

**Anexo I**  
**Lista de medicamentos e apresentações**

| <b>Estado-Membro UE/EEE</b> | <b>Titular da autorização de introdução no mercado Nome da empresa, endereço</b> | <b>Nome (fantasia)</b>   | <b>Dosagem</b> | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de administração</b>           | <b>Teor (concentração)</b> |
|-----------------------------|--|--|----------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Áustria                     | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml Injektionslösung                                       | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Bélgica                     | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml solution<br>injectable<br>/ oplossing voor injectie    | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Dinamarca                   | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure   | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Finlândia                   | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml injektioneste,<br>liuos / injektionsvätska,<br>lösning | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Alemanha                    | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure   | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Irlanda                     | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml solution for<br>injection                              | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |

| <b>Estado-Membro UE/EEE</b> | <b>Titular da autorização de introdução no mercado Nome da empresa, endereço</b> | <b>Nome (fantasia)</b>                                  | <b>Dosagem</b> | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de administração</b>           | <b>Teor (concentração)</b> |
|-----------------------------|--|---|----------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Itália                      | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure  | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Holanda                     | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml oplossing voor<br>injectie  | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Noruega                     | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure  | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Eslovénia                   | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure 4<br>mg/ml raztopina za<br>injiciranje | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |
| Suécia                      | Macure Pharma ApS,<br>Hejrevej 39, 2400<br>Copenhagen NV,<br>Denmark             | Lorazepam Macure  | 4 mg/ml        | Solução injetável         | Via intravenosa,<br>Via intramuscular | 4 mg                       |

**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.

### **Anexo III**

#### **Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento**

Nota:

Esta informação do medicamento resulta do procedimento de consulta relacionado com esta decisão da Comissão.

A informação do medicamento pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, em conformidade com os procedimentos previstos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

## Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

A informação do medicamento válida é a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, com as seguintes alterações (assinaladas com {a preencher}, **inserção** ou **eliminação** do texto, consoante o caso) para refletir a redação acordada, tal como indicado abaixo:

### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

#### 4.1 Indicações terapêuticas

{Nome (de fantasia)} é indicado em adultos, adolescentes, crianças e bebés a partir de 1 mês de idade:

- para o controlo do estado epilético ~~em adultos, adolescentes, crianças e bebés a partir de 1 mês de idade.~~

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Estado epilético

[...]

**Devido ao potencial risco de toxicidade devido à acumulação dos excipientes, a dose máxima de {Nome (de fantasia)} não deve ser repetida nas 24 horas seguintes em crianças com menos de 5 anos de idade (ver secção 4.4).**

*População pediátrica*

A utilização de {Nome (de fantasia)} em crianças com menos de 12 anos é contraindicada, exceto para a indicação de estado epilético **em que é contraindicada em recém-nascidos** (ver secções 4.1, 4.3 e 4.4).

#### 4.3 Contraindicações

{Nome (de fantasia)} é contraindicado em crianças com menos de 12 anos de idade, exceto para a indicação de estado epilético **em que é contraindicado em recém-nascidos.**

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Informações sobre os excipientes

**{Nome (de fantasia)} contém álcool benzílico, polietilenoglicol e propilenoglicol.**

**Risco de acumulação dos excipientes e toxicidade em doentes pediátricos com menos de 5 anos de idade e noutras populações especiais**

**Todos estes excipientes são substratos das álcool desidrogenases e podem saturar o metabolismo e aumentar o risco de acumulação dos excipientes que pode levar à toxicidade. Os doentes pediátricos com menos de 5 anos de idade são particularmente vulneráveis devido à sua capacidade renal e metabólica imatura.**

**O risco inclui também doentes com compromisso hepático ou renal, mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6), bem como doentes com compromisso do sistema enzimático das álcool e aldeído desidrogenases.**

**É importante ter em conta a carga metabólica diária combinada da coadministração com outros substratos da álcool desidrogenase (por exemplo, etanol). Devem ser tomadas precauções especiais quando são administradas doses repetidas.**

**Os riscos adicionais para cada excipiente individual são descritos abaixo.**

#### Propilenoglicol

Este medicamento contém 840 mg de propilenoglicol em cada frasco para injetáveis que **ampola** que é equivalente a 840 mg/ml.

[...]

