

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

En ansökan om typ II-ändring enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande lämnades in den 19 augusti 2022 för Lorazepam Macure (lorazepam) 4 mg/ml, injektionsvätska, lösning, för att uppdatera produktinformationen i linje med produktinformationen för referensläkemedlet: Xilmac 4 mg/ml injektionsvätska, lösning. Variationen (i kategorin C.I.z) innebär en uppdatering av produktinformationen för Lorazepam Macure i alla berörda medlemsstater efter ett förfarande för upprepad användning. Ändringen inkluderar tillägg av en ny indikation, "för kontroll av status epilepticus hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder", i enlighet med referensläkemedlet. Referensmedlemsstaten är Nederländerna (NL). Berörda medlemsstater är Österrike (AT), Belgien (BE), Danmark (DK), Finland (FI), Tyskland (DE), Irland (IE), Italien (IT), Norge (NO), Slovenien (SI) och Sverige (SE).

Viktiga frågor togs upp av Sverige avseende icke-kliniska och kliniska aspekter i samband med den potentiella risken för metabolisk acidosis hos barn under 12 år. Dessa frågor förblev obesvarade, varför NL den 27 juli 2023 hänsköt ärendet till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), i enlighet med artikel 13.1.1 i förordning (EG) nr 1234/2008. Eftersom ingen överenskommelse nåddes hänsköts ärendet till CHMP.

Den 1 februari 2024 inledde därför referensmedlemsstaten NL ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 13.2 i förordning (EG) nr 1234/2008. Det föranleds av Sveriges invändningar avseende potentiella risker på grund av metabolisk acidosis hos barn under 5 år vars metaboliska kapacitet för att assimilera alkoholdehydrogenas är omogen, vid behandling av status epilepticus, som anses vara en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Frågan som togs upp av CHMP i detta hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 13 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 gäller huruvida godkännandet för försäljning av läkemedlet Lorazepam Macure kan ändras för att bland annat inkludera den nya indikationen "för kontroll av status epilepticus hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder", med tanke på möjliga biverkningar till följd av den potentiella risken för metabolisk acidosis hos barn under 5 års ålder, orsakad av ackumulering av alkoholhjälpmännen (bensylalkohol, propylenglykol och polyetylen glykol [PEG 400, även känd som makrogol 400]) som alla ingår i läkemedlet, eftersom dessa är substrat för alkoholdehydrogenas, en process som är begränsande för metabolismen.

Efter granskningen av de tillgängliga uppgifterna och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning på de invändningar som framförts som en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan samt svar från den icke-kliniska arbetsgruppen (NcWP) och den pediatrika kommittén (PDCO) som lämnats in inom ramen för CMD(h):s hänskjutningsförfarande, ansåg CHMP att det krävs att produktinformationen ändras för att på ett lämpligt sätt minimera riskerna för metabolisk acidosis hos små barn på grund av kombinationen av hjälpämnen. CHMP ansåg att klinisk övervakning inte är genomförbar vid medicinska nödsituationer orsakade av status epilepticus, där hela läkemedelsdosen administreras inom 10–15 minuter. CHMP enades därför om att exponeringen för hjälpämnen ska hållas under toxiska nivåer. Den maximala dosen av Lorazepam Macure bör därför upprepas tidigast 24 timmar efter den föregående dosen för barn under 5 år, i syfte att förhindra potentiell toxicitet på grund av ackumulering av hjälpämnen. CHMP ansåg dessutom att Lorazepam Macure bör vara kontraindicerat för nyfödda med tanke på populationens sårbarhet samt på grund av att nyföddas njurfunktion och metaboliska kapacitet ännu inte är färdigutvecklade. Dessutom bör varningar om riskerna till följd av metabolisk acidosis som förknippas med kombinationen av hjälpämnen läggas till på grund av den ökade risken för toxicitet orsakad av ackumulering hos barn i åldrar från 4 veckor till 5 år.

CHMP ansåg därför att ändringen av godkännandet för försäljning av Lorazepam Macure, som bland annat innebär ett tillägg av indikationen "för kontroll av status epilepticus hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder", är godtagbar med förbehåll för de överenskomna ändringarna av produktinformationen för att minimera riskerna till följd av metabolisk acidosis som är förknippad med potentiell kombinerad ackumulering av de hjälpämnen i Lorazepam Macure (lorazepam) som är substrat för alkoholdehydrogenas, hos barn i åldrar från 4 veckor till 5 år.

Det noterades att Lorazepam Macure innehåller samma kombination av hjälpämnen (bensylalkohol, propylenglykol och polyetylglykol) som det referensläkemedel som är indicerat för samma målpopulation. CHMP rekommenderar att extrapolering tillämpas så att alla läkemedel som innehåller minst två av de alkoholhjälpämnen som finns i Lorazepam Macure (bensylalkohol, propylenglykol och polyetylglykol) och som är avsedda för kontroll av status epilepticus hos barn under 5 år och för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeförfaranden inkluderar ändringar av produktinformationen som följer av den vetenskapliga utvärderingen i det nuvarande förfarandet.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 13 i förordning (EG) nr 1234/2008.
- Kommittén tog ställning till samtliga uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning i samband med de invändningar som framförts som en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan. Dessutom beaktade kommittén de svar från den icke-kliniska arbetsgruppen (NcWP) och den pediatrika kommittén (PDCO) som inkom i samband med CMD(h):s hänskjutningsförfarande.
- Kommittén ansåg att riskerna som följer av metabolisk acidosis hos barn i åldrar mellan 4 veckor och 5 år i samband med en eventuell kombinerad ackumulering av de hjälpämnen i Lorazepam Macure (lorazepam) som utgör substrat för alkoholdehydrogenas bör minimeras ytterligare.
- Kommittén drog därför slutsatsen att ändringarna i produktinformationen bör omfatta information om att den maximala dosen får upprepas tidigast 24 timmar efter föregående dos hos barn under 5 år, att läkemedlet är kontraindicerat för nyfödda vid indikationen status epilepticus samt en varning för de risker som föreligger för denna patientpopulation till följd av metabolisk acidosis förknippad med kombinationen av hjälpämnen.

Kommittén rekommenderar följaktligen en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande, med förbehåll för de överenskomna ändringarna av den föreslagna ordalydelsen i produktinformationen enligt bilaga III till CHMP:s yttrande.