

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A midazolám egy benzodiazepin, amely a görcsroham terjedésének gátlása révén fejti ki antiepileptikus hatását. A jelenlegi készítmény a midazolám intranazális (IN) gyógyszerformája, amelyet a 10. cikk (3) bekezdése szerinti hibrid kérelemmel nyújtottak be jóváhagyásra a Dormicum 5mg/ml oldatos injekciót (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) referencia-gyógyszerként alkalmazva. A terápiás javallatok a referencia-gyógyszer javallatai (éber szedáció és premedikáció), valamint egy további javallat, azaz „tartós, akut, görcsrohamok kezelése felnőtteknél és gyermekeknél 2 éves kortól”; ez utóbbi a jelen betérjesztés tárgya.

Hasonló javallatban a midazolám jelenleg intrabukkális (IB) készítményként központosított (Buccolam, EMEA/H/C/002267) és decentralizált (Epistatus, [SE/H/1958/001] az Egyesült Királyságban (NI), Németországban, Magyarországon és Svédországban) eljárás keretében egyaránt engedélyezett gyermekek és serdülők kezelésére. A midazolám bukkális és intranazális alkalmazási módja hosszan tartó rohamok megszüntetésére jól megalapozott, és Európa-szerte beépült az epilepszia kezelési irányelveibe.

Négy problémát vetettek fel a Svédország által kezdeményezett betérjesztési eljárásban, amelyek a következőkre vonatkoztak: 1) az IN midazolám és a Buccolam hatásossági és biztonságossági adatai közötti farmakokinetikai híd meglétének további bizonyítása az expozíciós profilok közötti különbségek miatt, 2) a felnőttekre vonatkozó javallat további alátámasztása, mivel az nem alapulhat az intrabukkális alkalmazással való farmakokinetikai összehasonlításokon, mert ezt felnőtteknél a testsúly hatását figyelembe véve nem hagyták jóvá, 3) indokolás, hogy az idősebb személyek esetében nem szükséges-e dózismódosítást végezni, valamint 4) a javasolt adagolás indoklása a második adag alkalmazását megelőző orvosi vélemény szükségességére vonatkozóan.

A CHMP tudományos értékelésének átfogó összegzése

A kérelmező által a Buccolam és az IN midazolám közötti farmakokinetikai (PK) híd alátámasztására benyújtott érvelés a következő okok miatt elegendőnek tekinthető: Bár a készítmények gyógyszerformáinak farmakokinetikai profiljai nem teljesen azonosak, az IN midazolám korábbi és magasabb C_{max}-értéke nem tekinthető biztonsági kockázatnak. Az IN midazolám C_{max} értéke alacsonyabb, mint a bukkális midazolám két dózisának C_{max} értéke (a Buccolam/Epistatus alkalmazási előírása szerint); ezért a légzésdepresszió kockázata nem tér el a bukkális midazolám kockázatától. A légutak átjárhatóságának csökkenése nem tekinthető magához a midazolámhoz kapcsolódó problémának, az sokkal inkább a hosszan tartó görcsrohamok miatt következhet be, ha azokat nem kezelik. Ebben a tekintetben a korábbi C_{max} lehetséges előnynek tekinthető a bukkális alkalmazással szemben, ami a görcsrohamok korábbi megszűnéséhez vezet.

Ahogy korábban már említettük, a Buccolam és az Epistatus alkalmazása csak gyermekeknél és serdülőknél engedélyezett. A kérelmező a felnőttekre vonatkozó adagolás alátámasztása céljából a tudományos szakirodalommal kísért szimulációkat vitatott meg. Ezen adatok alapján a midazolám felnőttek – köztük nagyobb testtömegű betegek – esetében történő alkalmazása nem tekinthető problémának. Továbbá az IN midazolám alkalmazását az európai kezelési iránymutatások is támogatják. Ezekben az irányelvekben a felnőttekre vonatkozó dózisajánlások megegyeznek a serdülőkre vonatkozókkal, és mivel az IN midazolám expozíciója mindkét korcsoportban hasonló, a javasolt adagolás megalapozottnak tekinthető.

