključil, da morajo spremembe informacij o zdravilu odražati, da se največji odmerek ne sme ponoviti v manj kot 24 urah pri otrocih, mlajših od pet let, da je zdravilo pri novorojenčkih kontraindicirano za indikacijo epileptičnega statusa ter vsebovati opozorilo o tveganju zaradi presnovne acidoze, povezane s kombinacijo pomožnih snovi pri tej populaciji bolnikov.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I mnenja odbora CHMP, ob upoštevanju dogovorjenih sprememb predlaganega besedila informacij o zdravilu, kot je navedeno v Prilogi III mnenja odbora CHMP.