

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Foi apresentado um pedido de alteração de tipo II ao abrigo do procedimento de reconhecimento mútuo para Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, solução injetável, em 19 de agosto de 2022, para atualizar a informação do medicamento de acordo com a do medicamento de referência: Xilmac 4 mg/ml solução injetável. O âmbito da alteração (C.I.z) é uma atualização da informação do medicamento para Lorazepam Macure em todos os Estados-Membros envolvidos (EME), na sequência de um procedimento de utilização repetida (RUP). A alteração incluiu a adição de uma nova indicação «*para o controlo do estado epilético em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade*», em conformidade com o medicamento de referência. O Estado-Membro de referência (EMR) é os Países Baixos (NL). Os EME são a Áustria (AT), Bélgica (BE), Dinamarca (DK), Finlândia (FI), Alemanha (DE), Irlanda (IE), Itália (IT), Noruega (NO), Eslovénia (SI), Suécia (SE).

Uma vez que as principais questões levantadas pela SE não foram resolvidas sobre os aspetos não clínicos e clínicos relacionados com o potencial risco de acidose metabólica em crianças com menos de 12 anos de idade, o procedimento foi remetido pelos Países Baixos para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — Medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 13.º, n.º 1, primeiro parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, em 27 de julho de 2023. Dado que não foi possível chegar a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Por conseguinte, a 1 de fevereiro de 2024, o EMR NL iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 13.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008. Isto refere-se às objeções da SE relativas aos potenciais riscos resultantes da acidose metabólica em crianças com menos de 5 anos de idade, que se sabe terem capacidade metabólica imatura da álcool-desidrogenase (ADH), no tratamento do estado epilético, considerado um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP).

## Resumo da avaliação científica pelo CHMP

A questão levantada neste procedimento de consulta do CHMP, nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão é a de saber se a autorização de introdução no mercado do medicamento Lorazepam Macure pode ser alterada de modo a incluir, entre outros, a adição de uma nova indicação «*para o controlo do estado epilético em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade*», tendo em conta os potenciais efeitos adversos resultantes do risco potencial de acidose metabólica em crianças com menos de 5 anos de idade após a acumulação dos excipientes do álcool (álcool benzílico, propilenoglicol e polietilenoglicol (PEG 400; também conhecido como macrogol 400)) combinados no medicamento, uma vez que estes são todos substratos da ADH, uma etapa limitadora do metabolismo.

Na sequência da revisão dos dados disponíveis e das respostas do titular da AIM relativamente às objeções levantadas como PRGSP, bem como das respostas do Grupo de Trabalho Não Clínico (NcWP) e do Comité Pediátrico (PDCO) fornecidas no contexto do procedimento de consulta do CMDh, o CHMP considerou que são necessárias alterações à informação do medicamento para minimizar adequadamente os riscos resultantes da acidose metabólica associada à associação de excipientes em crianças pequenas. O CHMP considerou que a monitorização clínica não é viável na emergência médica do estado epilético, quando a dose completa do medicamento é administrada num prazo de 10-15 minutos. Por conseguinte, o CHMP concordou que a exposição aos excipientes deve ser mantida abaixo de quaisquer níveis tóxicos. Por conseguinte, a dose máxima de Lorazepam Macure não deve ser repetida no prazo de 24 horas em crianças com menos de 5 anos de idade, a fim de prevenir a potencial toxicidade devida à acumulação de excipientes. Além disso, o CHMP considerou que o Lorazepam Macure deve ser contra-indicado em recém-nascidos devido à vulnerabilidade da população e à imaturidade da sua capacidade renal e metabólica. Além disso, devem ser acrescentadas advertências sobre os riscos resultantes da acidose metabólica

associados à combinação dos excipientes, devido ao maior risco de toxicidade resultante da sua acumulação em crianças a partir das 4 semanas de idade até aos 5 anos de idade.

Consequentemente, o CHMP considerou aceitável a alteração da Autorização de Introdução no Mercado do Lorazepam Macure, acrescentando, entre outras, a nova indicação «*para o controlo do estado epilético em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade*», sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento para minimizar os riscos resultantes da acidose metabólica associada à possível acumulação combinada de substrato dos excipientes da ADH em Lorazepam Macure (lorazepam) em crianças a partir das 4 semanas de idade até aos 5 anos de idade.

Constatou-se que Lorazepam Macure contém a mesma combinação de excipientes (álcool benzílico, propilenoglicol e polietilenoglicol) que o seu medicamento de referência indicado na mesma população-alvo. O CHMP recomenda, por extrapolação, que todos os medicamentos que contenham pelo menos dois dos excipientes alcoólicos presentes no Lorazepam macure (álcool benzílico, propilenoglicol e polietilenoglicol), indicados para o controlo do estado epilético em crianças com menos de 5 anos e atualmente autorizados na UE ou sujeitos a procedimentos de autorização futuros, incluam as alterações de informação do medicamento resultantes da avaliação científica do atual procedimento.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte,

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008.
- O Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em relação às objeções levantadas como um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP). Além disso, o Comité considerou as respostas do Grupo de Trabalho Não Clínico (NcWP) e do Comité Pediátrico (PDCO) fornecidas no contexto do procedimento de consulta do CMDh.
- O Comité considerou que os riscos resultantes da acidose metabólica associada à possível acumulação combinada de excipientes substrato da desidrogenase alcoólica (ADH) em Lorazepam Macure (lorazepam) em crianças a partir das 4 semanas de idade até aos 5 anos de idade devem ser minimizados.
- Por conseguinte, o Comité concluiu que as alterações da informação do medicamento refletem que a dose máxima não deve ser repetida em 24 horas em crianças com menos de 5 anos de idade, que o medicamento está contraindicado em recém-nascidos na indicação do estado epilético, bem como para alertar para os riscos resultantes da acidose metabólica associados à combinação dos excipientes nesta população de doentes.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP, sob reserva das alterações acordadas à redação proposta da informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III do parecer do CHMP.