

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Midazolam huwa benzodiazepine li jeżerċita l-effetti antiepilettici tiegħu bl-inibizzjoni tat-tixrid tal-attività tal-attakki epilettici. Il-prodott attwali jikkonċerna formulazzjoni intranażali (IN) ta' midazolam, li għaliha titfittex approvazzjoni permezz ta' applikazzjoni ibrida skont l-Artikolu 10 (3) b'Dormicum 5mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni (Cheppharm Arzneimittel GmbH) bħala prodott mediċinali ta' referenza. L-indikazzjonijiet proposti huma dawk tal-prodott mediċinali ta' referenza (sedazzjoni konxja u premedikazzjoni) flimkien ma' indikazzjoni addizzjonali, jiġifieri "it-trattament ta' attakki ta' konvulzjoni fit-tul, akuti, kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal minn sentejn 'il fuq", li huwa s-suġġett ta' dan ir-riferiment.

Għal indikazzjoni simili, midazolam huwa attwalment approvat bħala formulazzjoni mill-ħalq (IB) kemm ċentralizzata (Buccolam, EMEA/H/C/002267) kif ukoll deċentralizzata (Epistatus, [SE/H/1958/001] approvata fir-Renju Unit (NI), il-Ġermanja, l-Ungerija u l-Iżvezja) għall-użu f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti. L-użu ta' midazolam, inklużi kemm ir-rotot ta' għoti mill-ħalq kif ukoll mill-imnieher, għall-waqfien ta' attakki epilettici fit-tul, huwa meqjus bħala stabbilit sew u inkorporat fil-linji gwida dwar it-trattament tal-epilessija fl-Ewropa kollha.

Tqajmu erba' kwistjonijiet fil-proċedura ta' referenza skattata mill-Iżvezja li kienet tirrigwarda 1) is-sostanzjar ulterjuri tal-pont PK bejn midazolam IN u d-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Buccolam minħabba differenzi fil-profilu ta' esponiment, 2) is-sostanzjar ulterjuri tal-indikazzjoni tal-adulti peress li dan ma setax ikun ibbażat fuq tqabbil PK mal-għoti mill-ħalq peress li dan mhuwiex approvat fl-adulti meta jitqies l-impatt tal-piż tal-ġisem, 3) il-ġustifikazzjoni ta' jekk aġġustament fid-doża għal individwi anzjani jitqiesx bħala meħtieġ u 4) il-pożoloġija proposta dwar il-ħtieġa li jinkiseb parir mediku qabel l-għoti tat-tieni doża għandha tkun iġġustifikata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

L-argumentazzjoni ppreżentata mill-applikant biex isostni l-pont farmakokinetiku (PK) bejn Buccolam u midazolam IN hija meqjusa biżżejjed għar-raġunijiet li ġejjin: Filwaqt li l-profilu tal-PK mhuwiex kompletament identiċi bejn il-formulazzjonijiet, is-Cmax ta' qabel u oġġla ta' midazolam IN mhuwiex ikkunsidrat bħala riskju għas-sigurtà. Is-Cmax ta' midazolam IN huwa taħt is-Cmax ta' żewġ dozi ta' midazolam mill-ħalq (skont Buccolam/Epistatus SmPC); għalhekk ir-riskju ta' dipressjoni respiratorja mhuwiex differenti minn dak ta' midazolam mill-ħalq. It-telf tal-passaġġ tal-arja mhuwiex ikkunsidrat bħala kwistjoni relatata ma' midazolam innifsu, aktar bħala konsegwenza tal-attakki epilettici fit-tul jekk ma jiġux ittrattati. F'dan ir-rigward, is-Cmax ta' qabel tista' titqies bħala vantaġġ possibbli fuq l-għoti mill-ħalq, li jwassal għal waqfien aktar bikri tal-attakki epilettici.

Kif intqal qabel, Buccolam u Epistatus huma approvati għal pazjenti pedjatriċi u adolexxenti biss. Is-simulazzjonijiet ġew diskussi mill-applikant biex jissostanzja l-pożoloġija fl-adulti, akkumpanjati minn letteratura xjentifika. Abbażi ta' din id-*data*, l-użu ta' midazolam fl-adulti, inklużi individwi itqal, mhuwiex ikkunsidrat bħala kwistjoni. Barra minn hekk, l-użu ta' midazolam IN huwa appoġġjat fost il-linji gwida Ewropej għat-trattament. F'dawn il-linji gwida, ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża għall-adulti huma l-istess bħal dawk għall-adolexxenti u minħabba li l-esponiment ta' midazolam IN huwa simili għaž-żewġ gruppi ta' età, il-pożoloġija proposta tista' titqies sostanzjata.

