

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Midazolamas yra benzodiazepinų grupės vaistas, kuris slopina epilepsiją slopindamas traukulinio aktyvumo plitimą. Su šia procedūra susijęs vaistinis preparatas – į nosį vartojamas midazolamo preparatas, dėl kurio registracijos pažymėjimo paraiška pateikta pagal 10 straipsnio 3 dalį (paraiška dėl hibridinio vaistinio preparato); joje nurodytas referencinis vaistinis preparatas – Dormicum 5 mg/ml injekcinis tirpalas („Cheplapharma Arzneimittel GmbH“). Paraiškoje nurodytos indikacijos – tai referencinio vaistinio preparato indikacijos (slopinimas išliekant sąmonei ir premedikacija) ir viena papildoma indikacija, t. y. „suaugusiesiems ir vaikams nuo 2 metų pasireiškiančių užsitęsusių, ūmių, konvulsinių traukulių gydymas“, kuri yra šios kreipimosi procedūros objektas.

Šiuo metu pagal panašią indikaciją žandinio preparato forma vartojamas midazolamas tiek pagal centralizuotą (Buccollam, EMEA/H/C/002267), tiek pagal decentralizuotą procedūrą (Epistatus, [SE/H/1958/001] yra patvirtintas Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje), Vokietijoje, Vengrijoje ir Švedijoje) ir yra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams. Midazolamo vartojimas, įskaitant jo vartojimą į žando vidų ir į nosį, siekiant sustabdyti užsitęsčius traukulius, plačiai pripažįstamas ir yra įtrauktas į epilepsijos gydymo gaires visoje Europoje.

Kreipimosi procedūros, kurią inicijavo Švedija, metu iškelti keturi klausimai, susiję su 1) farmakokinetinių (FK) tyrimų duomenimis grindžiamos sąsajos tarp į nosį vartojamo midazolamo ir Buccollam veiksmingumo ir saugumo duomenų papildomu pagrindimu, kurio reikia dėl skirtingų šių vaistų ekspozicijos charakteristikų; 2) papildomu suaugusiųjų gydymo indikacijos pagrindimu, nes jos negalima pagrįsti FK tyrimų duomenų palyginimu su į žando vidų vartojamo vaistinio preparato FK tyrimų duomenimis, kadangi, atsižvelgiant į kūno svorio poveikį, šis vaistinis preparatas nepatvirtintas suaugusiesiems; 3) pagrindimu, kad senyviems pacientams nebūtina koreguoti vaisto dozės, ir 4) poreikiu pagrįsti siūlomą dozavimo tvarką, pagal kurią, prieš vartojant antrą vaisto dozę, būtina pasikonsultuoti su gydytoju.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pareiškėjo pateikti argumentai, kuriais siekta patvirtinti FK tyrimų duomenimis grindžiamą sąsają tarp Buccollam ir į nosį vartojamo midazolamo, laikomi pakankamais dėl toliau išdėstytų priežasčių. Nors skirtingų preparatų farmakokinetinės charakteristikos nėra visiškai vienodos, anksčiau susidaranti ir didesnė į nosį vartojamo midazolamo C_{max} nelaikoma pavojumi saugumui. Į nosį vartojamo midazolamo C_{max} yra mažesnė nei dviejų žandinės formos midazolamo dozių C_{max} (remiantis Buccollam ir Epistatus preparato charakteristikų santraukomis), todėl kvėpavimo slopinimo rizika yra tokia pati, kaip ir vartojant žandinės formos midazolamą. Kvėpavimo takų praeinamumo sumažėjimas laikomas ne su pačiu midazolamu susijusia problema, o veikiau – užsitęsusių traukulių pasekme, jeigu jie negydomi. Šiuo atžvilgiu anksčiau susidarančią C_{max} galima laikyti galimu vaistinio preparato pranašumu prieš žandinės formos vaistinį preparatą, nes dėl anksčiau susidarančios C_{max} traukuliai sustabdomi anksčiau.

Kaip nurodyta pirmiau, Buccollam ir Epistatus yra patvirtinti tik kaip vaikams ir paaugliams skirti vaistiniai preparatai. Siekdamas pagrįsti vaisto dozavimą suaugusiesiems, pareiškėjas aptarė modeliavimo rezultatus, kartu su kuriais taip pat buvo pateikta atitinkama mokslinė literatūra. Remiantis šiais duomenimis, laikomasi nuomonės, kad midazolamą vartojant suaugusiesiems, įskaitant didesnio kūno svorio asmenis, neturėtų kilti jokių problemų. Be to, į nosį vartojamo midazolamo vartojimas yra pagrįstas pagal įvairias Europoje patvirtintas gydymo gaires. Šiose gairėse suaugusiesiems rekomenduojamos vaisto dozės yra tokios pat, kaip rekomenduojamos paaugliams ir, atsižvelgiant į tai, kad į nosį vartojimo midazolamo ekspozicija šiose dviejose amžiaus grupėse yra panaši, pasiūlytą dozavimą galima laikyti pagrįstu.

