

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Midazolam ist ein Benzodiazepin, das seine antiepileptischen Wirkungen durch die Hemmung der Ausbreitung der Anfallsaktivität ausübt. Das derzeitige Arzneimittel betrifft eine intranasale (i.n.) Formulierung von Midazolam, für die die Genehmigung durch einen Hybridantrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 mit Dormicum 5 mg/ml Injektionslösung (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) als Referenzarzneimittel beantragt wird. Die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete sind diejenigen des Referenzarzneimittels (bewusste Sedierung und Prämedikation) plus einer zusätzlichen Indikation, d. h. „die Behandlung von verlängerten, akuten Krampfanfällen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ab 2 Jahren“, die Gegenstand dieser Befassung ist.

Für eine ähnliche Indikation ist Midazolam derzeit als intrabukkale (i.b.) Formulierung sowohl zentral (Buccolam, EMEA/H/C/002267) als auch dezentral (Epistatus, [SE/H/1958/001], zugelassen im Vereinigten Königreich (NI), Deutschland, Ungarn und Schweden) zur Anwendung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten zugelassen. Die Anwendung von Midazolam, einschließlich der bukkalen und der intranasalen Art der Anwendung, zur Beendigung von verlängerten Anfällen wird als hinreichend etabliert angesehen und ist in die Behandlungsleitlinien für Epilepsie in ganz Europa aufgenommen.

In dem von Schweden eingeleiteten Befassungsverfahren wurden vier Punkte angesprochen, die Folgendes betrafen: 1) weitere Untermauerung der PK-Brücke zwischen intranasalem Midazolam und den Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Buccolam aufgrund von Unterschieden bei den Expositionsprofilen, 2) weitere Untermauerung der Indikation „Erwachsene“, da dies nicht auf PK-Vergleichen zur intrabukkalen Anwendung basieren konnte, da dies bei Erwachsenen unter Berücksichtigung der Auswirkungen des Körpergewichts nicht zugelassen ist, 3) Begründung, ob eine Dosisanpassung für ältere Patienten nicht als notwendig erachtet wird, und 4) die vorgeschlagene Dosierung bezüglich der Notwendigkeit, vor der zweiten Dosisgabe ärztlichen Rat einzuholen, sollte begründet werden.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Die vom Antragsteller vorgebrachte Argumentation zur Stützung der pharmakokinetischen (PK) Brücke zwischen Buccolam und intranasalem Midazolam wird aus folgenden Gründen als ausreichend erachtet: Obwohl die PK-Profile zwischen den Formulierungen nicht vollständig identisch sind, wird die frühere und höhere C_{max} von intranasalem Midazolam nicht als Sicherheitsrisiko angesehen. Die C_{max} von intranasalem Midazolam liegt unter der C_{max} von zwei Dosen bukkalem Midazolam (gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Buccolam/Epistatus); daher unterscheidet sich das Risiko einer Atemdepression nicht von dem von bukkalem Midazolam. Der Verlust der Durchgängigkeit der Atemwege wird nicht als ein Problem im Zusammenhang mit Midazolam selbst betrachtet, sondern als Folge der verlängerten Anfälle, wenn diese nicht behandelt werden. In dieser Hinsicht konnte die frühere C_{max} als möglicher Vorteil gegenüber der bukkalen Anwendung angesehen werden, was zu einer schnelleren Beendigung der Anfälle führte.

Wie bereits erwähnt, sind Buccolam und Epistatus nur für pädiatrische und jugendliche Patienten zugelassen. Vom Antragsteller wurden Simulationen erörtert, um die Dosierung bei Erwachsenen zu untermauern, begleitet von der wissenschaftlichen Literatur. Basierend auf diesen Daten wird die Anwendung von Midazolam bei Erwachsenen, einschließlich schwererer Studienteilnehmer, nicht als Problem erachtet. Darüber hinaus wird die Anwendung von intranasalem Midazolam in allen europäischen Behandlungsleitlinien unterstützt. In diesen Leitlinien sind die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene die gleichen wie für Jugendliche, und da die Exposition von intranasalem Midazolam für beide Altersgruppen ähnlich ist, kann die vorgeschlagene Dosierung als begründet angesehen werden.

Für die Indikation „Sedierung“ wird für ältere Patienten eine Dosisreduktion empfohlen. Auf der Grundlage der vom Antragsteller vorgelegten Simulationen scheint es nach der intranasalen Anwendung im Vergleich zur bukkalen Anwendung bei älteren Patienten keine Überexposition zu geben. Aufgrund des potenziell erhöhten Risikos einer Beeinträchtigung der Atemwege wurde jedoch eine Anpassung der Dosis auf 3,75 mg als relevant erachtet, um dieses Risiko zu reduzieren und gleichzeitig die wirksame Behandlung aufrechtzuerhalten. Bei der akuten (ambulanten) Behandlung von verlängerten Anfällen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis anders gewichtet werden als bei einer medizinischen Routinesituation. Der Nutzen der Beendigung von Krampfanfällen bei diesem medizinischen Notfall, wodurch ein mögliches Entstehen eines Status epilepticus und nachfolgende neuronale Schäden verhindert werden, überwiegt das potenzielle Sicherheitsrisiko. In den nationalen Behandlungsleitlinien wurde bei den Dosierungsempfehlungen für diese Altersgruppe keine Unterscheidung getroffen. Darüber hinaus wurden dieselben Sicherheitsrisiken auch für andere Benzodiazepine akzeptiert, die in derselben Situation angewendet werden, wie intramuskuläres Midazolam oder rektales Diazepam.

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Teil des Verfahrens der CMDh war, wurde anfangs empfohlen, vor der Gabe der zweiten Dosis von intranasalem Midazolam medizinischen Rat einzuholen, falls die Anfälle nach der Anfangsdosis nicht aufhören. Angesichts der verfügbaren Daten zur Entwicklung einer Beeinträchtigung der Atmung wurde die Notwendigkeit, vor einer zweiten Dosis ärztlichen Rat einzuholen, unterstrichen, und es wurde hinzugefügt, dass besonders gefährdete Patientengruppen, bei denen das Risiko einer Beeinträchtigung der Atmung besteht (Kleinkinder, Patienten mit eingeschränkter Atmung und ältere Patienten), eine zweite Dosis nur im Beisein von medizinischem Fachpersonal erhalten sollten.

Zusammengenommen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Midazolam bei der Beendigung von verlängerten Anfällen sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten vom Antragsteller hinreichend belegt. Midazolam muss im Notfall ambulant so schnell wie möglich angewendet werden, da verlängerte Anfälle zu einem Status epilepticus und nachfolgenden (neuronalen) Schäden führen können. Der intranasale Anwendungsweg ermöglicht eine einfache Art der Anwendung durch Betreuungspersonen, während die Risiken mit denen anderer Midazolam-Präparate vergleichbar bleiben. Die Anwendung von intranasalem Midazolam ist auch bei der Behandlung von Epilepsie weithin akzeptiert, wie in mehreren europäischen Behandlungsleitlinien dargelegt. Daher überwiegt in dieser Notfallsituation der Nutzen von intranasalem Midazolam gegenüber allen potenziellen Risiken, die mit der Anwendung des Arzneimittels in allen in der Indikation beanspruchten Altersgruppen verbunden sind, wenn es gemäß den Produktinformationen angewendet wird.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die derzeit verfügbaren Daten, einschließlich pharmakokinetischer Daten und Literaturdaten zur Anwendung von Midazolam zur Behandlung von Anfällen, akzeptabel sind, um die Wirksamkeit in Bezug auf die Beendigung von Anfällen innerhalb des relevanten Zeitrahmens und die Sicherheit, insbesondere angesichts einer möglichen Beeinträchtigung der Atemwege, zu unterstützen.
- Angesichts einer niedrigeren Dosis, die zur Sedierung bei Patienten über 60 Jahren angewendet wird, zog der Ausschuss eine Reduzierung der Dosis in dieser Population auch für die Indikation „Krampfanfälle“ in Betracht, um das Risiko einer Beeinträchtigung der Atemwege zu senken.
- Darüber hinaus sollte angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko einer Beeinträchtigung der Atemwege, das sich nach einer zweiten Dosis aufgrund einer höheren Exposition erhöhen kann, die Empfehlung, vor einer zweiten Dosis ärztlichen Rat einzuholen, verstärkt werden, und gefährdete Patientengruppen (kleine Kinder, Patienten mit eingeschränkter Atmung und ältere Patienten) sollten eine zweite Dosis nur im Beisein von medizinischem Fachpersonal erhalten. Die Kernhinweise im Informationsmaterial für Betreuungspersonen/Patienten zur Minimierung des Risikos einer Atemdepression wurden als akzeptabel erachtet.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass der Nutzen von Nasolam zur Beendigung verlängerter akuter Krampfanfälle bei Epilepsie-Patienten gegenüber den Risiken überwiegt, wenn die erste Dosis von einem Elternteil oder einer Betreuungsperson und die zweite Dosis erst nach ärztlicher Beratung gegeben wird; bei gefährdeten Patientengruppen sollte die zweite Dosis jedoch im Beisein von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nasolam und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I des Gutachtens des CHMP aufgeführten Arzneimittel vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation gemäß Anhang III des Gutachtens des CHMP und anderer oben beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung.