

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Am 19. August 2022 wurde im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Lorazepam Macure (Lorazepam) 4 mg/ml, Injektionslösung, ein Antrag auf Typ II-Änderung gestellt, um die Produktinformationen an die des Referenzarzneimittels anzupassen: Xilmac 4 mg/ml Injektionslösung. Der Umfang der Änderung (C.I.z) ist eine Aktualisierung der Produktinformation für Lorazepam Macure in allen betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) nach einem Verfahren zur wiederholten Anwendung (RUP). Die Änderung beinhaltete das Hinzufügen einer neuen Indikation „zur Kontrolle eines Status epilepticus bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab einem Alter von 1 Monat“ in Übereinstimmung mit dem Referenzarzneimittel. Der Referenzmitgliedstaat (RMS) ist die Niederlande (NL). Die CMS sind Österreich (AT), Belgien (BE), Dänemark (DK), Finnland (FI), Deutschland (DE), Irland (IE), Italien (IT), Norwegen (NO), Slowenien (SI), Schweden (SE).

Da wichtige von SE angesprochene Fragen zu nichtklinischen und klinischen Aspekten im Zusammenhang mit dem potenziellen Risiko einer metabolischen Azidose bei Kindern unter 12 Jahren ungelöst blieben, wurde das Verfahren von den Niederlanden am 27. Juli 2023 gemäß Artikel 13 Absatz 1 Unterabsatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen. Da keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

Am 1. Februar 2024 leitete der berichterstattende Mitgliedstaat NL daher eine Befassung gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ein. Dies bezieht sich auf die Einwände von SE in Bezug auf die potenziellen Risiken, die sich aus metabolischer Azidose bei Kindern unter 5 Jahren ergeben, die bekanntermaßen unreife Stoffwechselfähigkeit von Alkoholdehydrogenase (ADH) aufweisen, bei der Behandlung des Status Epilepticus, der als potenzielles ernstes Risiko für die öffentliche Gesundheit (PSRPH) angesehen wird.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP**

Bei diesem Befassungsverfahren des CHMP gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission geht es um die Frage, ob die Zulassung des Arzneimittels Lorazepam Macure geändert werden könnte, um unter anderem eine neue Indikation „zur Bekämpfung des Status epilepticus bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von einem Monat“ aufzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen, die sich aus dem möglichen Risiko einer metabolischen Azidose bei Kindern unter 5 Jahren infolge der Akkumulation der Alkoholhilfsstoffe (Benzylalkohol, Propylenglykol und Polyethylenglykol (PEG 400; auch bekannt als Macrogol 400)) die im Arzneimittel kombiniert vorliegen, ergeben, da es sich bei allen Substraten von ADH um einen begrenzenden Stoffwechselschritt handelt.

Nach Überprüfung der verfügbaren Daten und Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Bezug auf die als PSRPH erhobenen Einwände sowie der Antworten der nichtklinischen Arbeitsgruppe (NcWP) und des Pädiatrieausschusses (PDCO), die im Rahmen des Befassungsverfahrens der CMDh vorgelegt wurden, war der CHMP der Auffassung, dass gegebenenfalls Änderungen der Produktinformationen erforderlich sind, um die Risiken einer metabolischen Azidose, die mit der Kombination der Hilfsstoffe bei Kleinkindern assoziiert ist, angemessen zu minimieren. Der CHMP war der Auffassung, dass eine klinische Überwachung in der medizinischen Notfallsituation eines Status epilepticus, bei der die vollständige Dosis des Arzneimittels innerhalb eines Zeitraums von 10 bis 15 Minuten verabreicht wird, nicht möglich ist. Daher stimmte der CHMP zu, dass die Exposition gegenüber den Hilfsstoffen unterhalb aller toxischen Konzentrationen gehalten werden sollte. Daher sollte die Höchstdosis von Lorazepam Macure bei Kindern unter 5 Jahren nicht innerhalb von 24 Stunden wiederholt werden, um eine potenzielle Toxizität aufgrund der Akkumulation von Hilfsstoffen zu vermeiden. Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass Lorazepam Macure bei Neugeborenen aufgrund der Anfälligkeit der

Population und der Unreife ihrer renalen und metabolischen Kapazität kontraindiziert sein sollte. Außerdem sollten Warnhinweise zu den Risiken aufgrund einer metabolischen Azidose, die mit der Kombination der Hilfsstoffe assoziiert ist, hinzugefügt werden, da bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis 5 Jahren ein höheres Toxizitätsrisiko aufgrund ihrer Akkumulation besteht.

Infolgedessen hielt der CHMP die Änderung der Zulassung von Lorazepam Macure für zulässig, der unter anderem die neue Indikation „zur Bekämpfung des Status epilepticus bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von einem Monat“ hinzugefügt wurde, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen, um die Risiken aufgrund von metabolischer Azidose, die mit der möglichen kombinierten Akkumulation von Hilfsstoffen aus ADH-Substraten in Lorazepam Macure (Lorazepam) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis 5 Jahren assoziiert sind, zu minimieren.

Es wurde festgestellt, dass Lorazepam Macure dieselbe Kombination von Hilfsstoffen (Benzylalkohol, Propylenglykol und Polyethylenglykol) wie sein Referenzarzneimittel enthält, das in derselben Zielpopulation indiziert ist. Der CHMP empfiehlt durch Extrapolation, dass alle Arzneimittel, die mindestens zwei der in Lorazepam Macure enthaltenen Alkohol-Hilfsstoffe (Benzylalkohol, Propylenglycol und Polyethylenglycol) enthalten, die für die Kontrolle des Status epilepticus bei Kindern unter 5 Jahren indiziert sind und derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren unterliegen, die Änderungen der Produktinformationen, die sich aus der wissenschaftlichen Bewertung des aktuellen Verfahrens ergeben, enthalten.

### **Begründung der Stellungnahme des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielle ernste Gefahr für die öffentliche Gesundheit (PSRPH). Darüber hinaus berücksichtigte der Ausschuss die Antworten der nichtklinischen Arbeitsgruppe (NcWP) und des Pädiatrieausschusses (PDCO), die im Rahmen des Befassungsverfahrens der CMDh vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Risiken aufgrund einer metabolischen Azidose in Verbindung mit der möglichen kombinierten Akkumulation von Hilfsstoffen aus ADH-Substraten in Lorazepam Macure (Lorazepam) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis 5 Jahren weiter minimiert werden sollten.
- Daher gelangte der Ausschuss in Bezug auf die Änderungen der Produktinformationen zu dem Schluss, dass die Höchstdosis bei Kindern unter 5 Jahren nicht innerhalb von 24 Stunden wiederholt werden sollte, dass das Arzneimittel bei Neugeborenen in der Indikation des Status epilepticus kontraindiziert ist, und um vor den Risiken zu warnen, die sich aus einer metabolischen Azidose, welche mit der Kombination der Hilfsstoffe in dieser Patientenpopulation assoziiert ist, ergeben.

Daher empfiehlt der Ausschuss die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I des Gutachtens des CHMP aufgeführten Arzneimittel vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen des vorgeschlagenen Wortlauts der Produktinformation gemäß Anhang III des Gutachtens des CHMP aus.