

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Midatsolaami on bentsodiatsepiini, joka vähentää epilepsian oireita estämällä kohtauksen leviämisen. Nykyinen valmiste on midatsolaamin intranasaalinen (IN) eli nenään annettava lääkeumuoto, jolle haetaan hyväksyntää 10 artiklan 3 kohdan mukaisen hybridihakemuksen perusteella. Viitevalmisteena on Dormicum 5 mg/ml injektioneste, liuos (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). Käyttöaiheiksi ehdotetaan viitevalmisteen käyttöaiheita (lievä sedaatio ja esilääkitys) ja lisäksi käyttöaihetta ”aikuisten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten pitkittyneiden, akuuttien kouristuskohtausten hoito”. Viimeksi mainittu on tämän lausuntopyynnön aihe.

Midatsolaami on nykyään hyväksytty samankaltaiseen käyttöaiheeseen intrabukkaalisena (IB) eli poskeen annettavana formulaationa lapsipotilaille ja nuorille potilaille sekä keskitetyllä menettelyllä (Buccolam, EMEA/H/C/002267) että hajautetulla menettelyllä (Epistatus, [SE/H/1958/001], hyväksytty Yhdistyneessä kuningaskunnassa [Pohjois-Irlannissa], Saksassa, Unkarissa ja Ruotsissa). Midatsolaamin käyttöä pitkittyneiden kohtausten lopettamiseen, sekä bukkalaisen että intranasaalisen antoreitin kautta, pidetään hyvin vakiintuneena. Se on sisällytetty epilepsian hoito-ohjeisiin kaikkialla Euroopassa.

Ruotsin käynnistämässä lausuntopyyntömenettelyssä esitettiin neljä kysymystä. Ne koskivat 1) IN-midatsolaamin ja Buccolamin teho- ja turvallisuustietojen välisen farmakokineettisen yhteyden perustelemista laajemmin altistumisprofiileissa olevien erojen vuoksi, 2) aikuisia koskevan käyttöaiheen perustelemista laajemmin, koska sen perusteena ei voitu käyttää farmakokineettisiä vertailuja intrabukkaaliseen antamiseen, jota ei ole hyväksytty käytettäväksi aikuisilla, ottaen huomioon kehon painon vaikutus, 3) sen perustelemista, jos iäkkäiden potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä, ja 4) sen ehdotetun annostuksen perustelemista, joka koskee tarvetta saada lääketieteellistä neuvontaa ennen toisen annoksen antamista.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Hakijan esittämiä perusteluja, jotka tukevat Buccolamin ja IN-midatsolaamin välistä farmakokineettistä yhteyttä, pidetään riittävinä seuraavista syistä: Vaikka näiden formulaatioiden farmakokineettiset profiilit eivät ole täysin samanlaiset, IN-midatsolaamin varhaisemman ja suuremman C_{max}-arvon ei katsota muodostavan turvallisuusriskiä. IN-midatsolaamin C_{max}-arvo on pienempi kuin bukkalaisen midatsolaamin kahden annoksen C_{max}-arvo (Buccolam/Epistatus-valmisteyhteenvedon mukaan). Näin ollen hengityslaman riski ei eroa bukkalaisen midatsolaamin vastaavasta riskistä. Hengitysteiden avoimuuden menetystä ei pidetä itse midatsolaamiin liittyvänä ongelmana, vaan sen katsotaan aiheutuvan pitkittyneistä kohtauksista, jos ne jätetään hoitamatta. Tässä mielessä varhaisempaa C_{max}-arvoa voidaan pitää mahdollisena etuna bukkalaiseen antamiseen verrattuna, koska se voi johtaa kohtausten varhaisempaan loppumiseen.

Kuten aiemmin on mainittu, Buccolam ja Epistatus on hyväksytty vain lapsipotilaille ja nuorille potilaille. Hakija on esittänyt simulaatioita aikuisille tarkoitetun annostuksen perusteeksi ja liittänyt mukaan tieteellistä kirjallisuutta. Näiden tietojen perusteella midatsolaamin käyttöä aikuisilla, myös painavammilla henkilöillä, ei pidetä ongelmana. Lisäksi kaikki eurooppalaiset hoitosuosituksot tukevat IN-midatsolaamin käyttöä. Näissä hoitosuosituksissa aikuisille ja nuorille on samat annossuosituksot. Kun otetaan huomioon, että molemmissa ikäryhmissä on samanlainen IN-midatsolaamialtistus, ehdotettua annostusta voidaan pitää perusteltuna.

