

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Midazolam è una benzodiazepina che esercita i suoi effetti antiepilettici inibendo la diffusione dell'attività epilettica. Il prodotto attuale riguarda una formulazione intranasale (IN) di midazolam, per la quale è richiesta l'approvazione mediante una domanda ibrida ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, con Dormicum 5 mg/mL soluzione iniettabile (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) come medicinale di riferimento. Le indicazioni proposte sono quelle del medicinale di riferimento (sedazione cosciente e premedicazione) più un'indicazione supplementare, ossia "trattamento delle crisi epilettiche prolungate, acute e convulsive, sia negli adulti sia nei bambini a partire dai 2 anni di età", che è l'oggetto del presente rinvio.

Per un'indicazione simile, midazolam è attualmente approvato come formulazione orale (IB) con procedura sia centralizzata (Buccolam, EMEA/H/C/002267) sia decentrata [Epistatus, (SE/H/1958/001) approvato nel Regno Unito (NI), in Germania, in Ungheria e in Svezia] per l'uso in pazienti pediatrici e adolescenti. L'uso di midazolam, attraverso le vie di somministrazione orale e intranasale, per la cessazione delle crisi epilettiche prolungate, è considerato ben consolidato ed è inserito nelle linee guida per il trattamento dell'epilessia in tutta Europa.

Nella procedura di rinvio avviata dalla Svezia sono state sollevate quattro questioni riguardanti 1) l'ulteriore dimostrazione del ponte farmacocinetico (PK) tra midazolam intranasale e i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza di Buccolam a causa delle differenze nei profili di esposizione, 2) l'ulteriore dimostrazione dell'indicazione per adulti, che non stato possibile basare su confronti farmacocinetici rispetto alla somministrazione orale, non approvata per gli adulti tenendo conto dell'impatto del peso corporeo, 3) la giustificazione dell'eventuale superfluità di un aggiustamento della dose per i soggetti anziani e 4) la giustificazione della posologia proposta con riferimento alla necessità di una consulenza medica prima della seconda somministrazione della dose.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

L'argomentazione avanzata dal richiedente a sostegno del ponte farmacocinetico tra Buccolam e midazolam intranasale è considerata sufficiente per i seguenti motivi: sebbene i profili farmacocinetici delle due formulazioni non siano del tutto identici, la C_{max} più precoce e più elevata di midazolam intranasale non è considerata un rischio per la sicurezza. La C_{max} di midazolam intranasale è inferiore alla C_{max} di due dosi di midazolam orale (secondo l'RCP di Buccolam/Epistatus); pertanto, il rischio di depressione respiratoria non è diverso da quello di midazolam orale. La perdita della pervietà delle vie aeree non è considerata un problema correlato a midazolam stesso, ma piuttosto una conseguenza delle crisi prolungate se non trattate. A questo proposito, la C_{max} più precoce potrebbe essere considerata un possibile vantaggio rispetto alla somministrazione orale, con conseguente cessazione anticipata delle crisi.

Come indicato in precedenza, Buccolam e Epistatus sono autorizzati solo per pazienti pediatrici e adolescenti. Il richiedente ha presentato simulazioni per dimostrare la posologia negli adulti, accompagnate dalla letteratura scientifica. Sulla base di questi dati, l'uso di midazolam negli adulti, inclusi soggetti di peso elevato, non è considerato un problema. Inoltre, l'uso di midazolam intranasale è inserito in tutte le linee guida terapeutiche europee. In tali linee guida le raccomandazioni posologiche per gli adulti sono le stesse di quelle per gli adolescenti e dato che l'esposizione di midazolam intranasale è simile per entrambe le fasce d'età, la posologia proposta può essere considerata fondata.

