

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Une demande de modification de type II a été introduite dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle pour Lorazépam Macure (lorazépam) 4 mg/ml, solution injectable, le 19 août 2022, afin de mettre à jour les informations sur le produit conformément à celles du médicament de référence: Solution injectable Xilmac à 4 mg/ml. La portée de la modification (C.I.z) est une mise à jour des informations sur le produit pour Lorazépam Macure dans tous les États membres concernés (EMC) à la suite d'une procédure d'utilisation répétée (PUR). La modification comprenait l'ajout d'une nouvelle indication *«pour le contrôle de l'état de mal épileptique chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge d'un mois»*, conformément au médicament de référence. L'État membre de référence (EMR) est les Pays-Bas (NL). Les EMC sont l'Allemagne (DE), l'Autriche (AT), la Belgique (BE), le Danemark (DK), la Finlande (FI), l'Irlande (IE), l'Italie (IT), la Norvège (NO), la Slovénie (SI) et la Suède (SE).

Étant donné que des questions majeures soulevées par la Suède sur des aspects non cliniques et cliniques liés au risque potentiel d'acidose métabolique chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été résolues, la procédure a été renvoyée par les Pays-Bas au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), conformément à l'article 13, paragraphe 1, premier alinéa, du règlement (CE) n° 1234/2008, le 27 juillet 2023. Aucun consensus n'ayant pu être obtenu, la procédure a été renvoyée au CHMP.

Le 1^{er} février 2024, les Pays-Bas, État membre de référence, ont donc déclenché une saisine au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008. Il s'agit des objections de la Suède concernant les risques potentiels résultant de l'acidose métabolique chez les enfants de moins de 5 ans, connus pour avoir une capacité métabolique immature de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le traitement de l'état de mal épileptique, considérée comme un risque potentiel grave pour la santé publique (RGPSP).

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

La question soulevée dans le cadre de cette procédure de saisine du CHMP au titre de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission porte sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché du médicament Lorazépam Macure pourrait être modifiée pour inclure, entre autres, l'ajout d'une nouvelle indication *«pour le contrôle de l'état de mal épileptique chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge d'un mois»*, compte tenu des effets indésirables potentiels résultant du risque d'acidose métabolique chez les enfants de moins de 5 ans à la suite de l'accumulation des excipients de l'alcool [alcool benzylique, propylène glycol et polyéthylène glycol (PEG 400; également connu sous le nom de macrogol 400)] associés dans le médicament, étant donné qu'ils sont tous des substrats de l'ADH, une étape limitante du métabolisme.

Après examen des données disponibles et des réponses du titulaire de l'AMM concernant les objections soulevées en tant que RGPSP ainsi que des réponses du groupe de travail non clinique (NcWP) et du comité pédiatrique (PDCO) fournies dans le cadre de la procédure de saisine du CMDh, le CHMP a estimé que des modifications doivent être apportées aux informations sur le produit afin de réduire de manière adéquate les risques résultant de l'acidose métabolique liée à l'association d'excipients chez les jeunes enfants. Le CHMP a estimé que la surveillance clinique n'est pas réalisable en cas d'urgence médicale d'état de mal épileptique, lorsque la dose complète du médicament est administrée dans un délai de 10 à 15 minutes. Par conséquent, le CHMP a convenu que l'exposition aux excipients doit être maintenue en dessous de tout niveau toxique. Par conséquent, la dose maximale de Lorazépam Macure ne doit pas être répétée dans les 24 heures chez les enfants de moins de 5 ans, afin de prévenir une toxicité potentielle due à l'accumulation d'excipients. En outre, le CHMP a estimé que Lorazépam Macure doit être contre-indiqué chez les

nouveau-nés en raison de la vulnérabilité de cette population et de l'immaturation de ses capacités rénales et métaboliques. En outre, il convient d'ajouter des mises en garde sur les risques résultant de l'acidose métabolique associée à la combinaison des excipients, en raison du risque plus élevé de toxicité résultant de leur accumulation chez les enfants âgés de 4 semaines à 5 ans.

En conséquence, le CHMP a estimé que la modification de l'autorisation de mise sur le marché de Lorazépam Macure ajoutant, entre autres, la nouvelle indication «*pour le contrôle de l'état de mal épileptique chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge d'un mois*» est acceptable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit visant à réduire à un minimum les risques résultant de l'acidose métabolique associée à l'éventuelle accumulation combinée d'excipients substrats de l'ADH dans Lorazépam Macure (lorazépam) chez les enfants âgés de 4 semaines à 5 ans.

Il a été noté que Lorazépam Macure contient la même association d'excipients (alcool benzylique, propylène glycol et polyéthylène glycol) que son médicament de référence indiqué pour la même population cible. Le CHMP recommande par extrapolation que tous les médicaments contenant au moins deux des excipients de l'alcool présents dans Lorazépam Macure (alcool benzylique, propylène glycol et polyéthylène glycol), indiqués pour le contrôle de l'état de mal épileptique chez les enfants de moins de 5 ans et actuellement autorisés dans l'UE ou faisant l'objet de procédures d'autorisation futures, comprennent les modifications des informations sur le produit résultant de l'évaluation scientifique de la procédure en cours.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit,

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008.
- Le comité a considéré que l'intégralité des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne les objections soulevées constituait un risque grave potentiel pour la santé publique (RGPPS). En outre, le comité a examiné les réponses du groupe de travail non clinique (NcWP) et du comité pédiatrique (PDCO) fournies dans le cadre de la procédure de saisine du CMDh.
- Le comité a estimé que les risques résultant de l'acidose métabolique associée à l'accumulation combinée possible d'excipients substrats de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans Lorazépam Macure (lorazépam) chez les enfants âgés de 4 semaines à 5 ans devraient être encore réduits dans toute la mesure du possible.
- Par conséquent, le comité a conclu, sur la base des modifications apportées aux informations sur le produit, que la dose maximale ne doit pas être répétée dans les 24 heures chez les enfants de moins de 5 ans, que le médicament est contre-indiqué chez les nouveau-nés dans l'indication d'état de mal épileptique, et a décidé de mettre en garde contre les risques résultant de l'acidose métabolique liée à l'association des excipients dans cette population de patients.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments visés à l'annexe I de l'avis du CHMP, sous réserve des modifications convenues du libellé proposé des informations sur le produit figurant à l'annexe III de l'avis du CHMP.