

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Мидазолам (midazolam) е вид бензодиазепин с антиепилептично действие, което пречи на разпространяването на гърчова активност. Настоящият продукт се отнася до интраназалната (IN) лекарствена форма на мидазолам, за която е подадено заявление за разрешение на хибриден лекарствен продукт по член 10, параграф 3, като референтният лекарствен продукт е Dormicum 5mg/ml инжекционен разтвор (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). Предложените показания са тези на референтния лекарствен продукт (седация при запазено съзнание и премедикация) плюс допълнително показание, т.е. „лечение на продължителни, остри, конвулсивни пристъпи, както при възрастни, така и при деца на възраст над 2 години“, което е предмет на настоящото сезиране.

За подобно показание мидазолам понастоящем е одобрен като интрабукална (IB) лекарствена форма, както по централизирана (Buccolam, EMEA/H/C/002267), така и по децентрализирана процедура (Epistatus, [SE/H/1958/001], с разрешение в Обединеното кралство (NI), Германия, Унгария и Швеция), за употреба при педиатрични пациенти и пациенти в юношеска възраст. Употребата на мидазолам за спиране на продължителни пристъпи, включваща както букалните, така и интраназалните пътища на приложение, се счита за добре установена и въведена в насоките за лечение на епилепсия в Европа.

В процедурата по сезиране, образувана от Швеция, която се отнася до 1), допълнително обосноваване на фармакокинетичната връзка (ФК) между мидазолам за интраназално приложение и данните за ефикасността и безопасността на Buccolam поради разлики в профилите на експозиция, 2) допълнително обосноваване на показанието за възрастни, тъй като това не може да се основава на фармакокинетични сравнения с интрабукалното приложение, тъй като то не е одобрено при възрастни, като се има предвид значението на телесното тегло, 3) аргументиране дали не е необходимо коригиране на дозата за пациенти в старческа възраст и 4) предложената дозировка и нуждата от обосновка на необходимостта от медицински съвет преди прилагане на втората доза.

## Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Представената от заявителя аргументация в подкрепа на фармакокинетичната (ФК) връзка между Buccolam и интраназален мидазолам се счита за достатъчна по следните причини: Въпреки че фармакокинетичните профили на двете лекарствени форми не са напълно идентични, по-ранната и по-висока C<sub>max</sub> на интраназален мидазолам не се счита за риск за безопасността. C<sub>max</sub> при интраназален мидазолам е под C<sub>max</sub> на две дози букален мидазолам (в съответствие с КХП на Buccolam/Epistatus); следователно рискът от респираторна депресия не се различава от този за букалния мидазолам. Загубата на проходимост на дихателните пътища не се счита за проблем, свързан с мидазолам, а по-скоро като следствие от продължителните припадъци, ако не се лекуват. В това отношение по-ранното достигане на C<sub>max</sub> може да се счита за възможно предимство пред букалното приложение, като води до по-ранно спиране на пристъпите.

Както е посочено по-горе, Buccolam и Epistatus са одобрени само за деца и юноши. Симулации, придружени от научна литература, са обсъждани от заявителя с цел обосноваване на дозировката при възрастни. Въз основа на тези данни употребата на мидазолам при възрастни, включително при по-тежки пациенти, не се счита за проблем. Освен това използването на интраназален мидазолам се подкрепя от всички европейски насоки за лечение. В тях препоръките за дозиране при възрастни са същите като при юноши, а като се има предвид, че експозицията на интраназален мидазолам е подобна и за двете възрастови групи, предложената дозировка може да се счита за обоснована.

За показанието седация се препоръчва намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст. Въз основа на предоставените от заявителя симулации изглежда, че няма свръхекспозиция след интраназалното приложение в сравнение с букалното приложение при пациенти в старческа възраст, но поради потенциално повишения риск от респираторна недостатъчност се счита, че адаптиране на дозата до 3,75 mg е от значение за намаляване на този риск, като същевременно се запазва ефикасността на лечението. При остро (извънболнично) лечение на продължителни пристъпи съотношението полза/риск трябва да се преценява по различен начин в сравнение с обичайната медицинска практика. Ползата от спиране на гърчовете при тази спешна медицинска помощ, предотвратяваща възможно преобразуване в епилептичен статус и последващо неврологично увреждане, превишава потенциалния риск за безопасността. В националните указания за лечение не е направено разграничение в препоръките за дозиране за тази възрастова група. Освен това същите рискове за безопасността са приети и за други бензодиазепини, използвани в същите условия като интрамускулния мидазолам или ректалния диазепам.

В кратката характеристика на продукта, която е част от процедурата на CMDh, първоначално е препоръчано да се потърси медицински съвет преди приложение на втората доза интраназален мидазолам, в случай че пристъпите не спрат след първата доза. С оглед на наличните данни за развитието на респираторна недостатъчност е подчертана необходимостта от медицински съвет преди втората доза, като е добавено, че особено уязвимите групи пациенти, изложени на риск от респираторна недостатъчност (малки деца, пациенти с респираторна недостатъчност и пациенти в напреднала възраст), трябва да получават втора доза само в присъствието на медицински специалист.

Като цяло ефикасността и безопасността на интраназалния мидазолам за спиране на продължителни пристъпи както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, са подходящо обосновани от заявителя. Мидазолам трябва да се прилага в условията на спешната извънболнична помощ възможно най-скоро, тъй като продължителните припадъци може да доведат до епилептичен статус и последващо (неврологично) увреждане. Интраназалният път е лесен за приложение от болногледачите, докато рисковете остават сравними с други продукти, съдържащи мидазолам. Употребата на интраназален мидазолам е широко приета и за лечението на епилепсия, както е отразено в няколко европейски насоки за лечение. Следователно при условия на спешна ситуация ползите от мидазолам за интраназално приложение превишават потенциалните рискове, свързани с употребата на продукта във всички възрастови групи, посочени в показанието, когато се използва в съответствие с информацията за продукта.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разглежда всички предоставени от заявителя данни във връзка с повдигнатите възражения за потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът счита, че наличните понастоящем данни, включително фармакокинетични и литературни данни относно употребата на мидазолам за лечение на гърчове, са приемливи и в подкрепа на ефикасността по отношение на спирането на гърчовете в рамките на съответния времеви отрязък и безопасността, особено с оглед на риска от възникване на дихателни проблеми.

- С оглед на по-ниската доза, използвана за седация на пациенти на възраст над 60 години, Комитетът обмисли намаляване на дозата при тази популация, също за показанието за припадъци, за да се намали рискът от респираторна недостатъчност.
- Освен това, с оглед на наличните данни за риска от респираторна недостатъчност, който може да се увеличи след втора доза поради по-високата експозиция, е подчертана препоръката за търсене на медицинска помощ преди прилагане на втора доза, като уязвимите групи пациенти (малки деца, пациенти с дихателни увреждания и пациенти в старческа възраст) трябва да получават втора доза само в присъствието на медицински специалист. Основните послания в учебния материал за болногледачи/ пациенти с цел свеждане до минимум на риска от респираторна депресия се считат за приемливи.
- Комитетът счита, че ползите от Nasolam за спиране на продължителни остри конвулсивни пристъпи при пациенти с епилепсия са по-големи от рисковете, когато първата доза се прилага от родител или полагащо грижи лице, а втората доза — само след търсене на медицински съвет, като обаче за уязвимите групи пациенти втората доза трябва да се прилага в присъствието на медицински специалист.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Nasolam и свързаните с него имена е благоприятно, и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP, предмет на одобрените изменения на информацията за продукта, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP, и други мерки за свеждане на риска до минимум, както е описано по-горе.