

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Midazolam je benzodiazepin koji djeluje protiv epilepsije tako što sprječava širenje napadaja. Ovaj se proizvod odnosi na intranazalnu (IN) formulaciju midazolama, za koju se traži odobrenje putem hibridne primjene s otopinom za injekciju Dormicum 5 mg/ml (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) kao referentnim lijekom u skladu s člankom 10. stavkom 3. Predložene indikacije jesu indikacije referentnog lijeka (sedacija u svjesnom stanju i premedikacija) uz dodatnu indikaciju, tj. „liječenje produljenih, akutnih, konvulzivnih napadaja u odraslih i u djece u dobi od 2 godine i starije“, što je predmet ovog postupka upućivanja.

Midazolam je za sličnu indikaciju trenutno odobren kao intrabukalna (IB) formulacija, centralizirana (Buccolam, EMEA/H/C/002267) i decentralizirana (Epistatus, [SE/H/1958/001], odobrena u Ujedinjenoj Kraljevini (SI), Njemačkoj, Mađarskoj i Švedskoj) za primjenu u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata. Primjena midazolama, uključujući bukalne i intranazalne putove primjene, u svrhu prekida produljenih napadaja smatra se dobro utvrđenom i uključenom u smjernice za liječenje epilepsije u Europi.

Tijekom postupka upućivanja koji je pokrenula Švedska postavljena su četiri pitanja, koja su se odnosila na: 1. daljnje dokazivanje farmakokinetičke poveznice između intranazalne formulacije midazolama i podataka o djelotvornosti i sigurnosti lijeka Buccolam zbog razlika u profilima izloženosti; 2. daljnje dokazivanje indikacije za odrasle osobe jer se ona nije mogla temeljiti na farmakokinetičkim usporedbama s intrabukalnom primjenom, koja nije odobrena za odrasle osobe uzimajući u obzir učinak tjelesne težine; 3. utvrđivanje smatra li se prilagodba doze za starije ispitanike nužnom; te 4. potrebu za obrazloženjem predloženog doziranja i potrebe savjetovanja s liječnikom prije primjene druge doze.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Obrazloženje koje je podnositelj zahtjeva iznio u prilog farmakokinetičkoj (PK) poveznici između Buccolama i intranazalne formulacije midazolama smatra se dostatnim iz sljedećih razloga: Iako farmakokinetički profili nisu potpuno identični između formulacija, raniji i veći C_{max} intranazalne formulacije midazolama ne smatra se sigurnosnim rizikom. C_{max} intranazalne formulacije midazolama manji je od C_{max}-a dviju doza bukalne formulacije midazolama (u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka Buccolam/Epistatus); stoga se rizik za respiratornu depresiju ne razlikuje od rizika kod primjene bukalne formulacije midazolama. Gubitak prohodnosti dišnih putova ne smatra se problemom povezanim sa samim midazolamom, već posljedicom neliječenih produljenih napadaja. U tom smislu raniji C_{max} mogao bi se smatrati mogućom prednošću u odnosu na bukalnu primjenu jer dovodi do ranijeg prestanka napadaja.

Kao što je prethodno navedeno, Buccolam i Epistatus odobreni su samo za pedijatrijske bolesnike i adolescente. Podnositelj zahtjeva iznio je podatke o simulacijama kako bi potkrijepio doziranje u odraslih te je priložio znanstvenu literaturu. Na temelju tih podataka primjena midazolama u odraslih osoba, uključujući teže ispitanike, ne smatra se problemom. Nadalje, primjena intranazalne formulacije midazolama podržana je u svim europskim smjernicama za liječenje. U tim smjernicama preporuke za doziranje u odraslih iste su kao i u adolescenata te se, budući da je izloženost intranazalnoj formulaciji midazolama slična za obje dobne skupine, predloženo doziranje može smatrati potkrijepljenim.

