

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, la 19 august 2022 s-a depus o cerere de modificare de tip II pentru Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, soluție injectabilă, pentru a actualiza informațiile referitoare la medicament în conformitate cu cele ale medicamentului de referință: Xilmac 4 mg/ml soluție injectabilă. Obiectul modificării este actualizarea informațiilor referitoare la medicament pentru Lorazepam Macure în toate statele membre interesate (SMI) în urma unei proceduri de recunoaștere reciprocă cu utilizare repetată. Modificarea se referea la adăugarea unei noi indicații „*pentru controlul statusului epileptic la adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de o lună*”, în conformitate cu medicamentul de referință. Statul membru de referință (SMR) este Țările de Jos (NL). SMI sunt Austria (AT), Belgia (BE), Danemarca (DK), Finlanda (FI), Germania (DE), Irlanda (IE), Italia (IT), Norvegia (NO), Slovenia (SI), Suedia (SE).

Întrucât problemele majore semnalate de SE au rămas nerezolvate în ceea ce privește aspectele non-clinice și clinice legate de riscul potențial de acidoză metabolică la copiii cu vârsta sub 12 ani, la 27 iulie 2023, NL au înaintat procedura către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh), în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008. Întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, procedura a fost înaintată către CHMP.

Prin urmare, la 1 februarie 2024, SMR NL a declanșat o sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008. Aceasta se referă la obiecțiile formulate de SE cu privire la riscurile potențiale generate de acidoza metabolică la copiii cu vârsta sub 5 ani, despre care se știe că au o capacitate imatură de metabolizare a alcool dehidrogenazei (ADH), în tratamentul statusului epileptic, considerată un risc potențial grav pentru sănătatea publică.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Problema ridicată în această procedură de sesizare a CHMP în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei este posibilitatea de modificare a autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Lorazepam Macure astfel încât să includă, printre altele, adăugarea unei noi indicații „*pentru controlul statusului epileptic la adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de o lună*”, având în vedere potențialele efecte adverse generate de riscul potențial de acidoză metabolică la copiii cu vârsta sub 5 ani, ca urmare a acumulării excipienților alcoolici [alcool benzilic, propilenglicol și polietilenglicol (PEG 400; numit și macrogol 400)] combinați din medicament, deoarece aceștia sunt substraturi de ADH, o etapă limită a metabolismului.

În urma analizării datelor disponibile și a răspunsurilor primite de la deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu obiecțiile formulate privind riscul potențial grav pentru sănătatea publică, precum și a răspunsurilor primite din partea Grupului de lucru non-clinic și a Comitetului pediatric în contextul procedurii de sesizare a CMDh, CHMP a considerat că sunt necesare modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru a reduce la minimum în mod adecvat riscurile generate de acidoza metabolică asociată cu combinația de excipienți la copiii mici. CHMP a considerat că monitorizarea clinică nu este fezabilă în situația de urgență medicală reprezentată de statusul epileptic, când într-un interval de 10-15 minute se administrează doza întreagă de medicament. Prin urmare, CHMP a fost de acord că expunerea la excipienți trebuie menținută sub valorile toxice. Prin urmare, pentru a preveni toxicitatea potențială cauzată de acumularea excipienților, doza maximă de Lorazepam Macure nu poate fi repetată în decurs de 24 de ore la copiii cu vârsta sub 5 ani. În plus, CHMP a considerat că Lorazepam Macure trebuie contraindicat la nou-născuți din cauza vulnerabilității populației și a imaturității capacității lor renale și metabolice. În plus, trebuie adăugate avertismente privind riscurile generate de acidoza metabolică asociată cu combinația excipienților, având în vedere riscul mai mare de toxicitate rezultat din acumularea lor la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și 5 ani.

În consecință, CHMP a considerat că modificarea autorizației de punere pe piață pentru Lorazepam Macure, adăugând, printre altele, noua indicație „*pentru controlul statusului epileptic la adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de o lună*”, poate fi admisă, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la medicament pentru a reduce la minimum riscurile generate de acidoza metabolică asociată cu posibila acumulare combinată a substraturilor de excipienți ai ADH din Lorazepam Macure (lorazepam) la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și 5 ani.

S-a observat că Lorazepam Macure conține aceeași combinație de excipienți (alcool benzilic, propilenglicol și polietilenglicol) ca medicamentul său de referință indicat la aceeași populație-țintă. CHMP recomandă, prin extrapolare, ca toate medicamentele care conțin cel puțin doi dintre excipienții alcoolici prezenți în Lorazepam Macure (alcool benzilic, propilenglicol și polietilenglicol), indicate în controlul statusului epileptic la copii cu vârsta sub 5 ani și care sunt în prezent autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri de autorizare viitoare, să includă modificările informațiilor referitoare la medicament rezultate din evaluarea științifică a procedurii actuale.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008.
- Comitetul a luat în considerare toate datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu obiecțiile formulate privind riscul potențial grav pentru sănătatea publică. În plus, comitetul a luat în considerare răspunsurile primite din partea Grupului de lucru non-clinic și a Comitetului pediatric în contextul procedurii de sesizare a CMDh.
- Comitetul a considerat că trebuie reduse la minimum riscurile generate de acidoza metabolică asociată cu posibila acumulare combinată a substraturilor de excipienți ai alcool dehidrogenazei (ADH) din Lorazepam Macure (lorazepam) la copiii cu vârsta între 4 săptămâni și 5 ani.
- Prin urmare, comitetul a concluzionat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicament trebuie să reflecte că, la copiii cu vârsta sub 5 ani, doza maximă nu poate fi repetată în decurs de 24 de ore, că medicamentul este contraindicat la nou-născuți în indicația de status epileptic, și trebuie să avertizeze cu privire la riscurile generate de acidoza metabolică asociată cu combinația excipienților la această populație de pacienți.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I la avizul CHMP, sub rezerva modificărilor convenite ale formulării propuse a informațiilor referitoare la medicament, astfel cum se prevede în anexa III la avizul CHMP.