~~A administração prolongada de medicamentos contendo propilenoglicol, bem como a administração concomitante com outros substratos da álcool desidrogenase (p. ex., etanol), aumentam o risco de acumulação de propilenoglicol e toxicidade, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal. A população predisposta à acumulação de propilenoglicol e aos potenciais acontecimentos adversos associados inclui também doentes com compromisso do sistema enzimático das álcool e aldeído desidrogenases, incluindo doentes pediátricos com menos de 5 anos de idade, mulheres grávidas, doentes com doença renal ou hepática grave e doentes em tratamento com dissulfiram ou metronidazol.~~

#### Álcool benzílico

Este medicamento contém 21 mg de álcool benzílico em cada ml de frasco para solução injetável para injetáveis **ampola, que é equivalente a 21 mg/ml.**

[...]

A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada a acontecimentos adversos graves e a mortes em recém-nascidos ("síndrome de respiração entrecortada"). **Os recém-nascidos prematuros e de baixo peso têm maior probabilidade de desenvolver toxicidade. Os medicamentos contendo álcool benzílico não devem ser utilizados durante mais de uma 1 semana em crianças com menos de 3 anos de idade, exceto se necessário.**

Embora as doses terapêuticas normais deste medicamento libertem normalmente quantidades de álcool benzílico significativamente inferiores às doses notificadas em associação com a síndrome de respiração entrecortada, desconhece-se a concentração mínima de álcool benzílico a partir da qual pode ocorrer toxicidade.

~~Os recém-nascidos prematuros e de baixo peso têm maior probabilidade de desenvolver toxicidade. Os medicamentos contendo álcool benzílico não devem ser utilizados durante mais de uma 1 semana em crianças com menos de 3 anos de idade, exceto se necessário.~~

~~Se for necessária a utilização de {Nome (de fantasia)}, é importante ter em conta a carga metabólica diária combinada de álcool benzílico proveniente de todas as fontes, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal, bem como em mulheres grávidas ou a amamentar, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).~~

## FOLHETO INFORMATIVO

### 2. O que precisa de saber antes de utilizar {Nome (de fantasia)}

#### Crianças

Não é permitida a utilização de <{Nome (de fantasia)}> em crianças com menos de 12 anos de idade, exceto para o controlo do estado epilético. **Em caso de ocorrência de estado epilético, {Nome (de fantasia)} não deve ser utilizado em recém-nascidos.**

[...]

**{Nome (de fantasia)} contém álcool benzílico, propilenoglicol e polietilenoglicol.**

**{Nome (de fantasia)} contém 21 mg de álcool benzílico, 840 mg de propilenoglicol e 189 mg de polietilenoglicol em cada ml.**

~~Este medicamento contém 840 mg de propilenoglicol por ampola, que é equivalente a 840 mg/ml.~~

~~Este medicamento contém 189 mg de polietilenoglicol por ampola, que é equivalente a 189 mg/ml.~~

~~Este medicamento contém 21 mg de álcool benzílico por ampola, que é equivalente a 21 mg/ml.~~

**Consulte o seu médico ou farmacêutico se o seu filho tiver menos de 5 anos de idade, se você sofrer de doença hepática ou renal ou se estiver grávida ou a amamentar. Isto deve-se ao facto de os excipientes poderem causar efeitos indesejáveis. O seu médico poderá ter de ajustar a dose se você ou o seu filho utilizarem outros medicamentos que contenham álcool benzílico, propilenoglicol ou álcool.**

[...]

~~Consulte o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida ou a amamentar. Isto deve-se ao facto de grandes quantidades de álcool benzílico se poderem acumular no organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados "acidose metabólica").~~

~~Consulte o seu médico ou farmacêutico se sofrer de doença hepática ou renal. Isto deve-se ao facto de grandes quantidades de álcool benzílico se poderem acumular no organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados "acidose metabólica").~~

~~Se o seu filho tiver menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe dar este medicamento, em particular se o seu filho utilizar outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.~~

### 3. Como utilizar {Nome (de fantasia)}

#### 3. Estado epilético

Se a crise epilética durar mais de 10-15 minutos, o médico pode decidir administrar mais uma dose. Pode administrar-se 2 doses no máximo.

**Se o seu filho tiver menos de 5 anos de idade, não lhe devem ser administradas mais de duas doses repetidas num único dia.**

### **Utilização em crianças**

{Nome (de fantasia)} não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos, exceto para o controlo do estado epilético (~~ver também secção 2~~). **Em caso de ocorrência de estado epilético, não deve ser utilizado em recém-nascidos (ver também secção 2).**