

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Midasolaam on bensodiasepiin, mis avaldab epilepsiaavastast toimet, inhibeerides epilepsiahoo aktiivsuse levikut. Praegune ravim on midasolaami intranasaalne ravimvorm, mille heakskiitmist taotletakse artikli 10 lõike 3 kohase hübriidtaotluse kaudu, mille võrdlusravim on Dormicum 5 mg/ml süstelahus (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). Kavandatud näidustused on võrdlusravimi näidustused (kerge sedatsioon ja premedikatsioon) ja veel üks näidustus, st „pikaajaliste ägedate ja konvulsioonidega epilepsiahoogude ravi täiskasvanutel ning vähemalt 2-aastastel lastel“, mida käsitletakse käesolevas esildises.

Sarnasel näidustusel on midasolaam saanud praegu intrabukaalse ravimvormina müügiloo nii tsentraliseeritud (Buccolam, EMEA/H/C/002267) kui ka detsentraliseeritud (Epistatus, [SE/H/1958/001] korras Ühendkuningriigis (Põhja-Iirimaal), Saksamaal, Ungaris ja Rootsis) kasutamiseks lastel ja noorukitel. Midasolaami kasutamist (sh nii bukaal- kui ka intranasaalne manustamisviis) pikaajaliste epilepsiahoogude lõpetamiseks peetakse hästi tõendatuks ja see sisaldub epilepsia ravijuhendites kogu Euroopas.

Rootsi algatatud esildismenetluses tõstatati neli küsimust, mis käsitlesid järgmist: 1) intranasaalse midasolaami ning Buccolami efektiivsuse ja ohutuse andmete farmakokineetilise seose täiendav põhjendamine kokkupuuteprofiilide erinevuste tõttu, 2) täiskasvanute näidustuse täiendav põhjendamine, sest see ei saa põhineda farmakokineetika võrdlustel intrabukaalse manustamisega, sest see ei ole täiskasvanutel heaks kiidetud kehamassi mõju tõttu, 3) põhjendamine, kas annuse kohandamist eakatel patsientidel ei peeta vajalikuks ja 4) kavandatud annustamisviisi põhjendamine seoses vajadusega saada meditsiinilist nõu enne teise annuse manustamist.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taotleja esitatud põhjendust Buccolami ja intranasaalse midasolaami vahelise farmakokineetilise seoses toetuseks peetakse piisavaks järgmistel põhjustel. Kuigi ravimite farmakokineetilised profiilid ei ole täiesti identsed, ei peeta intranasaalse midasolaami varasemat ja suuremat C_{max}-i ohutusriskiks. Intranasaalse midasolaami C_{max} on väiksem kui bukaalse midasolaami kahe annuse C_{max} (vastavalt Buccolami/Epistatuse ravimi omaduste kokkuvõttele); seega ei erine respiratoorse depressiooni risk bukaalse midasolaami riskist. Hingamisteede läbitavuse kadu ei ole midasolaami endaga seotud probleem, vaid pikaajaliste epilepsiahoogude tagajärg, kui need jäävad ravita. Selles suhtes võib varasemat C_{max}-i pidada võimalikuks eeliseks võrreldes bukaalse manustamisega, mis põhjustab hoogude varasema lõppemise.

Nagu varem märgitud, on Buccolam ja Epistatus heaks kiidetud ainult lastel ja noorukitel kasutamiseks. Taotleja arutas simulatsioone, et põhjendada teaduskirjandusega annustamist täiskasvanutel. Nende andmete põhjal ei peeta midasolaami kasutamist täiskasvanutel, sh suurema kehamassiga isikutel, probleemiks. Lisaks toetatakse kõigis Euroopa ravijuhendites intranasaalse midasolaami kasutamist. Nendes juhendites on täiskasvanutele ja noorukitele ette nähtud annustamissoovitused samad ning arvestades, et intranasaalse midasolaami ekspositsioon on mõlemas vanuserühmas sarnane, võib kavandatud annustamist pidada põhjendatuks.

