

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Midazolam er et benzodiazepin, der virker antiepileptisk ved at hæmme spredningen af krampeaktivitet. Det aktuelle produkt er en intranasal formulering af midazolam, for hvilken der søges om godkendelse gennem en hybridansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, hvor Dormicum 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) er referencelægemiddel. De foreslåede indikationer er de samme som for referencelægemidlet (bevidst sedation og præmedicinering) plus en yderligere indikation, nemlig "behandling af langvarige, akutte krampeanfald både hos voksne og hos børn fra 2-årsalderen", som er genstand for denne indbringelse.

Til en lignende indikation er midazolam aktuelt godkendt som en intrabuccal formulering, der både er centraliseret (Buccolam, EMEA/H/C/002267) og decentraliseret (Epistatus, [SE/H/1958/001] godkendt i Det Forenede Kongerige (Nordirland), Tyskland, Ungarn og Sverige) til brug hos pædiatriske og unge patienter. Anvendelsen af midazolam, herunder ved både buccal og intranasal administration, med henblik på at bringe langvarige anfald til ophør anses for veletableret og indarbejdet i retningslinjerne for epilepsibehandling i hele Europa.

Der blev rejst fire spørgsmål i forbindelse med indbringelsesproceduren, som blev udløst af Sverige. Disse vedrørte 1) yderligere godtgørelse af den farmakokinetiske bro mellem intranasal midazolam og effekt- og sikkerhedsdataene for Buccolam som følge af forskelle i eksponeringsprofilerne, 2) yderligere godtgørelse af indikationen hos voksne, da denne ikke kunne baseres på farmakokinetiske sammenligninger med intrabuccal administration, idet denne ikke er godkendt hos voksne i betragtning af legemsvægtens betydning, 3) begrundelse for, hvorvidt en dosisjustering for ældre patienter ikke anses for nødvendig, og 4) den ansøgte dosering med hensyn til nødvendigheden af at indhente lægerådgivning forud for endnu en administration af dosen bør begrundes.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Ansøgerens argumentation til godtgørelse af den farmakokinetiske bro mellem Buccolam og intranasal midazolam anses for tilstrækkelig af følgende årsager: De farmakokinetiske profiler er ikke helt identiske for de forskellige formuleringer, men den tidligere og højere C_{max} af intranasal midazolam anses ikke for at udgøre en sikkerhedsrisiko. C_{max} af intranasal midazolam er under C_{max} af to doser af buccal midazolam (i overensstemmelse med produktresuméet for Buccolam/Epistatus SmPC), hvorfor risikoen for respirationsdepression ikke er anderledes end med buccal midazolam. Tab af luftvejsåbenhed betragtes ikke som et problem relateret til selve midazolam, men som en følge af langvarige anfald ved manglende behandling. I denne henseende kunne den tidligere C_{max} anses for at have en mulig fordel frem for buccal administration, idet den fører til et tidligere ophør af anfald.

Som tidligere nævnt er Buccolam og Epistatus kun godkendt hos pædiatriske og unge patienter. Simuleringer er blevet drøftet af ansøgeren for at underbygge doseringen hos voksne, ledsaget af videnskabelig litteratur. På grundlag af disse data anses anvendelse af midazolam hos voksne, herunder kraftige patienter, ikke for problematisk. Desuden understøttes anvendelsen af intranasal midazolam i de europæiske behandlingsretningslinjer. I disse retningslinjer er den anbefalede dosering hos voksne den samme som hos unge, og da eksponeringen med intranasal midazolam er den samme hos begge disse aldersgrupper, kan den ansøgte dosering anses for at være understøttet.

