

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 19. august 2022 blev der indgivet en ansøgning om en type II-ændring i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure for Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, med henblik på at opdatere produktinformationen, så den er i overensstemmelse med produktinformationen for referencelægemidlet: Xilmac 4 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Hensigten med ændringen (C.I.z) er at opdatere produktinformationen for Lorazepam Macure i alle berørte medlemsstater efter en procedure for gentagen anvendelse. Ændringen bestod i at tilføje en ny indikation "*til kontrol af status epilepticus hos voksne, unge, børn og spædbørn fra 1-månedssalderen*" i overensstemmelse med referencelægemidlet. Referencemedlemsstaten er Nederlandene (NL). De berørte medlemsstater er Østrig (AT), Belgien (BE), Danmark (DK), Finland (FI), Tyskland (DE), Irland (IE), Italien (IT), Norge (NO), Slovenien (SI) og Sverige (SE).

Da der fortsat var uafklarede vigtige spørgsmål rejst af Sverige i forbindelse med de ikke-kliniske og kliniske aspekter af den potentielle risiko for metabolisk acidose hos børn under 12 år, henviste Nederlandene den 27. juli 2023 proceduren til Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – humanmedicinske lægemidler (CMDh) i henhold til artikel 13, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1234/2008. Da man ikke kunne nå til enighed, blev proceduren henvist til CHMP.

Den 1. februar 2024 indledte Nederlandene (referencemedlemsstaten) derfor en indbringelse i henhold til artikel 13, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1234/2008. Den gælder Sveriges indvendinger i forhold til de potentielle risici som følge af metabolisk acidose hos børn under 5 år, hos hvem metabolismens kapacitet vides ikke at være fuldt udviklet med hensyn til alkoholdehydrogenase (ADH), ved behandling af status epilepticus. Risiciene anses for at være en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Spørgsmålet, der rejses i denne indbringelsesprocedure for CHMP i henhold til artikel 13 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008, er, om markedsføringstilladelsen for lægemidlet Lorazepam Macure kan ændres til bl.a. at omfatte en ny indikation "*til kontrol af status epilepticus hos voksne, unge, børn og spædbørn fra 1-månedssalderen*". Det rejses på grundlag af de bivirkninger, der kan opstå som følge af den potentielle risiko for metabolisk acidose hos børn under 5 år på grund af akkumuleringen af alkoholhjælpstofferne benzylalkohol, propylenglycol og polyethylenglycol (PEG 400, også kaldet macrogol 400), som lægemidlet indeholder en kombination af, da de alle er substrater for ADH, et begrænsende trin i metabolismen.

Efter gennemgang af de foreliggende data og svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen i forbindelse med indsigelserne på grund af den potentielt alvorlige risiko for folkesundheden, og svarene fra den ikke-kliniske arbejdsgruppe (NcWP) og det pædiatriske udvalg (PDCO) i forbindelse med indbringelsesproceduren for CMDh, fandt CHMP, at produktinformationen bør ændres, hvor det er påkrævet, for i tilstrækkelig grad at minimere de risici, som metabolisk acidose i forbindelse med kombinationen af hjælpestoffer kan medføre hos små børn. CHMP fandt, at klinisk overvågning ikke er mulig i en medicinsk nødsituation med status epilepticus, hvor den fulde dosis af lægemidlet administreres inden for et tidsrum på 10-15 minutter. CHMP var derfor enig i, at eksponeringen for hjælpestofferne bør holdes under et toksisk niveau. Den maksimale dosis af Lorazepam Macure bør derfor ikke gentages inden for 24 timer hos børn under 5 år for at forhindre potentiel toksicitet som følge af akkumuleringen af hjælpestoffer. Derudover var CHMP af den opfattelse, at Lorazepam Macure bør være kontraindiceret hos nyfødte, da populationen er sårbar og de nyfødtes nyrekapacitet og metabolisme endnu ikke er fuldt udviklet. Desuden bør der tilføjes advarsler om de risici, som metabolisk acidose i forbindelse med kombinationen af hjælpestofferne kan medføre på grund af den større risiko for toksicitet ved akkumulering hos børn fra 4-ugersalderen til 5 år.

CHMP fandt derfor, at ændringen af markedsføringstilladelsen for Lorazepam Macure, der bl.a. omfattede den nye indikation "*til kontrol af status epilepticus hos voksne, unge, børn og spædbørn fra 1-månedssalderen*", kunne godkendes under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen med henblik på at minimere de risici, der kan opstå som følge af metabolisk acidose i forbindelse med den mulige kombinerede akkumulering af hjælpestofferne i Lorazepam Macure (lorazepam), som er substrat for ADH, hos børn fra 4-ugersalderen til 5 år.

Det blev bemærket, at Lorazepam Macure indeholder den samme kombination af hjælpestoffer (benzylalkohol, propylenglycol og polyethylenglycol) som referencelægemidlet, der er indiceret for den samme målpopulation. CHMP anbefaler ved ekstrapolering, at ændringerne i produktinformationen som følge af den videnskabelige vurdering af den nuværende procedure også foretages i produktinformationen for alle andre lægemidler, der indeholder mindst to af alkoholhjelpestofferne i Lorazepam Macure (benzylalkohol, propylenglycol og polyethylenglycol), indiceret til kontrol af status epilepticus hos børn under 5 år, og som på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller omfattet af fremtidige godkendelsesprocedurer.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008.
- Udvalget behandlede alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt i forbindelse med de fremsatte indsigelser som følge af den potentielle alvorlige risiko for folkesundheden. Derudover gennemgik udvalget svarene fra den ikke-kliniske arbejdsgruppe (NcWP) og det pædiatriske udvalg (PDCO), som var fremlagt i forbindelse med indbringelsesproceduren for CMDh.
- Udvalget fandt, at risiciene som følge af metabolisk acidose i forbindelse med den mulige kombinerede akkumulering af hjælpestofferne i Lorazepam Macure (lorazepam), som er substrat for alkoholdehydrogenase (ADH), hos børn fra 4-ugersalderen til 5 år bør minimeres yderligere.
- Udvalget konkluderede derfor, at ændringerne i produktinformationen bør afspejle, at den maksimale dosis ikke bør gentages inden for 24 timer hos børn under 5 år, at lægemidlet er kontraindiceret hos nyfødte ved indikationen status epilepticus, og at det advarer om de risici, der er forbundet med metabolisk acidose som følge af kombinationen af hjælpestoffer hos denne patientpopulation

anbefaler udvalget, at betingelserne i markedsføringstilladelsen for de lægemidler, der er omhandlet i bilag I til CHMP's udtalelse, ændres med forbehold af de vedtagne ændringer af den foreslåede ordlyd af produktinformationen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.