

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Midazolāms ir benzodiazepīnu grupas zāles, kas iedarbojas, nomācot krampju izplatīšanos. Pašreizējās zāles attiecas uz midazolāma intranazālo (IN) formu, kurai tiek lūgts apstiprinājums, izmantojot 10. panta 3. punkta hibrīdo pieteikumu ar *Dormicum* 5mg/ml šķīdumu injekcijām (*Chelappharm Arzneimittel GmbH*) kā atsaucē zālēm. Ierosinātās indikācijas ir atsaucē zāļu indikācijas (tīša sedācija un premedikācija) un papildu indikācija, t. i., "ilgstošu, akūtu un konvulsīvu krampju lēkmju ārstēšana gan pieaugušajiem, gan bērniem no divu gadu vecuma", kas ir šīs pārvērtēšanas procedūras priekšmets.

Līdzīgas indikācijas gadījumā midazolāms pašlaik ir apstiprināts kā intrabukāls (IB) preparāts gan ar centralizētu procedūru (*Buccolam*, EMEA/H/C/002267), gan ar decentralizētu procedūru (*Epistatus*, [SE/H/1958/001], kas apstiprinātas Apvienotajā Karalistē (Ziemeļīrijā), Vācijā, Ungārijā un Zviedrijā) lietošanai bērniem un pusaudžiem. Midazolāma lietošana, tostarp gan ievadīšana aiz vaiga, gan ievadīšana intranazāli, ilgstošu lēkmju kupēšanai tiek uzskatīta par vispāratzītu un iekļautu epilepsijas ārstēšanas vadlīnijās visā Eiropā.

Zviedrijas ierosinātajā pārskatīšanas procedūrā tika izvirzīti četri jautājumi, kas attiecās uz 1) papildu pamatojumu farmakokinētiskajai (FK) saiknei starp IN midazolāmu un *Buccolam* efektivitātes un drošuma datiem iedarbības profilu atšķirību dēļ, 2) papildu pamatojumu indikācijai pieaugušajiem, jo to nevar pamatot ar farmakokinētiskajiem salīdzinājumiem līdz intrabukālai ievadīšanai, jo pieaugušajiem tas nav apstiprināts, ņemot vērā ķermeņa masas ietekmi, 3) pamatojumu, vai devas pielāgošana vecāka gadagājuma cilvēkiem nav uzskatāma par nepieciešamu, un 4) ierosinātās devas pamatojumu, lai saņemtu medicīniskus ieteikumus pirms otrās devas ievadīšanas.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pieteikuma iesniedzēja izvirzītie argumenti, lai pamatotu farmakokinētisko (FK) saikni starp *Buccolam* un IN midazolāmu, ir uzskatāmi par pietiekamiem šādu iemeslu dēļ: Lai gan farmakokinētiskie profili preparātiem nav pilnībā identiski, agrāko un augstāko IN midazolāma C_{max} neuzskata par drošības risku. IN midazolāma C_{max} ir zemāka par divu aiz vaiga ievadītu midazolāma devu C_{max} (saskaņā ar *Buccolam/Epistatus* zāļu aprakstu). Tāpēc elpošanas nomākuma risks ir tāds pats kā aiz vaiga ievadīta midazolāma gadījumā. Elpceļu caurlaidības zudumu neuzskata par problēmu, kas saistīta ar pašu midazolāmu, bet par ilgstošu krampju sekām, ja tie netiek kupēti. Šajā ziņā agrāko C_{max} varētu uzskatīt par potenciālu priekšrocību salīdzinājumā ar ievadīšanu aiz vaiga, kad krampji tiek kupēti agrāk.

Kā norādīts iepriekš, *Buccolam* un *Epistatus* ir apstiprinātas lietošanai tikai bērniem un pusaudžiem. Pieteikuma iesniedzējs ir iztīrījis simulācijas, lai pamatotu devas pieaugušajiem, pievienojot zinātnisko publikāciju datus. Pamatojoties uz šiem datiem, midazolāma lietošana pieaugušajiem, tostarp cilvēkiem ar lielāku ķermeņa masu, netiek uzskatīta par problēmu. Turklāt IN midazolāma lietošana tiek atbalstīta visās Eiropas ārstēšanas vadlīnijās. Šajās pamatnostādnēs ieteicamās devas pieaugušajiem ir tādas pašas kā pusaudžiem un, ņemot vērā, ka IN midazolāma iedarbība abās vecuma grupās ir līdzīga, var uzskatīt ierosinātās devas par pamatotām.