Med hensyn til sedationsindikationen anbefales dosisreduktion hos ældre patienter. På grundlag af de af ansøgeren fremlagte simuleringer synes der ikke at være nogen overeksponering efter intranasal administration set i forhold til buccal administration hos ældre forsøgspersoner, men på grund af den potentielt øgede risiko for åndenød blev en tilpasning af dosis til 3,75 mg anset for relevant med hensyn til at reducere denne risiko, samtidig med at en effektiv behandling stadig opretholdes. Ved akut (ambulant) behandling af langvarige anfald bør benefit/risk-forholdet vægtes anderledes end ved

rutinemæssig medicinsk behandling. Fordelen ved ophør af krampeanfald i denne medicinske nødsituation, hvilket forhindrer mulig omdannelse til status epilepticus og efterfølgende neuronale skader, opvejer den potentielle sikkerhedsrisiko. Der er i de nationale behandlingsvejledninger ikke foretaget nogen sontring i dosisanbefalingerne for denne aldersgruppe. Desuden er de samme sikkerhedsrisici også blevet accepteret for andre benzodiazepiner, der anvendes under tilsvarende omstændigheder, såsom intramuskulær midazolam eller rektal diazepam.

I det produktresumé, der var en del af CMDh-proceduren, blev det indledningsvist anbefalet at søge lægerådgivning før administration af den anden dosis intranasal midazolam, hvis anfaldene ikke ophørte efter den første dosis. På baggrund af de foreliggende data om udvikling af åndenød øgedes behovet for at søge lægerådgivning før en anden dosis, og det blev tilføjet, at særligt sårbare patientgrupper med risiko for åndenød (småbørn, patienter med nedsat vejtrækningsfunktion og ældre patienter) kun bør få endnu en dosis under tilstedeværelse af en sundhedsperson.

Samlet set er virkningen og sikkerheden af intranasal midazolam til behandling af langvarige anfald hos både voksne og pædiatriske patienter tilstrækkeligt dokumenteret af ansøgeren. Midazolam skal administreres så hurtigt som muligt ved akut ambulant behandling, da længerevarende anfald kan medføre status epilepticus og efterfølgende (neuronale) skader. Den intranasal administrationsvej gør det let for omsorgspersoner at administrere lægemidlet, mens risiciene fortsat er sammenlignelige med andre midazolamprodukter. Brugen af intranasal midazolam er også bredt accepteret til behandling af epilepsi, som det fremgår af flere europæiske behandlingsvejledninger. I denne akutte situation opvejer fordelene ved intranasal midazolam derfor de potentielle risici ved lægemidlet i alle de aldersgrupper, der er angivet i indikationen, når det anvendes i overensstemmelse med produktinformationen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede samtlige data indsendt af ansøgeren i forbindelse med de indsigelser, der var rejst som potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget vurderede, at de aktuelt tilgængelige data, herunder farmakokinetiske data og data fra faglitteraturen om anvendelse af midazolam til behandling af anfald, understøttede virkningen med hensyn til at bringe anfald til ophør inden for den relevante tids- og sikkerhedsmæssige ramme, navnlig i lyset af eventuel åndenød.
- Med henblik på en lavere dosis til sedation af patienter over 60 år vurderede udvalget, at dosen hos denne population også bør reduceres for indikationen for anfald for at nedsætte risikoen for åndenød.
- På baggrund af de tilgængelige data om risikoen for åndenød, som kan øges efter endnu en dosis på grund af højere eksponering, understregedes behovet for at søge lægerådgivning før en anden dosis, og sårbare patientgrupper (småbørn, patienter med nedsat vejrtrækning og ældre patienter) bør kun få endnu en dosis under tilstedeværelse af en sundhedsperson. Nøglebudskaberne i informationsmaterialet til omsorgspersoner/patienter med henblik på at minimere risikoen for respirationsdepression blev anset for acceptable.
- Udvalget var af den opfattelse, at fordelene ved Nasolam opvejer risiciene med hensyn til at bringe langvarige akutte krampeanfald til ophør hos epilepsipatienter, når den første dosis gives af en forælder eller omsorgsgiver, og den anden dosis kun gives efter at have søgt lægerådgivning. Hos sårbare patientgrupper bør den anden dosis dog gives under tilstedeværelse af en sundhedsperson.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Nasolam og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er omhandlet i bilag I til CHMP's udtalelse, under forudsætning af at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen som anført i bilag III til CHMP's udtalelse, og at der træffes andre risikominimeringsforanstaltninger som beskrevet ovenfor.