Għall-indikazzjoni ta' sedazzjoni, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża għal individwi anzjani. Abbażi tas-simulazzjonijiet ipprovduti mill-applikant, jidher li ma hemm l-ebda esponiment żejjed wara l-għoti tal-IN meta mqabbel mal-għoti mill-ħalq f'individwi anzjani, madankollu minħabba r-riskju potenzjalment miżjud ta' kompromess respiratorju, adattament tad-doża għal 3.75 mg tqies bħala rilevanti biex jitnaqqas dan ir-riskju filwaqt li xorta jinżamm trattament effikaċi. Fit-trattament akut (outpatient) ta' attakki epilettici fit-tul, il-benefiċċju-riskju għandu jintiżen b'mod differenti minn

f'ambjent mediku ta' rutina. Il-benefiċċju ta' waqfien ta' attakk epilettiku f'din l-emergenza medika, li jipprevjeni konverżjoni possibbli fi status epilepticus u ħsara newronali sussegwenti, huwa akbar mir-riskju potenzjali ta' sigurtà. Ma saret l-ebda distinzjoni fir-rakkomandazzjonijiet tad-doża għal din il-popolazzjoni ta' età fil-linji gwida ta' trattament nazzjonali. Barra minn hekk, ġew aċċettati wkoll l-istess riskji ta' sigurtà għal benzodiazepines oħra użati fl-istess ambjent, bħal midazolam ġol-muskoli jew diazepam mir-rektum.

Fl-SmPC li kien parti mill-proċedura tas-CMDh, inizjalment ingħata parir biex jinkiseb parir mediku qabel ma tingħata t-tieni doża ta' IN midazolam f'każ li l-attakki epilettiċi ma waqqfux wara d-doża inizjali. Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-iżvilupp ta' kompromess respiratorju, il-ħtieġa li jitfittex parir mediku qabel it-tieni doża ssaħħet, u ġie miżjud li gruppi ta' pazjenti partikolarment vulnerabbli f'riskju ta' kompromess respiratorju (tfal żgħar, pazjenti b'indeboliment respiratorju u pazjenti anzjani) għandhom jirċievu t-tieni doża biss fil-preżenza ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Mehuda flimkien, l-effikaċja u s-sigurtà ta' midazolam IN għat-twaqqif ta' attakki epilettiċi fit-tul kemm fl-adulti kif ukoll fil-pazjenti pedjatriċi ġew sostanzjati b'mod adegwat mill-applikant. Midazolam għandu jingħata fl-ambjent ta' outpatient ta' emergenza mill-aktar fis possibbli, peress li attakki epilettiċi fit-tul jistgħu jwasslu għal status epilepticus u ħsara (newronali) sussegwenti. Ir-rotta tal-ġhoti mill-ħaqq tippermetti rotta faċli ta' ġhoti minn dawk li jipprovdu l-kura filwaqt li r-riskji jibqgħu komparabbli ma' prodotti oħra ta' midazolam. L-użu ta' midazolam IN huwa aċċettat b'mod wiesa' wkoll fit-trattament tal-epilessija, kif rifless f'diversi linji gwida Ewropej għat-trattament. Għalhekk, f'dan l-ambjent ta' emergenza, il-benefiċċji ta' midazolam IN jegħlbu kwalunkwe riskju potenzjali assoċjat mal-użu tal-prodott fil-gruppi ta' età kollha ddikjarati fl-indikazzjoni meta jintuża skont l-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet li tqajmu bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-*data* disponibbli attwalment, inkluż *data* farmakokinetika u mil-letteratura dwar l-użu ta' midazolam għat-trattament ta' attakki epilettiċi, kienet aċċettabbli biex tappoġġa l-effikaċja f'termini ta' waqfien tal-attakki epilettiċi fiż-żmien rilevanti u s-sigurtà speċjalment fid-dawl ta' kompromess respiratorju li jista' jseħh.
- Fid-dawl ta' doża aktar baxxa użata fis-sedazzjoni għal pazjenti li għandhom aktar minn 60 sena, il-Kumitat ikkunsidra tnaqqis tad-doża f'din il-popolazzjoni anke għall-indikazzjoni ta' attakki epilettiċi biex jitnaqqas ir-riskju ta' kompromess respiratorju.
- Barra minn hekk fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju ta' kompromess respiratorju, li jista' jiżdied wara t-tieni doża minħabba esponiment oġġettiv, il-parir li wieħed ifittex parir mediku qabel it-tieni doża ssaħħa, u l-gruppi ta' pazjenti vulnerabbli (tfal żgħar, pazjenti b'indeboliment respiratorju u pazjenti anzjani) għandhom jirċievu t-tieni doża biss fil-preżenza ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Il-messaġġi ewlenin fil-materjal edukattiv għal dawk li jipprovdu l-kura / pazjenti sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' dipressjoni respiratorja tqiesu bħala aċċettabbli.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li l-benefiċċji ta' Nasolam fit-twaqqif ta' attakki epilettiċi konvulżivi akuti fit-tul f'pazjenti bl-epilessija huma akbar mir-riskji tiegħu meta l-ewwel doża tingħata minn ġenitur jew persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent, u t-tieni doża biss wara li jkun tfittex parir mediku,

madankollu għal gruppi ta' pazjenti vulnerabbli t-tieni doża għandha tingħata fil-preżenza ta' professjonist tal-kura tas-saħħa.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Nasolam u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP u miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju kif deskritt hawn fuq.