Sedaatiokäyttöaiheessa iäkkäille henkilöille suositellaan pienempää annosta. Hakijan toimittamien simulaatioiden perusteella iäkkäille henkilöille ei näytä aiheutuvan liiallista altistusta IN-antamisen jälkeen bukkalaiseen antamiseen verrattuna. Koska heillä saattaa kuitenkin olla suurempi hengitystoiminnan heikentymisen riski, annoksen muuttaminen 3,75 mg:ksi katsottiin

asianmukaiseksi. Tällä pienennetään riskiä mutta säilytetään silti hoidon tehokkuus. Pitkittyneiden kohtausten akuutissa hoidossa (avohoidossa) hyöty-riskisuhde on punnittava eri tavalla kuin tavanomaisessa hoitoympäristössä. Lääketieteellisessä hätätilanteessa epileptisen kohtauksen loppumisesta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen turvallisuusriski, koska se estää kohtauksen mahdollisen muuntumisen epileptiseksi sarjakohtaukseksi (status epilepticukseksi) ja siitä seuraavan hermosoluvaurion. Kansallisissa hoito-ohjeissa annossuosituksiin ei ole tehty poikkeamaa tämän ikäryhmän kohdalla. Lisäksi samat turvallisuusriskit on hyväksytty myös muille samanlaisessa tilanteessa käytettäville bentsodiatsepiineille, esimerkiksi lihakseen annettavalle midatsolaamille ja peräsuoleen annettavalle diatsepaamille.

Valmisteyhteenvedossa, joka kuului tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) menettelyyn, kehoitettiin ensin kysymään lääketieteellistä neuvoa ennen IN-midatsolaamin toisen annoksen antamista, jos kohtaukset eivät ole loppuneet ensimmäisen annoksen jälkeen. Saatavilla olevien hengitystoiminnan heikentymistä koskevien tietojen perusteella vahvistui, että lääketieteellisen neuvon kysyminen ennen toista annosta on tarpeen. Lisättiin tieto, että erityisessä vaarassa oleville potilasryhmille, joilla on hengitystoiminnan heikentymisen riski (pienet lapset, potilaat, joiden hengitystoiminta on heikentynyt, ja iäkkäät potilaat), toisen annoksen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa.

Kaiken kaikkiaan hakija on perustellut riittävästi IN-midatsolaamin tehon ja turvallisuuden pitkittyneiden kohtausten lopettamisessa sekä aikuis- että lapsipotilailla. Midatsolaamia on annettava avohoidon hätätilanteessa mahdollisimman pian, koska pitkittyneet kohtaukset voivat johtaa epileptiseen sarjakohtaukseen (status epilepticukseen) ja siitä seuraaviin (hermosolujen) vaurioihin. Intranasaalinen reitti on hoitajille helppo antotapa samalla, kun riskit säilyvät muiden midatsolaamivalmisteiden riskien tasolla. IN-midatsolaamin käyttö on myös laajalti hyväksytty epilepsian hoidossa, kuten useat eurooppalaiset hoitosuositukset osoittavat. Näin ollen hätätilanteessa IN-midatsolaamin hyödyt ovat suuremmat kuin mitkään mahdolliset riskit, jotka liittyvät tämän valmisteen käyttöön kaikissa käyttöaiheen mukaisissa ikäryhmissä, kun sitä käytetään valmistetietojen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyynnön.
- Komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin, mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin.
- Komitea katsoi, että tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot, jotka koskevat midatsolaamin käyttöä kohtausten hoitamiseen, myös farmakokineettiset tiedot ja kirjallisuustiedot, tukivat hyväksyttävästi sen tehoa kohtausten lopettamisessa asianmukaisessa ajassa sekä turvallisuutta etenkin hengitystoiminnan mahdollisen heikentymisen suhteen.
- Ottaen huomioon, että sedaatiossa käytetään pienempää annosta yli 60-vuotiailla potilailla, komitea katsoi, että tämän potilasväestön annoksen pienentäminen myös kohtauksia koskevassa käyttöaiheessa pienentää hengitystoiminnan heikentymisen riskiä.
- Lisäksi ottaen huomioon saatavilla olevat, hengitystoiminnan heikentymisen riskiä koskevat tiedot, joiden mukaan riski voi olla suurempi toisen annoksen jälkeen suuremman altistumisen vuoksi, vahvistettiin kehoitus kysyä lääketieteellistä neuvoa ennen toista annosta. Erityisessä vaarassa oleville potilasryhmille (pienille lapsille, potilaille, joiden hengitystoiminta on heikentynyt, ja iäkkäille potilaille) toisen annoksen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa.

Hoitajille/potilaille tarkoitetussa perehdytysaineistossa olevia, hengityslaman riskin minimoimiseksi tarkoitettuja keskeisiä viestejä pidettiin hyväksyttävänä.

- Komitea katsoi, että Nasolamin hyödyt epilepsiapotilaiden pitkittyneiden, akuuttien kouristuskohatausten lopettamisessa ovat suuremmat kuin sen riskit, kun ensimmäisen annoksen antaa vanhempi tai hoitaja ja toinen annos annetaan vasta lääketieteellisen neuvonnan jälkeen. Erityisessä vaarassa oleville potilasryhmille toisen annoksen saa antaa kuitenkin vain terveydenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa.

Komitea katsoo näin ollen, että Nasolamin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuisa. Tämän vuoksi komitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III, ja muut riskien minimointitoimet tehdään edellä kuvatun mukaisesti.