Per l'indicazione sulla sedazione, si raccomanda una riduzione della dose nei soggetti anziani. Sulla base delle simulazioni fornite dal richiedente, sembra che non vi sia sovraesposizione dopo la somministrazione intranasale rispetto alla somministrazione orale nei soggetti anziani; tuttavia, a

causa del potenziale aumento del rischio di compromissione respiratoria, un adattamento della dose a 3,75 mg è stato considerato rilevante per ridurre tale rischio pur mantenendo un trattamento efficace. Nel trattamento acuto (ambulatoriale) delle crisi epilettiche prolungate, il rapporto rischi/benefici deve essere ponderato in modo diverso rispetto a quanto avviene in un contesto medico di routine. Il beneficio della cessazione delle crisi in tale contesto di emergenza medica, che impedisce la possibile conversione in stato epilettico e i successivi danni neuronali, supera il potenziale rischio per la sicurezza. Nelle linee guida terapeutiche nazionali non è stata fatta alcuna distinzione nelle raccomandazioni posologiche per la popolazione di questa fascia di età. Inoltre, gli stessi rischi per la sicurezza sono stati accettati anche per altre benzodiazepine utilizzate nello stesso contesto, come midazolam intramuscolare o diazepam rettale.

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto inserito nell'ambito della procedura del CMDh, è stato inizialmente consigliato di ottenere un parere medico prima di somministrare la seconda dose di midazolam intranasale nel caso in cui le crisi non si siano interrotte dopo la dose iniziale. Alla luce dei dati disponibili sullo sviluppo di compromissione respiratoria, è stata rafforzata la necessità di consultare un medico prima di somministrare una seconda dose, aggiungendo che le categorie di pazienti particolarmente vulnerabili a rischio di compromissione respiratoria (bambini piccoli, pazienti con compromissione respiratoria e pazienti anziani) devono ricevere una seconda dose solo in presenza di un operatore sanitario.

Nel loro insieme, l'efficacia e la sicurezza di midazolam intranasale per la cessazione delle crisi prolungate sia negli adulti sia nei pazienti pediatrici sono state adeguatamente documentate dal richiedente. Midazolam deve essere somministrato il prima possibile in regime ambulatoriale di emergenza, in quanto crisi epilettiche prolungate possono portare allo stato epilettico e a successivi danni (neuronali). Quella intranasale consente a chi assiste il paziente una via di somministrazione facile, mentre i rischi rimangono paragonabili a quelli di altri prodotti a base di midazolam. L'uso di midazolam intranasale è ampiamente accettato anche nel trattamento dell'epilessia, come indicato in diverse linee guida terapeutiche europee. Pertanto, in questo contesto di emergenza, i benefici di midazolam intranasale superano tutti i potenziali rischi associati all'uso del prodotto in tutte le fasce d'età cui si riferisce l'indicazione quando il medicinale è utilizzato secondo le informazioni sul prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni espresse circa il potenziale grave rischio per la sanità pubblica;
- il comitato ha ritenuto che i dati attualmente disponibili, compresi i dati farmacocinetici e della letteratura sull'uso di midazolam per trattare le crisi epilettiche, fossero accettabili per sostenere l'efficacia in termini di cessazione delle crisi nel rispetto dei tempi e della sicurezza pertinenti, in particolare alla luce di una possibile compromissione respiratoria;
- in considerazione della dose inferiore somministrata per la sedazione nei pazienti di età superiore ai 60 anni, il comitato ha preso in considerazione una riduzione della dose in questa popolazione anche per l'indicazione relativa alle crisi epilettiche, al fine di ridurre il rischio di compromissione respiratoria;

- inoltre, alla luce dei dati disponibili sul rischio di compromissione respiratoria, che può aumentare dopo una seconda dose a causa di un'esposizione più elevata, è stata rafforzata la raccomandazione di consultare un medico prima della somministrazione di una seconda dose, e le categorie di pazienti vulnerabili (bambini piccoli, pazienti con compromissione respiratoria e pazienti anziani) devono ricevere la seconda dose solo in presenza di un operatore sanitario. I messaggi chiave nel materiale informativo per i pazienti o per chi li assiste volti a ridurre al minimo il rischio di depressione respiratoria sono stati considerati accettabili;
- il comitato era del parere che i benefici di Nasolam nell'interruzione delle crisi epilettiche acute prolungate nei pazienti affetti da epilessia siano superiori ai suoi rischi quando la prima dose è somministrata da un genitore o dalla persona che assiste il paziente e la seconda dose è somministrata solo dopo aver consultato un medico; tuttavia, per i gruppi di pazienti vulnerabili la seconda dose deve essere somministrata in presenza di un operatore sanitario.

Il comitato, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di Nasolam e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto di cui all'allegato III del parere del CHMP e le altre misure di minimizzazione del rischio sopra descritte.