

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El midazolam es una benzodiazepina que ejerce sus efectos antiepilépticos al inhibir la propagación de la actividad convulsiva. El producto actual se refiere a una formulación intranasal (IN) de midazolam, para la que se solicita aprobación mediante una solicitud híbrida con arreglo al artículo 10, apartado 3, con Dormicum 5 mg/ml solución inyectable (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) como medicamento de referencia. Las indicaciones propuestas son las del medicamento de referencia (sedación consciente y premedicación) más una indicación adicional, en concreto, «el tratamiento de crisis epilépticas agudas, prolongadas, tanto en adultos como en niños a partir de 2 años», que es el objeto de este procedimiento de arbitraje.

El midazolam está aprobado actualmente para una indicación similar en una formulación intrabucal, según una aprobación tanto centralizada (Buccolam, EMEA/H/C/002267) como descentralizada (Epistatus [SE/H/1958/001] en el Reino Unido (formulación intranasal), Alemania, Hungría y Suecia) para uso en pacientes pediátricos y adolescentes. El uso de midazolam, en particular en las vías de administración tanto bucal como intranasal, para la cesación de las crisis prolongadas, se considera bien establecido y está incorporado a las directrices para el tratamiento de la epilepsia en toda Europa.

En el procedimiento de arbitraje iniciado por Suecia se plantearon cuatro cuestiones relacionadas con 1) una mayor justificación del puente farmacocinético entre el midazolam IN y los datos de eficacia y seguridad de Buccolam debido a las diferencias en los perfiles de exposición, 2) una mayor justificación de la indicación para adultos, ya que no puede basarse en comparaciones FC con la administración intrabucal, pues no está aprobada en adultos teniendo en cuenta los efectos del peso corporal, 3) una justificación si no se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada y 4) la posología propuesta se basaba en la necesidad de obtener consejo médico antes de la administración de la segunda dosis.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

La argumentación presentada por el solicitante en apoyo del puente farmacocinético (FC) entre Buccolam y midazolam IN se considera suficiente por los siguientes motivos: Aunque los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones no son totalmente idénticos, la C_{max} más alta y más temprana del midazolam IN no se considera un riesgo para la seguridad. La C_{max} del midazolam IN es inferior a la C_{max} de dos dosis del midazolam bucal (de acuerdo con la ficha técnica de Buccolam/Epistatus); por tanto, el riesgo de depresión respiratoria no es diferente del que se ha descrito con el midazolam bucal. La pérdida de permeabilidad de las vías respiratorias no se considera un problema relacionado con el midazolam en sí, sino más bien una consecuencia de las crisis prolongadas si no se tratan. En este sentido, la C_{max} más temprana podría considerarse una posible ventaja respecto a la administración bucal, ya que permitiría una cesación más temprana de las crisis.

Como se ha indicado anteriormente, Buccolam y Epistatus solo están aprobados para pacientes pediátricos y adolescentes. El solicitante ha presentado simulaciones para fundamentar la posología en adultos, acompañadas de bibliografía científica. Basándose en estos datos, el uso de midazolam en adultos, incluso en pacientes de mayor peso, no se considera un problema. Además, el uso de midazolam IN está respaldado por las directrices terapéuticas europeas. En estas directrices, las recomendaciones posológicas para los adultos son las mismas que para los adolescentes y, dado que la exposición al midazolam IN es similar en ambos grupos de edad, se puede considerar justificada la posología propuesta.

En el caso de la indicación de sedación, se recomienda una reducción de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Sobre la base de las simulaciones presentadas por el solicitante, parece que no hay sobreexposición después de la administración IN en comparación con la administración bucal en

sujetos de edad avanzada; sin embargo, debido al posible aumento del riesgo de afectación respiratoria, se consideró oportuna una adaptación de la dosis a 3,75 mg para reducir este riesgo, manteniendo al mismo tiempo un tratamiento eficaz. En el tratamiento agudo (ambulatorio) de las crisis prolongadas, la relación beneficio-riesgo debe sopesarse de forma diferente que en un contexto médico rutinario. El beneficio de la desaparición de las crisis en esta emergencia médica, que impide una posible conversión a un estado epiléptico y los consiguientes daños neuronales, es mayor que el posible riesgo para la seguridad. Las directrices terapéuticas nacionales no hacen ninguna distinción en las recomendaciones posológicas para esta población de edad. Además, esos mismos riesgos de seguridad también se han aceptado para otras benzodiazepinas utilizadas en el mismo contexto, como el midazolam intramuscular o el diazepam rectal.

En la ficha técnica que formaba parte del procedimiento del CMDh, se recomendaba inicialmente obtener consejo médico antes de administrar la segunda dosis de midazolam IN en caso de que las crisis no cesaran después de la dosis inicial. A la vista de los datos disponibles sobre la aparición de afectación respiratoria, se reforzó la necesidad de consultar a un médico antes de administrar una segunda dosis, y se añadió que los grupos de pacientes especialmente vulnerables con riesgo de sufrir afectación respiratoria (niños de corta edad, pacientes con insuficiencia respiratoria y pacientes de edad avanzada) solo deben recibir una segunda dosis en presencia de un profesional sanitario.

En conjunto, el solicitante no ha justificado de forma suficiente la eficacia y la seguridad del midazolam IN para la desaparición de las crisis prolongadas en pacientes adultos y pediátricos. El midazolam se debe administrar en el entorno ambulatorio de urgencia lo antes posible, ya que las crisis prolongadas podrían desembocar en un estado epiléptico y provocar daños (neuronales) posteriores. La vía intranasal ofrece a los cuidadores una vía de administración fácil, mientras que los riesgos siguen siendo comparables a los de otros productos con midazolam. El uso de midazolam IN también está muy aceptado en el tratamiento de la epilepsia, como se refleja en varias directrices europeas de tratamiento. Por tanto, en esta situación de urgencia, los beneficios del midazolam IN son mayores que los posibles riesgos asociados al uso del producto en todos los grupos de edad recogidos en la indicación cuando se utiliza de acuerdo con la información del producto.

Motivos del dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité consideró que los datos disponibles actualmente, incluidos los datos sobre farmacocinética y los datos de la bibliografía sobre el uso del midazolam para el tratamiento de las crisis epilépticas, eran aceptables para respaldar tanto la eficacia atendiendo a la cesación de las crisis dentro del plazo pertinente como la seguridad, especialmente a la vista de la afectación respiratoria que puede producirse.
- Teniendo en cuenta que se utiliza una dosis más baja para la sedación en los pacientes mayores de 60 años, el Comité consideró una reducción de la dosis en esta población también para la indicación del tratamiento de las crisis epilépticas a fin de reducir el riesgo de afectación respiratoria.
- Además, a la vista de los datos disponibles sobre el riesgo de afectación respiratoria, que puede aumentar después de una segunda dosis debido a una mayor exposición, se ha reforzado la recomendación de solicitar consejo médico antes de una segunda dosis, y los grupos de pacientes vulnerables (niños de corta edad, pacientes con insuficiencia respiratoria y pacientes de edad avanzada) solo deben recibir una segunda dosis en presencia de un profesional sanitario. Los mensajes clave del material educativo para cuidadores y pacientes dirigidos a reducir al mínimo el riesgo de depresión respiratoria se consideraron aceptables.
- El Comité consideró que los beneficios de Nasolam para detener las crisis convulsivas agudas prolongadas en pacientes epilépticos son mayores que sus riesgos cuando la primera dosis es administrada por un progenitor o cuidador y la segunda dosis solo se administra después de solicitar consejo médico; sin embargo, en los grupos de pacientes vulnerables, la segunda dosis debe administrarse en presencia de un profesional sanitario.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Nasolam y nombres asociados es favorable y, por tanto, recomienda que se concedan las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP, sujetas a las modificaciones acordadas de la información del producto que se establecen en el anexo III del dictamen del CHMP y a otras medidas de minimización del riesgo descritas anteriormente.