A szedációhoz kapcsolódó javallatban dóziscsökkentés javasolt idős betegeknél. A kérelmező által benyújtott szimulációk alapján úgy tűnik, hogy idős betegeknél a bukkális alkalmazáshoz képest nincs túlzott expozíció az IN alkalmazást követően, azonban a légzési nehézség potenciálisan fokozott kockázata miatt a dózis 3,75 mg-ra történő módosítását relevánsnak tekintették ezen kockázat

csökkentése érdekében, továbbra is fenntartva a hatékony kezelést. A tartós rohamok akut (járóbeteg) kezelése esetén az előny-kockázat profilt a rutin klinikai ellátástól eltérően kell mérlegelni. A rohamok megszűnésének előnye ebben az egészségügyi vészhelyzetben, amely így megakadályozza a status epilepticussá és az azt követő neuronális károsodássá történő lehetséges átalakulást, meghaladja a lehetséges biztonságossági kockázatot. A nemzeti kezelési iránymutatásokban nem tettek különbséget az erre a korcsoportra vonatkozó adagolási ajánlások között. Ezenfelül ugyanezeket a biztonsági kockázatokat fogadták el az azonos körülmények között alkalmazott egyéb benzodiazepinek, például az intramuszkuláris midazolám vagy a rektális diazepam esetében is.

A CMDh eljárás részét képező alkalmazási előírásban először az a javallat szerepelt, hogy a betegek kérjenek orvosi véleményt a második IN midazolám adag beadása előtt, amennyiben a görcsrohamok nem szűntek meg a kezdeti adag alkalmazását követően. Figyelembe véve a légzési nehézség kialakulásáról rendelkezésre álló adatokat, megerősítették, hogy a második dózis előtt orvosi véleményt kell kérni, és hozzátették, hogy a légzőszervi megbetegedések kockázatának különösen kitett betegcsoportoknak (kisgyermeknek, légzési károsodásban szenvedő betegeknek és idős betegeknek) csak egészségügyi szakember jelenlétében szabad második adagot beadni.

Összességében a kérelmező megfelelően bizonyította az IN midazolám hatásosságát és biztonságosságát a hosszan tartó rohamok megszüntetésében felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt. A midazolámot a lehető leghamarabb be kell adni sürgősségi járóbeteg-ellátásban, mivel a hosszan tartó rohamok status epilepticus kialakulásához és ezt követően (neuronális) károsodáshoz vezethetnek. Az intranazális alkalmazás lehetővé teszi, hogy a gondozók könnyen beadhassák a gyógyszert, míg a kockázatok hasonlóak maradnak, mint más midazolám készítményeknél. Az IN-midazolám alkalmazása az epilepszia kezelésében is széles körben elfogadott, amint azt több európai kezelési iránymutatás is tükrözi. Ezért ebben a sürgősségi helyzetben az IN midazolám előnyei meghaladják a készítmény alkalmazásával járó esetleges kockázatokat az összes olyan korcsoportban, amikor azt a kísérőiratokban foglaltaknak megfelelően alkalmazzák.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban a kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok, beleértve a midazolám görcsrohamok kezelésére irányuló alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai és szakirodalmi adatokat, elfogadhatók a hatásosság alátámasztására a görcsök megszűnésével kapcsolatban a releváns időbeli és biztonságossági kereteken belül, különösen az esetlegesen előforduló légzési elégtelenségre tekintettel.
- Tekintettel a 60 év feletti betegeknek szedációban alkalmazott alacsonyabb dózissra, a bizottság úgy vélte, hogy ebben a populációban a rohamokra vonatkozó javallatban is csökkenteni kell az adagot a légzési elégtelenség kockázatának mérséklése érdekében.
- Továbbá figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat a légzési elégtelenség kockázatára vonatkozóan, amely a magasabb expozíció miatt egy második adag után emelkedhet, megerősítették az arra vonatkozó javaslatot, hogy egy második adag beadása előtt orvoshoz kell fordulni, és a veszélyeztetett betegcsoportoknak (kisgyermeknek, légzési károsodásban szenvedő betegeknek és idős betegeknek) csak egészségügyi szakember jelenlétében szabad egy

második adagot beadni. A légzésdepresszió kockázatának csökkentése érdekében a gondozók/betegek számára szóló oktatóanyag kulcsfontosságú üzeneteit elfogadhatónak tartották.

- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a Nasolam előnyei meghaladják a kockázatokat epilepsziás betegek hosszan tartó, akut görcsrohamainak megszüntetésében, ha az első adagot szülő vagy gondozó adja be, a második adagot pedig csak orvosi vélemény után alkalmazzák, azonban a második adagot veszélyeztetett betegcsoportok esetében egészségügyi szakember jelenlétében kell beadni.

Mindezek alapján a bizottság szerint a Nasolam és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető, és ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását a kísérőiratoknak a CHMP vélemény III. mellékletében meghatározott, megegyezés szerinti módosításai és a fent leírt egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett.