

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Se presentó una solicitud de modificación de tipo II en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo para Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, solución inyectable, el 19 de agosto de 2022, para actualizar la información sobre el producto en consonancia con la del medicamento de referencia: Xilmac 4 mg/ml solución inyectable. El alcance de la modificación es una actualización de la información sobre el producto para Lorazepam Macure en todos los Estados miembros afectados tras un procedimiento de uso repetido. La modificación incluía la adición de una nueva indicación *«para el control del estado epiléptico en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad»*, en consonancia con el medicamento de referencia. El Estado miembro de referencia es Países Bajos (NL). Los Estados miembros afectados son Alemania (DE), Austria (AT), Bélgica (BE), Dinamarca (DK), Eslovenia (SI), Finlandia (FI), Irlanda (IE), Italia (IT), Noruega (NO) y Suecia (SE).

Dado que las principales cuestiones planteadas por Suecia seguían sin resolverse en lo que respecta a los aspectos preclínicos y clínicos relacionados con el posible riesgo de acidosis metabólica en niños menores de 12 años, Países Bajos remitió el procedimiento al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh), de conformidad con el artículo 13, apartado 1, párrafo 1, del Reglamento (CE) n.º 1234/2008, el 27 de julio de 2023. Dado que no pudo alcanzarse un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP.

Por lo tanto, el 1 de febrero de 2024, el Estado miembro de referencia, Países Bajos, inició un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 13, apartado 2, del Reglamento (CE) n.º 1234/2008. El procedimiento hace referencia a las objeciones de Suecia relativas a los posibles riesgos derivados de la acidosis metabólica en niños menores de 5 años, cuya capacidad metabólica de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) se sabe que es inmadura, en el tratamiento del estado epiléptico, considerado un riesgo potencial grave para la salud pública (PSRPH).

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

La cuestión planteada en este procedimiento de arbitraje del CHMP en virtud del artículo 13 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión se refiere a si la autorización de comercialización del medicamento Lorazepam Macure podría modificarse para incluir, entre otras cosas, la adición de una nueva indicación *«para el control del estado epiléptico en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad»*, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos derivados del riesgo potencial de acidosis metabólica en niños menores de 5 años tras la acumulación combinada de los excipientes alcohólicos del medicamento [alcohol bencílico, propilenglicol y polietilenglicol (PEG 400; también conocido como macrogol 400)], ya que todos estos son sustratos de la ADH, una fase limitante del metabolismo.

Tras la revisión de los datos disponibles y las respuestas del TAC en relación con las objeciones planteadas como PSRPH, así como de las respuestas del Grupo de Trabajo Preclínico y del Comité Pediátrico facilitadas en el contexto del procedimiento de arbitraje del CMDh, el CHMP consideró que era necesario introducir modificaciones en la información sobre el producto para minimizar adecuadamente los riesgos derivados de la acidosis metabólica asociada a la combinación de excipientes en niños de corta edad. El CHMP consideró que el seguimiento clínico no es viable en la emergencia médica del estado epiléptico cuando se administra la dosis completa del medicamento en un plazo de 10 a 15 minutos. Por consiguiente, el CHMP convino en que la exposición a los excipientes debe mantenerse por debajo de cualquier nivel tóxico. Por lo tanto, la dosis máxima de Lorazepam Macure no debe repetirse en el plazo de 24 horas en niños menores de 5 años, a fin de evitar la posible toxicidad debida a la acumulación de excipientes. Además, el CHMP consideró que Lorazepam Macure debía estar contraindicado en neonatos debido a la vulnerabilidad de la población y a la inmadurez de su capacidad renal y metabólica. Además, deben añadirse advertencias sobre los riesgos derivados de la acidosis metabólica asociada a la combinación de los

excipientes, debido al mayor riesgo de toxicidad resultante de su acumulación en niños a partir de las 4 semanas de edad y hasta los 5 años de edad.

En consecuencia, el CHMP consideró que la modificación de la autorización de comercialización de Lorazepam Macure consistente en añadir, entre otras cosas, la nueva indicación «*para el control del estado epiléptico en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad*» podía aprobarse, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto para minimizar los riesgos resultantes de la acidosis metabólica asociada a la posible acumulación combinada del sustrato excipiente de ADH en Lorazepam Macure (lorazepam) en niños a partir de 4 semanas de edad hasta los 5 años.

Se observó que Lorazepam Macure contiene la misma combinación de excipientes (alcohol bencílico, propilenglicol y polietilenglicol) que su medicamento de referencia indicado en la misma población destinataria. El CHMP recomienda, por extrapolación, que todos los medicamentos que contienen al menos dos de los excipientes alcohólicos presentes en Lorazepam Macure (alcohol bencílico, propilenglicol y polietilenglicol), indicados para el control del estado epiléptico en niños menores de 5 años y actualmente autorizados en la UE o sujetos a futuros procedimientos de autorización, incluyan las modificaciones de la información sobre el producto resultantes de la evaluación científica del procedimiento actual.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité examinó el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 13 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008.
- El Comité consideró la totalidad de los datos presentados por el TAC en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública. Además, el Comité examinó las respuestas del Grupo de Trabajo Preclínico y del Comité Pediátrico facilitadas en el contexto del procedimiento de arbitraje del CMDh.
- El Comité consideró que deben reducirse aún más los riesgos derivados de la acidosis metabólica asociada a la posible acumulación combinada del sustrato excipiente de la alcohol deshidrogenasa (ADH) de Lorazepam Macure (lorazepam) en niños a partir de las 4 semanas de edad hasta los 5 años de edad.
- Por consiguiente, el Comité concluyó que las modificaciones de la información sobre el producto deben reflejar que la dosis máxima no debe repetirse en un plazo de 24 horas en niños menores de 5 años, que el medicamento está contraindicado en neonatos para la indicación del estado epiléptico, así como advertir sobre los riesgos resultantes de la acidosis metabólica asociada a la combinación de excipientes en esta población de pacientes.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP, sujeta a las modificaciones acordadas del texto propuesto de la información sobre el producto, tal como se establece en el anexo III del dictamen del CHMP.