Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η μιδαζολάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη που ασκεί την αντιεπιληπτική της δράση μέσω της αναστολής της διασποράς της δραστηριότητας των κρίσεων. Το τρέχον προϊόν αφορά ένα σκεύασμα ενδορρινικής (IN) μιδαζολάμης, για το οποίο ζητείται έγκριση μέσω μιας υβριδικής εφαρμογής του άρθρου 10 παράγραφος 3 με το Dormicum 5mg/mL ενέσιμο διάλυμα (Cheapharm Arzneimittel GmbH) ως φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Οι προτεινόμενες ενδείξεις είναι εκείνες του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς (ενσυνείδητη καταστολή και προνάρκωση) σε συνδυασμό με μια πρόσθετη ένδειξη, δηλ. «τη θεραπεία παρατεταμένων, οξέων, σπασμωδικών κρίσεων, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω», η οποία αποτελεί αντικείμενο της παρούσας παραπομπής.

Για παρόμοια ένδειξη, η μιδαζολάμη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη ως σκεύασμα στοματικού βλεννογόνου (IB) τόσο στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας (Buccolam, EMEA/H/C/002267) όσο και της αποκεντρωμένης διαδικασίας (Epistatus, [SE/H/1958/001], εγκεκριμένο στο Ηνωμένο Βασίλειο (NI), στη Γερμανία, την Ουγγαρία και τη Σουηδία) για χρήση σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς. Η χρήση της μιδαζολάμης, συμπεριλαμβανομένης τόσο της από του στόματος όσο και της ενδορρινικής οδού χορήγησης, για τη διακοπή των παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων, θεωρείται καθιερωμένη και ενσωματώνεται στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της επιληψίας σε ολόκληρη την Ευρώπη.

Τέσσερα ζητήματα τέθηκαν στη διαδικασία παραπομπής που κίνησε η Σουηδία και αφορούσαν 1) την περαιτέρω τεκμηρίωση της φαρμακοκινητικής γεφύρωσης μεταξύ της IN μιδαζολάμης και των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Buccolam λόγω των διαφορών στα προφίλ έκθεσης, 2) την περαιτέρω τεκμηρίωση της ένδειξης των ενηλίκων, καθώς αυτή δεν μπορεί να βασιστεί σε φαρμακοκινητικές συγκρίσεις με την ενδοστοματική χορήγηση επειδή δεν είναι εγκεκριμένη για τους ενήλικες, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του σωματικού βάρους, 3) την αιτιολόγηση ότι η προσαρμογής της δόσης δεν κρίνεται αναγκαία για τους ηλικιωμένους ασθενείς και 4) την αιτιολόγηση της προτεινόμενης δοσολογίας σχετικά με την ανάγκη λήψης ιατρικών συμβουλών πριν από τη χορήγηση δεύτερης δόσης.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Η επιχειρηματολογία που προέβαλε ο αιτών για την υποστήριξη της φαρμακοκινητικής γεφύρωσης μεταξύ του Buccolam και της IN μιδαζολάμης θεωρείται επαρκής για τους ακόλουθους λόγους: Ενώ τα φαρμακοκινητικά προφίλ δεν είναι πλήρως πανομοιότυπα μεταξύ των σκευασμάτων, η επίτευξη πρώιμης και υψηλότερης Cmax της IN μιδαζολάμης δεν θεωρείται κίνδυνος για την ασφάλεια. Η Cmax της IN μιδαζολάμης είναι χαμηλότερη από την Cmax δύο δόσεων της στοματικής μιδαζολάμης (σύμφωνα με την ΠΧΠ για το Buccolam/Epistatus). Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος για την αναπνευστική καταστολή δεν διαφέρει από τον κίνδυνο για τη στοματική μιδαζολάμη. Η απώλεια της βατότητας των αεραγωγών δεν θεωρείται πρόβλημα που σχετίζεται με τη μιδαζολάμη, αλλά μάλλον ως συνέπεια των παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων, εάν δεν αντιμετωπιστεί. Από την άποψη αυτή, η επίτευξη πρώιμης Cmax θα μπορούσε να θεωρηθεί πιθανό πλεονέκτημα έναντι της στοματικής χορήγησης, με αποτέλεσμα την πιο πρώιμη διακοπή των κρίσεων.

Όπως προαναφέρθηκε, το Buccolam και το Epistatus έχουν εγκριθεί μόνο για παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς. Ο αιτών έχει εξετάσει προσομοιώσεις για την τεκμηρίωση της δοσολογίας σε ενήλικες, οι οποίες συνοδεύονται από επιστημονική βιβλιογραφία. Βάσει αυτών των δεδομένων, η χρήση της μιδαζολάμης σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων μεγαλύτερου σωματικού βάρους, δεν θεωρείται ζήτημα. Επιπλέον, η χρήση της IN μιδαζολάμης υποστηρίζεται σε όλες τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, οι συστάσεις δοσολογίας για ενήλικες είναι οι ίδιες με αυτές για τους εφήβους και δεδομένου ότι η έκθεση της IN μιδαζολάμης είναι παρόμοια και για τις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες, η προτεινόμενη δοσολογία μπορεί να θεωρηθεί τεκμηριωμένη.