Sedatsiooni näidustuse korral soovitatakse eakatel patsientidel annust vähendada. Taotleja esitatud simulatsioonide põhjal näib, et pärast intranasaalset manustamist ei esine eakatel patsientidel liigset kokkupuudet võrreldes bukaalse manustamisega, kuid potentsiaalselt suurema hingamishäirete riski tõttu peeti asjakohaseks kohandada annust 3,75 mg-le, et seda riski vähendada, kuid säilitada efektiivne ravi. Pikaajaliste hoogude akuutses (ambulaatoorses) ravis tuleb kasulikkuse ja riski suhet kaaluda teisiti kui tavapärastes meditsiinilistes tingimustes. Selle erakorralise ravi korral kaalub epilepsiahoogude lõpetamise kasulikkus – ennetades võimalikku üleminekut epileptilisse seisundisse ja

järgnevat neuronaalset kahjustust – üles võimaliku ohutusrisiki. Riiklikes ravijuhendites ei eristata selle vanuserühma annustamissoovitusi. Peale selle on peetud vastuvõetavaks samu ohutusriske ka teiste samas keskkonnas kasutatavate bensodiasepiinide korral, nt intramuskulaarne midasolaam või rektaalne diasepaam.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse raames soovitati esialgu küsida meditsiinilisi nõuandeid enne intranasaalse midasolaami teise annuse manustamist, kui epilepsiahood ei lõppenud pärast algannust. Vastavalt kättesaadavatele andmetele hingamisteede häirete tekkimise kohta tuleb enne teise annuse suurendamist pöörduda arsti poole. Lisati, et eriti haavatavad hingamisteede häirete riskiga patsiendirühmad (väikelapsed, hingamisfunktsiooni kahjustusega patsiendid ja eakad patsiendid) tohivad saada teise annuse ainult tervishoiutöötaja juuresolekul.

Kokkuvõttes on taotleja piisavalt tõendanud intranasaalse midasolaami efektiivsust ja ohutust pikaajaliste epilepsiahoogude lõpetamisel nii täiskasvanutel kui ka lastel. Midasolaami tuleb erakorralise ambulatoorse ravi tingimustes manustada niipea kui võimalik, sest pikaajalised epilepsiahood võivad põhjustada epileptilist seisundit ja sellest tingitud (neuronaalseid) kahjustusi. Intranasaalne manustamine võimaldab hooldajatel ravimit kergesti manustada, samas kui riskid on võrreldavad teiste midasolaami sisaldavate ravimitega. Intranasaalse midasolaami kasutamine on epilepsia ravis ka laialdaselt heaks kiidetud, nagu on kajastatud mitmes Euroopa ravijuhendis. Seega on intranasaalse midasolaami kasulikkus selles erakorralises olukorras suurem kui ravimi kasutamisega seotud võimalikud riskid kõigis näidustuse korral taotletud vanuserühmades, kui seda kasutatakse kooskõlas ravimiteabega.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee arvestas kõiki taotleja esitatud andmeid seoses vastuväidetega, et võib tekkida suur risk rahvatervisele.
- Komitee leidis, et praegu kättesaadavad andmed, sh farmakokineetika ja kirjanduse andmed midasolaami kasutamise kohta epilepsiahoogude raviks, on efektiivsuse toetamiseks vastuvõetavad, tõendades epilepsiahoogude peatamist asjakohase aja jooksul ja ohutust, eelkõige arvestades võimalikku respiratoorset häiret.
- Arvestades väiksemat sedatsioonianust üle 60-aastastel patsientidel, kaalus komitee annuse vähendamist selles populatsioonis ka epilepsiahoogude näidustusel, et vähendada hingamisraskuste riski.
- Arvestades olemasolevaid andmeid hingamispärsituse riski kohta, mis võib suurema kokkupuute tõttu suureneda pärast teist annust, soovitati enne teise annuse suurendamist pöörduda arsti poole. Haavatavatele patsiendirühmadele (väikelapsed, hingamiskahjustusega patsiendid ja eakad patsiendid) tohib manustada teise annuse ainult tervishoiutöötaja juuresolekul. Hooldajate/patsientide teabematerjali põhisõnumeid respiratoorse depressiooni riski minimeerimiseks peeti vastuvõetavaks.
- Komitee oli arvamusel, et Nasolami kasulikkus epilepsiapatsientide pikaajalise ägeda konvulsioonidega epilepsiahoogude peatamisel on suurem kui sellega kaasnevad riskid, kui esimese annuse annab vanem või hooldaja ja teine annus manustatakse alles pärast arsti poole pöördumist, kuid haavatavate patsiendirühmade korral tohib teise annuse manustada ainult tervishoiutöötaja juuresolekul.

Seega on komitee arvamusel, et Nasolami ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügiloa(d), kui ravimiteabes tehakse inimravimite komitee arvamuse III lisas esitatud kokkulepitud muudatused ja võetakse muud eespool kirjeldatud riskivähendusmeetmed.