

**Παράρτημα II**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Στις 19 Αυγούστου 2022 υποβλήθηκε αίτηση τροποποίησης τύπου II στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης του Lorazepam Macure (λοραζεπάμη) 4 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα, για την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος σύμφωνα με τις πληροφορίες του φαρμάκου αναφοράς: Xilmac 4 mg/ml ενέσιμο διάλυμα. Το πεδίο εφαρμογής της τροποποίησης (C.I.z) είναι η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος για το Lorazepam Macure σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μετά από διαδικασία επαναλαμβανόμενης χρήσης (RUP). Η τροποποίηση περιλάμβανε την προσθήκη νέας ένδειξης *«για τον έλεγχο του status epilepticus σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 1 μηνός και άνω»*, σύμφωνα με το φάρμακο αναφοράς. Το κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ) είναι οι Κάτω Χώρες (NL). Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ) είναι η Αυστρία (AT), το Βέλγιο (BE), η Δανία (DK), η Φινλανδία (FI), η Γερμανία (DE), η Ιρλανδία (IE), η Ιταλία (IT), η Νορβηγία (NO), η Σλοβενία (SI) και η Σουηδία (SE).

Δεδομένου ότι τα μείζονα ζητήματα που ήγειρε η Σουηδία σχετικά με μη κλινικές και κλινικές πτυχές που σχετίζονται με τον δυνητικό κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών παρέμειναν ανεπίλυτα, στις 27 Ιουλίου 2023, οι Κάτω Χώρες παρέπεμψαν τη διαδικασία στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008. Καθώς δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη συμφωνίας, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Ως εκ τούτου, την 1η Φεβρουαρίου 2024, το κράτος μέλος αναφοράς, οι Κάτω Χώρες, κίνησαν διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008. Η διαδικασία αυτή αφορούσε τις ενστάσεις της Σουηδίας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που απορρέουν από τη μεταβολική οξέωση στα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, στα οποία έχει διαγνωστεί ανώριμη ικανότητα μεταβολισμού της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH), στη θεραπεία του status epilepticus, και η οποία θεωρείται ότι αποτελεί σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία (PSRPH).

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Το ζήτημα που τέθηκε στη διαδικασία παραπομπής της CHMP δυνάμει του άρθρου 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής αφορά τη δυνατότητα τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου Lorazepam Macure έτσι ώστε να συμπεριληφθεί, μεταξύ άλλων, η προσθήκη μιας νέας ένδειξης *«για τον έλεγχο του status epilepticus σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 1 μηνός και άνω»*, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που απορρέουν από τον δυνητικό κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών κατόπιν συσσώρευσης εκδόχων αλκοόλης (βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη και πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 400· γνωστή επίσης και ως μακρογόλη 400)) συνδυαστικά στο φάρμακο, καθώς όλα αυτά είναι υποστρώματα της ADH, μιας βαθμίδας που περιορίζει τον μεταβολισμό.

Κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων στοιχείων και των απαντήσεων που υπέβαλε ο ΚΑΚ σχετικά με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν αναφορικά με την ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία (PSRPPH), καθώς και των απαντήσεων που υπέβαλαν η μη κλινική ομάδα εργασίας (NcWP) και η παιδιατρική επιτροπή (PDCO) στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής της CMDh, η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν επαρκώς οι κίνδυνοι που απορρέουν από τη μεταβολική οξέωση που συνδέεται με τον συνδυασμό εκδόχων σε μικρά παιδιά. Η CHMP έκρινε ότι δεν είναι εφικτή η κλινική παρακολούθηση στην περίπτωση έκτακτης ανάγκης του status epilepticus, δεδομένου ότι η πλήρης δόση του φαρμάκου χορηγείται σε διάστημα 10-15 λεπτών. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε ότι η έκθεση στα έκδοχα θα πρέπει να διατηρηθεί κάτω από οποιαδήποτε τοξικά επίπεδα. Ως εκ τούτου, η μέγιστη δόση του Lorazepam Macure δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εντός 24ώρου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, προκειμένου να προλαμβάνεται πιθανή τοξικότητα η οποία οφείλεται στη

συσσώρευση εκδόχων. Επιπλέον, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η χορήγηση του Lorazepam Macure θα πρέπει να αντενδίδνεται σε νεογνά λόγω της ευπάθειας του συγκεκριμένου πληθυσμού και της ανωριμότητας της νεφρικής και της μεταβολικής τους ικανότητας. Επιπλέον, πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις σχετικά με τους κινδύνους που απορρέουν από τη μεταβολική οξέωση που συνδέεται με τον συνδυασμό των εκδόχων, λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου τοξικότητας που οφείλεται στη συσσώρευσή τους σε παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων έως 5 ετών.

Συνεπώς, η CHMP έλαβε υπόψη την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του Lorazepam Macure προσθέτοντας, μεταξύ άλλων, ότι η νέα ένδειξη «για τον έλεγχο του *status epilepticus* σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 1 μηνός και άνω» είναι αποδεκτή, με την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που απορρέουν από τη μεταβολική οξέωση που συνδέεται με την πιθανή συνδυασμένη συσσώρευση υποστρώματος εκδόχων της ADH στο Lorazepam Macure (λοραζεπάμη) σε παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων έως 5 ετών.

Επισημάνθηκε ότι το Lorazepam Macure περιέχει τον ίδιο συνδυασμό εκδόχων (βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη και πολυαιθυλενογλυκόλη) με το φάρμακο αναφοράς που ενδείκνυται για τον ίδιο πληθυσμό-στόχο. Μέσω παρέκτασης, η CHMP συνιστά να συμπεριληφθούν οι τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος που θα προκύψουν από την επιστημονική αξιολόγηση της τρέχουσας διαδικασίας σε όλα τα φάρμακα που περιέχουν τουλάχιστον δύο από τα έκδοχα αλκοόλης που εμπεριέχονται στο Lorazepam Macure (βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη και πολυαιθυλενογλυκόλη) για τον έλεγχο του *status epilepticus* σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, τα οποία διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας.

### **Λόγοι για τη διατύπωση της γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας τα εξής:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008·
- η επιτροπή εξέτασε ότι το σύνολο των στοιχείων που υπέβαλε ο ΚΑΚ σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν αναφορικά με τον δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία (PSRPH). Επιπλέον, η επιτροπή εξέτασε τις απαντήσεις που υπέβαλαν η μη κλινική ομάδα εργασίας (NcWP) και η παιδιατρική επιτροπή (PDCO) στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής της CMDh.
- η επιτροπή έκρινε ότι οι κίνδυνοι που οφείλονται στη μεταβολική οξέωση που συνδέεται με την πιθανή συνδυασμένη συσσώρευση υποστρώματος εκδόχων αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH) στο Lorazepam Macure (λοραζεπάμη) σε παιδιά ηλικίας από 4 εβδομάδων έως 5 ετών, πρέπει να ελαχιστοποιηθούν περαιτέρω·
- ως εκ τούτου, η επιτροπή αποφάσισε να τροποποιήσει τις πληροφορίες του προϊόντος έτσι ώστε να αναφέρεται ότι η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εντός 24ώρου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, ότι η χορήγηση του φαρμάκου αντενδίδνεται σε νεογνά στην ένδειξη του *status epilepticus*, καθώς και να παρέχεται προειδοποίηση σχετικά με τους κινδύνους που απορρέουν από τη μεταβολική οξέωση που συνδέεται με τον συνδυασμό των εκδόχων στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή συνιστά την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνώμης της CHMP, με την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων της προτεινόμενης διατύπωσης των πληροφοριών του προϊόντος, όπως ορίζονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.