

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 19 agosto 2022 è stata presentata una domanda di variazione di tipo II nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento per Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/mL, soluzione iniettabile, per aggiornare le informazioni sul prodotto in linea con quella del medicinale di riferimento: Xilmac 4 mg/ml soluzione iniettabile. L'ambito della variazione (C.I.z) è un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per Lorazepam Macure in tutti gli Stati membri interessati a seguito di una procedura di uso ripetuto. La variazione ha incluso l'aggiunta di una nuova indicazione *"per il controllo dello stato epilettico in adulti, adolescenti, bambini e lattanti a partire da un mese di età"*, in linea con il medicinale di riferimento. I Paesi Bassi (NL) sono lo Stato membro di riferimento. Gli Stati membri interessati sono Austria (AT), Belgio (BE), Danimarca (DK), Finlandia (FI), Germania (DE), Irlanda (IE), Italia (IT), Norvegia (NO), Slovenia (SI) e Svezia (SE).

Poiché le principali questioni sollevate dalla Svezia sono rimaste irrisolte su aspetti preclinici e clinici relativi al potenziale rischio di acidosi metabolica nei bambini di età inferiore a 12 anni, il 27 luglio 2023 la procedura è stata deferita dai Paesi Bassi al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008. Poiché nessun accordo è stato raggiunto, la procedura è stata rinviata al CHMP.

Il 1º febbraio 2024, i Paesi Bassi, come Stato membro di riferimento, hanno pertanto avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008. Ciò si riferisce alle obiezioni della Svezia relative ai rischi potenziali derivanti dall'acidosi metabolica nei bambini di età inferiore a cinque anni, di cui è nota la capacità metabolica immatura dell'alcol deidrogenasi (ADH), nel trattamento dello stato epilettico, considerata un potenziale grave rischio per la salute pubblica (PSRPH).

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

La questione sollevata nella presente procedura di deferimento del CHMP ai sensi dell'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione riguarda la possibilità di variare l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Lorazepam Macure in modo da includere, tra l'altro, l'aggiunta di una nuova indicazione *"per il controllo dello stato epilettico in adulti, adolescenti, bambini e lattanti a partire da un mese di età"*, in considerazione dei potenziali effetti avversi derivanti dal potenziale rischio di acidosi metabolica nei bambini di età inferiore ai cinque anni a seguito dell'accumulo di eccipienti alcolici [alcol benzilico, glicole propilenico e polietilenglicole (PEG 400; noto anche come macrogol 400) combinati nel medicinale, poiché questi sono tutti substrati dell'ADH, una fase limitante del metabolismo.

A seguito della revisione dei dati disponibili e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alle obiezioni sollevate come PSRPPH, nonché delle risposte del gruppo di lavoro non clinico e del comitato pediatrico fornite nel contesto della procedura di deferimento del CMDh, il CHMP ha ritenuto che fossero necessarie modifiche alle informazioni sul prodotto al fine di ridurre adeguatamente al minimo i rischi derivanti dall'acidosi metabolica associata alla combinazione di eccipienti nei bambini piccoli. Il CHMP ha ritenuto che il monitoraggio clinico non sia fattibile nell'emergenza medica dello stato epilettico quando la dose completa del medicinale viene somministrata entro un lasso di tempo di 10-15 minuti. Pertanto, il CHMP ha convenuto che l'esposizione agli eccipienti dovrebbe essere mantenuta al di sotto di qualsiasi livello tossico. Quindi, la dose massima di Lorazepam Macure non deve essere ripetuta entro 24 ore nei bambini di età inferiore a cinque anni, al fine di prevenire la potenziale tossicità dovuta all'accumulo di eccipienti. Inoltre, il CHMP era del parere che Lorazepam Macure dovesse essere controindicato nei neonati a causa della vulnerabilità della popolazione e dell'imaturità della loro capacità renale e metabolica. Inoltre, devono essere aggiunte avvertenze sui rischi derivanti dall'acidosi metabolica associata alla combinazione degli eccipienti, a causa del maggior

rischio di tossicità derivante dal loro accumulo nei bambini a partire dalle quattro settimane fino ai cinque anni di età.

Di conseguenza, il CHMP ha preso in considerazione la variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Lorazepam Macure, aggiungendo, tra l'altro, che la nuova indicazione *"per il controllo dello stato epilettico in adulti, adolescenti, bambini e lattanti a partire da un mese di età"* è approvabile, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto per ridurre al minimo i rischi derivanti dall'acidosi metabolica associata al possibile accumulo combinato di eccipienti substrato di ADH in Lorazepam Macure (lorazepam) nei bambini di età compresa tra quattro settimane e cinque anni.

È stato notato che Lorazepam Macure contiene la stessa combinazione di eccipienti (alcool benzilico, glicole propilenico e polietilenglicole) del suo medicinale di riferimento indicato nella stessa popolazione bersaglio. Per estrapolazione, il CHMP raccomanda che tutti i medicinali contenenti almeno due degli eccipienti alcolici presenti in Lorazepam Macure (alcool benzilico, glicole propilenico e polietilenglicole) indicati per il controllo dello stato epilettico nei bambini di età inferiore ai cinque anni e attualmente autorizzati nell'UE o soggetti a future procedure di autorizzazione includano le modifiche alle informazioni sul prodotto risultanti dalla valutazione scientifica dell'attuale procedura.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che:

- il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alle obiezioni sollevate in merito al potenziale grave rischio per la salute pubblica. Inoltre, il comitato ha esaminato le risposte del gruppo di lavoro non clinico e del comitato pediatrico fornite nel contesto della procedura di deferimento del CMDh;
- il comitato ritiene che i rischi derivanti dall'acidosi metabolica associata al possibile accumulo combinato di eccipienti substrato di alcol deidrogenasi (ADH) in Lorazepam Macure (lorazepam) nei bambini di età compresa tra quattro settimane e cinque anni debbano essere ulteriormente ridotti al minimo;
- pertanto, il comitato ha deciso di modificare le informazioni sul prodotto in modo da tener conto che la dose massima non deve essere ripetuta entro 24 ore nei bambini di età inferiore a cinque anni, che il medicinale è controindicato nei neonati nell'indicazione dello stato epilettico, nonché di avvertire dei rischi derivanti dall'acidosi metabolica associata alla combinazione degli eccipienti in questa popolazione di pazienti.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP, fatte salve le modifiche concordate alla formulazione proposta delle informazioni sul prodotto di cui all'allegato III del parere del CHMP.