

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 19 augustus 2022 werd via de procedure van wederzijdse erkenning een aanvraag voor een wijziging van type II ingediend voor Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml oplossing voor injectie, om de productinformatie bij te werken in overeenstemming met die van het referentiegeneesmiddel: Xilmac oplossing voor injectie 4 mg/ml. De wijziging (C.I.z) betreft de bijwerking van de productinformatie voor Lorazepam Macure in alle betrokken lidstaten na een 'repeat use'-procedure (RUP). De wijziging behelst de toevoeging van de nieuwe indicatie '*voor het onder controle brengen van status epilepticus bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand*', in overeenstemming met het referentiegeneesmiddel. De referentielidstaat is Nederland. De betrokken lidstaten zijn België, Denemarken, Finland, Duitsland, Ierland, Italië, Noorwegen, Oostenrijk, Slovenië en Zweden.

Aangezien de belangrijkste door Zweden aangekaarte vraagstukken rond niet-klinische en klinische aspecten in verband met het potentiële risico op metabole acidose bij kinderen jonger dan 12 jaar onopgelost bleven, heeft Nederland de procedure op 27 juli 2023 op grond van artikel 13, lid 1, eerste alinea, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 voorgelegd aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)). Omdat er geen overeenstemming kon worden bereikt werd de procedure doorverwezen naar het CHMP.

Op 1 februari 2024 zette de referentielidstaat (Nederland) daarom een verwijzing krachtens artikel 13, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 in gang. De verwijzing betrof de door Zweden gemaakte bezwaren met betrekking tot de mogelijke risico's van metabole acidose bij kinderen jonger dan 5 jaar, waarvan bekend is dat zij een immature metabole capaciteit van alcoholdehydrogenase (ADH) hebben, bij de behandeling van status epilepticus, die geacht worden een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid te vormen.

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De kwestie die in het kader van deze verwijzing naar het CHMP uit hoofde van artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie aan de orde wordt gesteld, betreft de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Lorazepam Macure kan worden gewijzigd door onder meer de toevoeging van de nieuwe indicatie '*voor het onder controle brengen van status epilepticus bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand*', rekening houdend met mogelijke bijwerkingen vanwege het potentiële risico op metabole acidose bij kinderen jonger dan 5 jaar als gevolg van accumulatie van de alcoholische hulpstoffen (benzylalcohol, propyleenglycol en polyethyleenglycol (PEG 400; ook bekend als macrogol 400)) in het geneesmiddel, aangezien het hierbij om substraten van ADH gaat, een beperkende stap in het metabolisme.

Na beoordeling van de beschikbare gegevens, de antwoorden van de vergunninghouder op de ingediende bezwaren met betrekking tot het mogelijke ernstige risico voor de volksgezondheid en de antwoorden van de niet-klinische werkgroep (NcWP) en het Comité pediatrie (PDCO) in het kader van de verwijzing naar de CMD(h) was het CHMP van oordeel dat de productinformatie diende te worden gewijzigd om de van de combinatie van hulpstoffen uitgaande risico's van metabole acidose bij jonge kinderen naar behoren te minimaliseren. Het CHMP was van oordeel dat klinische monitoring niet mogelijk is in een medisch noodgeval van status epilepticus, waarbij de volledige dosis van het geneesmiddel binnen een tijdsbestek van 10-15 minuten wordt toegediend. Daarom was het CHMP van oordeel dat de blootstelling aan de hulpstoffen moest worden gereduceerd tot beneden elk mogelijk toxisch niveau. Daarom mag de maximale dosis Lorazepam Macure niet binnen 24 uur worden herhaald bij kinderen jonger dan 5 jaar, om mogelijke toxiciteit als gevolg van de accumulatie van hulpstoffen te voorkomen. Daarnaast was het CHMP van mening dat Lorazepam Macure moet worden gecontra-indiceerd bij neonaten, vanwege de kwetsbaarheid van de populatie en hun immature nier- en metabolische capaciteit. Bovendien moeten

waarschuwingen worden toegevoegd over de risico's van metabole acidose in verband met de combinatie van hulpstoffen, gezien het hogere risico op toxiciteit als gevolg van accumulatie van die stoffen bij kinderen in de leeftijd van 4 weken tot 5 jaar.

Bijgevolg achtte het CHMP de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Lorazepam Macure die onder meer voorziet in toevoeging van de nieuwe indicatie *'voor het onder controle brengen van status epilepticus bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand'* aanvaardbaar, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie om de risico's van metabole acidose in verband met de mogelijke gecombineerde accumulatie van ADH-substraten in de vorm van hulpstoffen in Lorazepam Macure (lorazepam) bij kinderen in de leeftijd van 4 weken tot 5 jaar te beperken.

Er werd geconstateerd dat Lorazepam Macure dezelfde combinatie van hulpstoffen (benzylalcohol, propyleenglycol en polyethyleenglycol) bevat als het referentiegeneesmiddel, dat voor dezelfde doelpopulatie is geïndiceerd. Het CHMP beveelt bij uitbreiding aan dat in de productinformatie van alle geneesmiddelen die ten minste twee van de alcoholische hulpstoffen bevatten die in Lorazepam Macure aanwezig zijn (benzylalcohol, propyleenglycol en polyethyleenglycol) en die zijn geïndiceerd voor het onder controle brengen van status epilepticus bij kinderen jonger dan 5 jaar en momenteel in de EU zijn toegelaten of in de toekomst het voorwerp zijn van toelatingsprocedures, de wijzigingen worden opgenomen die voortvloeien uit de wetenschappelijke beoordeling van de huidige procedure.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de overeenkomstig artikel 13 van Verordening (EG) 1234/2008 voorgelegde aangelegenheid bestudeerd.
- Het Comité heeft alle door de vergunninghouder ingediende gegevens in verband met de aangevoerde bezwaren in verband met een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid in aanmerking genomen. Daarnaast heeft het Comité de antwoorden van de Niet-klinische werkgroep (NcWP) en het Comité pediatrie (PDCO) beoordeeld die zijn verstrekt in het kader van de verwijzing naar de CMD(h).
- Het Comité was van oordeel dat de risico's van metabole acidose bij jonge kinderen in verband met de mogelijke gecombineerde accumulatie van substraten van alcoholdehydrogenase (ADH) in de vorm van hulpstoffen in Lorazepam Macure (lorazepam) bij kinderen in de leeftijd van 4 weken tot 5 jaar verder moeten worden geminimaliseerd.
- In dit licht heeft het Comité overeenstemming bereikt over wijzigingen in de productinformatie om erop te wijzen dat de maximale dosis niet binnen 24 uur mag worden herhaald bij kinderen jonger dan 5 jaar en dat het geneesmiddel gecontra-indiceerd is bij neonaten voor de indicatie status epilepticus, en om te waarschuwen voor de risico's van metabole acidose in verband met de combinatie van hulpstoffen voor deze patiëntenpopulatie,

beveelt het Comité aan de wijziging op te nemen in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen, op voorwaarde dat de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de voorgestelde formulering van de productinformatie, zoals uiteengezet in bijlage III bij het CHMP-advies.