Pagal sedacijos indikaciją senyviems pacientams skiriamo į nosį vartojamo vaisto dozę rekomenduojama sumažinti. Remiantis pareiškėjo pateiktais modeliavimo duomenimis, atrodo, kad senyviems pacientams skiriant į nosį vartojamą preparatą, šio vaisto ekspozicija nėra didesnė, nei vartojant į žando vidų vartojamą preparatą, tačiau atsižvelgiant į galimai didesnę kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimo riziką, nuspręsta, kad siekiant sumažinti šią riziką, būtų pagrįsta sumažinti vaisto dozę iki 3,75 mg, kad kartu vis dar būtų užtikrinamas veiksmingas gydymas. Taikant skubų užsitęsusių traukulių gydymą ambulatorinėmis sąlygomis, vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis turėtų būti vertinamas kitaip, nei tokį gydymą taikant įprastoje gydymo įstaigoje. Susiklosčius tokioms skubiosios pagalbos aplinkybėms, traukulių sustabdymo, kuriuo užkertamas kelias galimam epilepsinės būklės išsivystymui ir dėl to galintiems atsirasti neuronų pažeidimams, nauda yra didesnė už galimą riziką paciento saugumui. Skirtingų šalių nacionalinėse gydymo gairėse pateikiamos vienodos rekomendacijos dėl vaisto dozavimo šios amžiaus grupės pacientų populiacijoje. Be to, tokia pati rizika saugumui pripažinta priimtina ir kitų tokiomis pat aplinkybėmis vartojamų benzodiazepinų, pvz., į raumenis leidžiamo arba į tiesiąją žarną vartojamo diazepamo, atveju.

Preparato charakteristikų santraukoje, kuri buvo aptariama Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros metu, iš pradžių buvo pateikta rekomendacija prieš vartojant antrą į nosį vartojamo midazolamo dozę – tuo atveju, jeigu traukuliai nepraeitų po pirmos dozės, – pasikonsultuoti su gydytoju. Atsižvelgiant į turimus duomenis apie kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimo atsiradimą, sugriežtintas nurodymas prieš vartojant antrą vaisto dozę pasitarti su gydytoju – jis papildytas informacija, kad ypač pažeidžiami pacientai, kuriems kyla kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimo rizika (maži vaikai, pacientai, kurių kvėpavimo sistema pažeista, ir senyvi pacientai), antrą vaisto dozę turėtų gauti tik dalyvaujant sveikatos priežiūros specialistams.

Bendrai vertinant, tiek suaugusiųjų, tiek vaikų atveju pareiškėjas tinkamai pagrindė į nosį vartojamo midazolamo veiksmingumą ir saugumą siekiant sustabdyti užsitęsčius traukulius. Ambulatorinėmis sąlygomis susiklosčius tokioms skubiosios pagalbos aplinkybėms, pacientas turi kuo greičiau gauti midazolamo, nes dėl užsitęsusių traukulių pacientui gali išsivystyti epilepsinė būklė ir dėl to gali atsirasti (neuronų) pažeidimų. Dėl šio į nosį vartojamo vaistinio preparato vartojimo būdo pacientą slaugantiems asmenims paprasta šį preparatą naudoti, o jo keliama rizika yra tokia pati, kaip ir kitų vaistinių preparatų su midazolamu. Atsižvelgiant į kelias Europoje patvirtintas gydymo gaires, į nosį vartojamo midazolamo vartojimas pagal epilepsijos gydymo indikaciją taip pat plačiai pripažįstamas. Taigi tokiomis skubiosios pagalbos aplinkybėmis, visose šioje indikacijoje nurodytose amžiaus grupėse, į nosį vartojamo midazolamo nauda yra didesnė už bet kokią galimą riziką, siejamą su šio preparato vartojimu, jeigu jis vartojamas laikantis preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų nurodymų.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė dėl prieštaravimų, kurie buvo išreikšti dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad šiuo metu turimi duomenys, įskaitant farmakokinetinių tyrimų ir mokslinėje literatūroje paskelbtus duomenis apie midazolamo vartojimą gydant traukulius, yra priimtini, kad jais būtų galima pagrįsti šio vaisto veiksmingumą siekiant per tam tikrą laiką

sustabdyti traukulius ir šio vaisto saugumą, ypač atsižvelgiant į galimą kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimą;

- atsižvelgdamas į tai, kad vyresnių nei 60 metų pacientų sedacijai naudojama mažesnė vaisto dozė, Komitetas nusprendė, kad, siekiant sumažinti kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimo riziką, šioje populiacijoje reikia sumažinti ir pagal traukulių indikaciją vartojamą vaisto dozę;
- be to, atsižvelgiant į turimus duomenis apie kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimo riziką, kuri gali padidėti dėl didesnės ekspozicijos po antros vaisto dozės, sugriežtintas nurodymas, kad, prieš pacientui įpurškiant antrą vaisto dozę, būtina pasikonsultuoti su gydytoju ir kad pažeidžiami pacientai (maži vaikai, pacientai, kurių kvėpavimo sistema pažeista, ir senyvi pacientai) antrą vaisto dozę turėtų gauti tik dalyvaujant sveikatos priežiūros specialistams. Nuspręsta, kad pagrindinė informacija, kuri pateikta pacientams ir (arba) pacientus slaugantiems asmenims skirtoje mokomojoje medžiagoje siekiant sumažinti kvėpavimo slopinimo riziką, yra priimtina;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad Nasolam teikiama nauda siekiant sustabdyti epilepsiją sergantiems pacientams pasireiškiančius užsitęsusius ūmius konvulsinius traukulius yra didesnė už jo keliamą riziką, jeigu pirmą vaisto dozę įpurškia tėvai arba jį slaugantys asmenys, o antra dozė įpurškiama tik pasikonsultavus su gydytoju, tačiau pažeidžiamiems pacientams antrą vaisto dozę turėtų būti įpurškiama tik dalyvaujant sveikatos priežiūros specialistui;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Nasolam ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), jeigu bus padaryti sutarti CHMP nuomonės III priede išdėstyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos kitos pirmiau aprašytos rizikos mažinimo priemonės.