Za indikaciju sedacije preporučuje se smanjenje doze u starijih ispitanika. Na temelju simulacija koje je dostavio podnositelj zahtjeva, čini se da nakon primjene intranazalne formulacije nije došlo do prekomjerne izloženosti u usporedbi s bukalnom primjenom u starijih ispitanika; međutim zbog potencijalno povećanog rizika od otežanog disanja smatralo se da je prilagodba doze na 3,75 mg

relevantna za smanjenje tog rizika, pri čemu se zadržava djelotvornost liječenja. U akutnom (ambulantnom) liječenju produljenih napadaja omjer koristi i rizika treba procijeniti drugačije nego u rutinskom medicinskom okruženju. Korist od prestanka napadaja u ovoj hitnoj medicinskoj intervenciji, čime se sprječava mogući prijelaz u epileptični status i naknadno oštećenje neurona, nadmašuje mogući sigurnosni rizik. U nacionalnim smjernicama za liječenje nema razlike u preporukama za doziranje za ovu dobnu populaciju. Osim toga, isti sigurnosni rizici također su prihvaćeni za druge benzodiazepine koji se upotrebljavaju u istom okruženju, kao što su intramuskularni midazolam ili rektalni diazepam.

U sažetku opisa svojstava lijeka koji je bio dio postupka CMDh-a, prvotno je savjetovano da se prije primjene druge doze intranazalne formulacije midazolama potraži savjet liječnika u slučaju da napadaji nisu prestali nakon početne doze. S obzirom na dostupne podatke o razvoju otežanog disanja, osnažila se potreba savjetovanja s liječnikom prije primjene druge doze i dodano je da posebno ranjive skupine bolesnika izložene riziku od otežanog disanja (mala djeca, bolesnici s oštećenjem dišnog sustava i stariji bolesnici) trebaju primiti drugu dozu samo u prisutnosti zdravstvenog radnika.

Ukupno gledajući, podnositelj zahtjeva na odgovarajući je način dokazao djelotvornost i sigurnost intranazalne formulacije midazolama za prekid produljenih napadaja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. Midazolam se mora primijeniti u hitnim ambulantnim uvjetima što je prije moguće jer produljeni napadaji mogu dovesti do epileptičnog statusa i naknadnog oštećenja (neurona). Intranazalna primjena njegovateljima omogućuje jednostavan put primjene, dok su rizici i dalje usporedivi s drugim proizvodima koji sadrže midazolam. Primjena intranazalne formulacije midazolama također je široko prihvaćena u liječenju epilepsije, što se odražava u nekoliko europskih smjernica za liječenje. Stoga u ovim hitnim okolnostima koristi od intranazalne formulacije midazolama nadmašuju sve potencijalne rizike povezane s primjenom lijeka u svim dobnim skupinama navedenima u indikaciji kada se koristi u skladu s informacijama o lijeku.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje.
- Odbor je zaključio da su trenutačno dostupni podatci, uključujući farmakokinetičke podatke i podatke iz literature o primjeni midazolama za liječenje napadaja, prihvatljivi kako bi se potkrijepile djelotvornost u pogledu prestanka napadaja u relevantnom razdoblju i sigurnost primjene, osobito u pogledu otežanog disanja.
- S obzirom na nižu dozu koja se upotrebljava za sedaciju bolesnika starijih od 60 godina, Odbor je razmotrio smanjenje doze u toj populaciji za indikaciju napadaja kako bi se smanjio rizik od otežanog disanja.
- Nadalje, s obzirom na dostupne podatke o riziku od otežanog disanja, koji se može povećati nakon primjene druge doze zbog veće izloženosti, ojačan je savjet da se zatraži liječnički savjet prije primjene druge doze te da ranjive skupine bolesnika (mala djeca, bolesnici s oštećenjem dišnog sustava i stariji bolesnici) trebaju primiti drugu dozu samo u prisutnosti zdravstvenog radnika. Zaključeno je da su ključne poruke u edukativnim materijalima za njegovatelje/bolesnike čija je svrha smanjenje rizika od respiratorne depresije na najmanju moguću mjeru prihvatljive.

- Odbor je zaključio da koristi od lijeka Nasolam u zaustavljanju produljenih akutnih konvulzivnih napadaja u bolesnika s epilepsijom nadmašuju s njim povezane rizike kada prvu dozu primjenjuje roditelj ili njegovatelj te kad se druga doza primjenjuje tek nakon savjetovanja s liječnikom; međutim, ranjive skupine bolesnika trebaju primiti drugu dozu u prisutnosti zdravstvenog radnika.

Sukladno tomu, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za Nasolam i pridružena imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I. mišljenju CHMP-a, podložno uvođenju dogovorenih izmjena u informacije o lijeku kako je utvrđeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a i drugih mjera za smanjenje rizika kako je prethodno opisano.