Sedācijas indikācijai vecāka gadagājuma pacientiem ieteicams samazināt devu. Pamatojoties uz pieteikuma iesniedzēja sniegtajām simulācijām, šķiet, ka pēc IN ievadīšanas vecāka gadagājuma pacientiem nenotiek pārdozēšana salīdzinājumā ar iekšķīgu lietošanu, tomēr potenciāli paaugstinātā elpošanas traucējumu riska dēļ devas pielāgošanu līdz 3,75 mg uzskatīja par būtisku šā riska samazināšanai, vienlaikus uzturot ārstēšanas efektivitāti. Kupējot (ambulatori) ilgstošus krampjus, ieguvuma un riska attiecība ir jāvērtē atšķirīgi no ārstēšanas standarta medicīniskās iestādēs. Ieguvumi, ko sniedz lēkmju kupēšana šajā ārkārtas medicīniskajā situācijā, novēršot iespējamo pāreju

uz *status epilepticus* un no tā izrietošiem neironu bojājumiem, atsvēr iespējamo drošības risku. Valstu ārstēšanas vadlīnijās šai vecuma grupai ieteicamās devas nav nošķirtas. Turklāt tādi paši drošības riski ir pieņemti arī citiem benzodiazepīniem, ko lieto tajos pašos apstākļos, piemēram, intramuskulāri ievadāmajam midazolāmam vai rektāli ievadāmajam diazepāmam.

Zāļu aprakstā, kas bija *CMDh* procedūras daļa, sākotnēji tika ieteikts saņemt medicīnisku palīdzību pirms otrās IN midazolāma devas ievadīšanas, ja pēc sākotnējās devas lēkmes nav kupētas. Ņemot vērā pieejamos datus par elpceļu traucējumu attīstību, pirms otrās devas tika uzsvērtā nepieciešamība konsultēties ar ārstu un piebilsts, ka īpaši neaizsargātām pacientu grupām ar elpošanas traucējumu risku (maziem bērniem, pacientiem ar elpošanas traucējumiem un vecāka gadagājuma gados vecākiem pacientiem) jāsaņem otrā deva tikai veselības aprūpes speciālista klātbūtnē.

Kopumā pieteikuma iesniedzējs ir pienācīgi pamatojis IN midazolāma efektivitāti un drošumu ilgstošu krampju kupēšanā gan pieaugušajiem, gan bērniem. Midazolāms pēc iespējas ātrāk jāievada ambulatoriem pacientiem neatliekamās medicīniskās palīdzības apstākļos, jo ilgstošas lēkmes var izraisīt *status epilepticus* un no tā izrietošus (neironu) bojājumus. Intranazālā ievadīšana ļauj aprūpētājiem ērti ievadīt zāles, bet riski joprojām ir salīdzināmi ar citu midazolāma preparātu riskiem. IN midazolāma lietošana ir plaši atzīta arī epilepsijas ārstēšanā, kā norādīts vairākās Eiropas ārstēšanas vadlīnijās. Tādējādi šajos ārkārtas apstākļos IN midazolāma sniegtie ieguvumi, lietojot saskaņā ar zāļu aprakstu, atsvēr visus iespējamos riskus saistībā ar zāļu lietošanu visās vecuma grupās, kas norādītas indikācijā.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu,
- Komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai;
- Komiteja uzskatīja, ka pašlaik pieejamie dati, tostarp farmakokinētiskie un literatūras dati par midazolāma lietošanu krampju ārstēšanā, ir pieņemami, lai pamatotu efektivitāti attiecībā uz lēkmju kupēšanu attiecīgajā laika periodā un drošumu, jo īpaši ņemot vērā iespējamo elpceļu apdraudējumu.
- Ņemot vērā zemāku devu, ko lieto sedācijai pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, komiteja uzskatīja, ka devas samazināšana šai populācijai ir nepieciešama arī krampju indikācijai, lai mazinātu elpceļu traucējumu risku.
- Turklāt, ņemot vērā pieejamos datus par elpošanas traucējumu risku, kas var palielināties pēc otrās devas lielākas iedarbības dēļ, tika uzsvērts ieteikums vērsties pēc medicīniskas palīdzības pirms otrās devas, kā arī uzņēmīgu pacientu grupām (maziem bērniem, pacientiem ar elpošanas traucējumiem un vecāka gadagājuma pacientiem) jāsaņem otrā deva tikai veselības aprūpes speciālista klātbūtnē. Galvenie vēstījumi izglītošajos materiālos aprūpētājiem/pacientiem, lai mazinātu elpošanas nomākuma risku, tika uzskatīti par pieņemamiem.
- Komiteja uzskatīja, ka pacientu ieguvums, lietojot *Nazolam* ilgstošu akūtu konvulsīvu krampju lēkmju kupēšanā epilepsijas slimniekiem, pārsniedz šo zāļu radīto risku, ja pirmo devu ievada vecāki vai aprūpētāji, bet otro devu ievada tikai pēc medicīniskas palīdzības saņemšanas, tomēr uzņēmīgu pacientu grupām otrā deva jāievada veselības aprūpes speciālista klātbūtnē.

Tāpēc komiteja uzskata, ka *Nasolam* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, un tāpēc iesaka izsniegt *CHMP* atzinuma I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību(-as), ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu aprakstā, kā norādīts *CHMP* atzinuma III pielikumā, un tiek veikti citi iepriekš aprakstītie riska mazināšanas pasākumi.