Για την ένδειξη καταστολής, συνιστάται η μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Με βάση τις προσομοιώσεις που υπέβαλε ο αιτών, δεν φαίνεται να υπάρχει υπερέκθεση μετά τη χορήγηση IN σε σύγκριση με τη χορήγηση μέσω του στόματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, ωστόσο, λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου καταστολής του αναπνευστικού, κρίθηκε ότι η προσαρμογή της δόσης στα 3,75 mg είναι συναφής για τη μείωση του εν λόγω κινδύνου, με παράλληλη διατήρηση της αποτελεσματικής θεραπείας. Στην οξεία (εξωνοσοκομειακή) θεραπεία παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων, η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να σταθμίζεται με διαφορετικό τρόπο από ό,τι σε ένα σύνηθες ιατρικό περιβάλλον. Το όφελος από τη διακοπή των κρίσεων σε αυτή την έκτακτη ιατρική ανάγκη, προλαμβάνοντας την πιθανή μετατροπή σε επιληπτική κατάσταση και την επακόλουθη βλάβη των νευρώνων, υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου ασφάλειας. Στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία δεν γίνεται καμία διάκριση στις δοσολογικές συστάσεις για τον συγκεκριμένο ηλικιακό πληθυσμό. Επιπλέον, οι ίδιοι κίνδυνοι για την ασφάλεια έχουν γίνει αποδεκτοί και για άλλες βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται στο ίδιο περιβάλλον, όπως η ενδομυϊκή μιδαζολάμη ή η διαζεπάμη χορηγούμενη από το ορθό.

Στην ΠΧΠ που αποτελούσε μέρος της διαδικασίας της CMDh, αρχικά συστήθηκε να λαμβάνονται ιατρικές συμβουλές πριν από τη χορήγηση της δεύτερης δόσης της IN μιδαζολάμης σε περίπτωση που οι επιληπτικές κρίσεις δεν διακόπηκαν μετά τη χορήγηση της αρχικής δόσης. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη καταστολής του αναπνευστικού, η ανάγκη αναζήτησης ιατρικής συμβουλής πριν από την ενίσχυση της δεύτερης δόσης, καθώς και το γεγονός ότι ιδιαίτερα ευάλωτες ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο καταστολής του αναπνευστικού (μικρά παιδιά, ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία και ηλικιωμένοι ασθενείς) θα πρέπει να λαμβάνουν δεύτερη δόση μόνο παρουσία επαγγελματία του τομέα της υγείας.

Από κοινού, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της IN μιδαζολάμης για τη διακοπή των παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει τεκμηριωθεί επαρκώς από τον αιτούντα. Η μιδαζολάμη πρέπει να χορηγείται σε εξωτερικά ιατρεία έκτακτης ανάγκης το συντομότερο δυνατόν, καθώς οι παρατεταμένες επιληπτικές κρίσεις θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επιληπτική κατάσταση (status epilepticus) και επακόλουθη (νευρωνική) βλάβη. Η ενδορρινική οδός επιτρέπει την εύκολη χορήγηση από τους φροντιστές, ενώ οι κίνδυνοι παραμένουν συγκρίσιμοι με άλλα προϊόντα μιδαζολάμης. Η χρήση της IN μιδαζολάμης είναι επίσης ευρέως αποδεκτή στη θεραπεία της επιληψίας, όπως αντικατοπτρίζεται σε αρκετές ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, σε αυτό το πλαίσιο έκτακτης ανάγκης, τα οφέλη της IN μιδαζολάμης υπερτερούν των πιθανών κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση του προϊόντος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για τις οποίες υποβάλλεται ο ισχυρισμός στην ένδειξη, όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακοκινητικών και βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τη χρήση της μιδαζολάμης για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων, ήταν αποδεκτά για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας όσον αφορά τη διακοπή των κρίσεων εντός του σχετικού χρονικού πλαισίου και της ασφάλειας, ιδιαίτερα ενόψει πιθανής καταστολής του αναπνευστικού.
- Δεδομένης της χαμηλότερης δόσης που χρησιμοποιείται για καταστολή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, η Επιτροπή έκρινε ότι υπάρχει μείωση της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό και για την ένδειξη επιληπτικών κρίσεων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος καταστολής του αναπνευστικού.
- Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο καταστολής του αναπνευστικού, ο οποίος μπορεί να αυξηθεί μετά από τη χορήγηση δεύτερης δόσης λόγω υψηλότερης έκθεσης, συνιστάται η αναζήτηση ιατρικής συμβουλής πριν από την ενίσχυση της δεύτερης δόσης και ότι οι ευάλωτες ομάδες ασθενών (μικρά παιδιά, ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία και ηλικιωμένοι ασθενείς) θα πρέπει να λαμβάνουν δεύτερη δόση μόνο παρουσία επαγγελματία του τομέα της υγείας. Τα βασικά μηνύματα στο εκπαιδευτικό υλικό για τους φροντιστές/ασθενείς με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αναπνευστικής καταστολής κρίθηκαν αποδεκτά.
- Η Επιτροπή έκρινε ότι τα οφέλη του Nasolam στη διακοπή των παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων οξείας μορφής σε επιληπτικούς ασθενείς υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό όταν η πρώτη δόση χορηγείται από γονέα ή φροντιστή και η δεύτερη δόση μόνο μετά από αναζήτηση ιατρικής συμβουλής. Ωστόσο, για τις ευάλωτες ομάδες ασθενών η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται παρουσία επαγγελματία του τομέα της υγείας.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Nasolam και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι της γνωμοδότησης της CHMP, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως ορίζεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνωμοδότησης της CHMP, καθώς και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που περιγράφονται ανωτέρω.