

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Midazolam is een benzodiazepine die epilepsie tegenwerkt door de verspreiding van de aanvalsactiviteit te belemmeren. Het huidige product bevat een intranasale formulering van midazolam, waarvoor goedkeuring wordt gevraagd via een hybride aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 3, met als referentiegeneesmiddel Dormicum 5 mg/ml, oplossing voor injectie (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). De voorgestelde indicaties komen overeen met de indicaties voor het referentiegeneesmiddel (bewuste sedatie en premedicatie). Daarnaast is er één aanvullende indicatie, 'de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen bij zowel volwassenen als kinderen vanaf 2 jaar', die het voorwerp van deze verwijzing vormt.

Midazolam is voor een vergelijkbare indicatie momenteel goedgekeurd als intrabuccale (IB) formulering – zowel centraal (Buccolam, EMEA/H/C/002267) als op gedecentraliseerd niveau (Epistatus, [SE/H/1958/001], goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk (NI), Duitsland, Hongarije en Zweden) – voor gebruik bij kinderen en adolescenten. Het gebruik van midazolam, via buccale dan wel intranasale toediening, voor het stoppen van langdurige epileptische aanvallen wordt als beproefde praktijk erkend en maakt in heel Europa deel uit van de behandelrichtsnoeren voor epilepsie.

In de door Zweden in gang gezette verwijzingsprocedure werden vier kwesties aan de orde gesteld: 1) verdere onderbouwing van de farmacokinetische overbrugging tussen intranasaal midazolam en de gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Buccolam, gezien de verschillende blootstellingsprofielen; 2) verdere staving van de indicatie voor volwassenen, waarvoor immers niet kon worden uitgegaan van farmacokinetische vergelijkingen met intrabuccale toediening aangezien dit gebruik niet is goedgekeurd bij volwassenen, rekening houdend met het effect van lichaamsgewicht; 3) motivering van het antwoord op de vraag of een dosisaanpassing voor oudere patiënten niet nodig wordt geacht, en 4) rechtvaardiging van de voorgestelde dosering in verband met de noodzaak om vóór de toediening van de tweede dosis een arts te raadplegen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De door de aanvrager aangevoerde argumentatie ter ondersteuning van de farmacokinetische overbrugging tussen Buccolam en intranasaal midazolam wordt om de volgende redenen toereikend geacht. Hoewel de farmacokinetische profielen van de formuleringen niet volledig identiek zijn, wordt de eerder bereikte en hogere $C_{\max}$ -waarde van intranasaal midazolam niet als een veiligheidsrisico beschouwd. De $C_{\max}$ -waarde van intranasaal midazolam is lager dan de $C_{\max}$ -waarde van twee doses buccaal midazolam (volgens de samenvatting van de productkenmerken voor Buccolam/Epistatus); het risico op ademhalingsdepressie blijft dan ook gelijk voor beide toedieningsvormen. Verstopping van de luchtwegen wordt niet beschouwd als een probleem dat verband houdt met midazolam zelf, maar als een gevolg van langdurige aanvallen die niet worden behandeld. In dit opzicht zou de eerder bereikte $C_{\max}$ -waarde kunnen worden beschouwd als een mogelijk voordeel ten opzichte van buccale toediening, omdat de aanvallen daardoor sneller stoppen.

Zoals gezegd zijn Buccolam en Epistatus enkel goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De aanvrager heeft simulaties besproken ter onderbouwing van de dosering voor volwassenen, aangevuld met wetenschappelijke literatuur. Op basis van deze gegevens wordt het gebruik van midazolam bij volwassenen, waaronder zwaardere personen, niet als een probleem beschouwd. Bovendien wordt het gebruik van intranasaal midazolam in alle Europese behandelrichtsnoeren ondersteund. Deze richtsnoeren bevelen voor volwassenen dezelfde dosis aan als voor adolescenten. Aangezien de blootstelling aan intranasaal midazolam voor beide leeftijdsgroepen gelijk is, kan de voorgestelde dosering als onderbouwd worden beschouwd.

Voor de indicatie 'sedatie' wordt een dosisverlaging aanbevolen voor oudere patiënten. Op basis van de door de aanvrager verstrekte simulatiegegevens lijkt er geen sprake te zijn van overmatige blootstelling na intranasale toediening in vergelijking met buccaal gebruik bij oudere patiënten, maar vanwege het potentieel hogere risico op ademhalingsproblemen werd het passend geacht de dosis aan te passen naar 3,75 mg om dit risico te verkleinen en tegelijkertijd een werkzame behandeling te waarborgen. Bij de acute (ambulante) behandeling van langdurige aanvallen moeten de voordelen en de risico's anders worden afgewogen dan in een routinematige medische situatie. De baten van het stopzetten van de aanval in een dergelijk medisch noodgeval, waardoor een mogelijke status epilepticus en de bijbehorende neuronale schade wordt voorkomen, wegen zwaarder door dan het potentiële veiligheidsrisico. In de nationale behandelrichtsnoeren wordt geen andere dosis aanbevolen voor deze leeftijdsgroep. Daarnaast werden dezelfde veiligheidsrisico's al aanvaard voor andere benzodiazepinen die in dezelfde situaties worden gebruikt, zoals intramusculair midazolam of rectaal diazepam.

In de samenvatting van de productkenmerken die deel uitmaakte van de CMD(h)-procedure werd aanvankelijk geadviseerd om voorafgaand aan de toediening van een tweede dosis intranasaal midazolam een arts te raadplegen indien de aanvallen na de eerste dosis niet ophielden. In het licht van de beschikbare gegevens over de ontwikkeling van ademhalingsproblemen werd de noodzaak om medisch advies in te winnen voordat een tweede dosis wordt toegediend nog groter geacht. Hieraan werd toegevoegd dat bijzonder kwetsbare patiëntengroepen die risico op ademhalingsproblemen lopen (jonge kinderen, personen met een verminderde ademhalingsreserve en oudere patiënten) alleen een tweede dosis mogen krijgen in aanwezigheid van een professionele zorgverlener.

De werkzaamheid en veiligheid van intranasaal midazolam om langdurige aanvallen te stoppen bij zowel volwassenen als kinderen zijn, samen beschouwd, door de aanvrager afdoende gestaafd. In ambulante noodsituaties moet midazolam zo snel mogelijk worden toegediend, aangezien langdurige aanvallen kunnen leiden tot status epilepticus en als gevolg daarvan (neuronale) schade kunnen veroorzaken. Dankzij de intranasale toedieningsweg kunnen zorgverleners het middel gemakkelijk gebruiken, terwijl de risico's vergelijkbaar blijven met die van andere geneesmiddelen die midazolam bevatten. Het gebruik van intranasaal midazolam voor de behandeling van epilepsie is bovendien algemeen aanvaard, zoals blijkt uit verschillende Europese behandelrichtsnoeren. In noodsituaties zijn de voordelen van intranasaal midazolam dan ook groter dan de mogelijke risico's waarmee het gebruik van het product gepaard gaat in alle voor de indicatie vermelde leeftijdsgroepen, zolang het middel in overeenstemming met de productinformatie wordt gebruikt.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat:

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld;
- het Comité alle door de aanvrager ingediende gegevens in verband met de aangevoerde bezwaren in verband met een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid heeft afgewogen;
- het Comité van oordeel was dat de momenteel beschikbare informatie, met inbegrip van farmacokinetische gegevens en literatuur over het gebruik van midazolam voor de behandeling van aanvallen, een aanvaardbare ondersteuning vormde voor de werkzaamheid van het middel vanuit het oogpunt van de stopzetting van aanvallen binnen de relevante termijn en de veiligheid, met name in het licht van mogelijke ademhalingsproblemen;
- het Comité, gezien de lagere doses die worden gebruikt voor de sedatie van patiënten ouder dan 60 jaar, ook een verlaging van de dosis voor deze groep heeft overwogen voor de indicatie in verband met aanvallen, om het risico op ademhalingsproblemen te verminderen;

- het advies om een arts te raadplegen vóór de toediening van een tweede dosis kracht werd bijgezet op grond van de beschikbare gegevens over het risico op ademhalingsproblemen, dat mogelijk toeneemt na de tweede dosis als gevolg van de grotere blootstelling, en dat kwetsbare patiëntengroepen (jonge kinderen, personen met een verminderde ademhalingsreserve en oudere patiënten) alleen een tweede dosis mogen krijgen in aanwezigheid van een professionele zorgverlener; alsook dat de kernboodschappen in het voorlichtingsmateriaal voor zorgverleners/patiënten toereikend werden geacht om het risico op ademhalingsdepressie tot een minimum te beperken;
- het Comité de mening was toegedaan dat de voordelen van Nasolam met het oog op het stoppen van langdurige acute convulsieve aanvallen bij epilepsiepatiënten groter zijn dan de risico's wanneer de eerste dosis wordt toegediend door een ouder of verzorger en een tweede dosis alleen wordt gegeven nadat een arts is geraadpleegd, maar dat de tweede dosis voor kwetsbare patiëntengroepen in aanwezigheid van een professionele zorgverlener moet worden toegediend,

is het Comité derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Nasolam en verwante namen gunstig is, en adviseert het daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de genoemde geneesmiddelen in bijlage I bij het CHMP-advies te verlenen, op voorwaarde dat de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht zoals uiteengezet in bijlage III bij het CHMP-advies en dat andere risicobeperkende maatregelen worden genomen zoals hierboven beschreven.