

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Midazolam jest benzodiazepiną, który wywiera działanie przeciwpadaczkowe poprzez hamowanie rozprzestrzeniania się aktywności napadowej. Obecny produkt dotyczy postaci użytkowej midazolamu przeznaczonej do stosowania donosowego (NI), która jest przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu hybrydowego, złożonego na podstawie art. 10 ust. 3, z lekiem Dormicum 5mg/ml roztwór do wstrzykiwań (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) jako referencyjnym produktem leczniczym. Proponowane wskazania są takie jak referencyjnego produktu leczniczego (świadoma sedacja i premedykacja) oraz dodatkowe wskazanie, tj. „leczenie przedłużających się, ostrych i konwulsyjnych napadów zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci w wieku od 2 lat”, które jest przedmiotem niniejszej procedury arbitrażowej.

W podobnym wskazaniu midazolam jest obecnie zatwierdzony jako postać wewnątrzpoliczkowa (IB), zarówno w ramach procedury scentralizowanej (Buccolam, EMEA/H/C/002267), jak i zdecentralizowanej (Epistatus, [SE/H/1958/001], zatwierdzona w Zjednoczonym Królestwie (NI), Niemczech, na Węgrzech i w Szwecji) do stosowania u dzieci i młodzieży. Stosowanie midazolamu, obejmujące zarówno podpoliczkową, jak i donosową drogę podawania w celu zaprzestania długotrwałych napadów, uznaje się za ugruntowane i włączone do wytycznych dotyczących leczenia padaczki w całej Europie.

W procedurze arbitrażowej wszczętej przez Szwecję, która dotyczyła 1) dalszego uzasadnienia powiązania farmakokinetycznego (PK) między midazolamem podawanym donosowo a danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Buccolam ze względu na różnice w profilach ekspozycji, 2) dalszego uzasadnienia wskazania dla osób dorosłych, jako że nie można go oprzeć na porównaniach farmakokinetycznych z postacią podawaną wewnątrzpoliczkowo, ponieważ nie zostało to zatwierdzone w przypadku osób dorosłych z uwzględnieniem wpływu masy ciała, 3) uzasadnienia braku konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku oraz 4) uzasadnienia proponowanego dawkowania w związku z koniecznością uzyskania porady medycznej przed podaniem drugiej dawki.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Argumentację przedstawioną przez wnioskodawcę na poparcie powiązania farmakokinetycznego między lekiem Buccolam a midazolamem podawanym donosowo uznaje się za wystarczającą z następujących przyczyn: Chociaż profile farmakokinetyczne postaci użytkowych nie są w pełni identyczne, to wcześniejszy i wyższy C_{max} midazolamu podawanego donosowo nie uznaje się za zagrożenie dla bezpieczeństwa. C_{max} midazolamu podawanego donosowo jest niższy niż C_{max} dwóch dawek midazolamu podawanego podpoliczkowo (zgodnie z ChPL dla leku Buccolam/Epistatus); w związku z tym ryzyko depresji oddechowej nie różni się od ryzyka w przypadku midazolamu podawanego podpoliczkowo. Utrata drożności dróg oddechowych nie jest uważana za problem związany z samym midazolamem, lecz raczej jako konsekwencja przedłużonych napadów padaczkowych w przypadku ich nieleczenia. Pod tym względem wcześniejsze wartości C_{max} można uznać za możliwą przewagę nad podaniem drogą podpoliczkową, co prowadzi do wcześniejszego przerwania napadów padaczkowych.

Jak stwierdzono wcześniej, leki Buccolam i Epistatus są dopuszczone do stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży. Wnioskodawca omówił symulacje w celu uzasadnienia dawkowania u osób dorosłych i dołączył literaturę naukową. Na podstawie powyższych danych stosowanie midazolamu u osób dorosłych, w tym pacjentów o większej wadze ciała, nie uznaje się za problematyczne. Ponadto stosowanie midazolamu podawanego donosowo jest potwierdzone w europejskich wytycznych dotyczących leczenia. W tych wytycznych zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych są takie

samo jak u młodzieży i biorąc pod uwagę, że ekspozycja na midazolam podawany donosowo jest podobna w obu tych grupach wiekowych, proponowane dawkowanie można uznać za uzasadnione.

W przypadku wskazania do stosowania w celu sedacji zaleca się zmniejszenie dawki u osób w podeszłym wieku. Na podstawie przedstawionych symulacji przedstawionych przez wnioskodawcę wydaje się, że po podaniu donosowym nie występuje nadmierna ekspozycja w porównaniu ze stosowaniem podpoliczkowym u osób w podeszłym wieku, jednak ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zaburzeń oddychania za istotne uznano dostosowanie dawki do 3,75 mg w celu zmniejszenia tego ryzyka przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia. W ostrym (ambulatoryjnym) leczeniu przewlekłych napadów stosunek korzyści do ryzyka należy rozważyć w inny sposób niż w standardowych warunkach medycznych. Korzyści związane z przerwaniem napadu w nagłym przypadku medycznym, co zapobiega ewentualnemu przekształceniu w stan padaczkowy, a następnie uszkodzeniom neuronalnym, przewyższają potencjalne ryzyko związane z bezpieczeństwem. W krajowych wytycznych dotyczących leczenia nie dokonano rozróżnienia w zaleceniach dotyczących dawkowania dla tej grupy wiekowej. Ponadto zaakceptowano takie samo ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania innych benzodiazepin podawanych w takich samych warunkach, jak midazolam podawany domięśniowo lub diazepam podawany doodbytniczo.

W ChPL, która była częścią procedury CMDh, początkowo zalecono uzyskanie porady lekarza przed podaniem drugiej dawki midazolamu stosowanego donosowo w przypadku, gdy napady nie ustępowały po podaniu dawki początkowej. W świetle dostępnych danych dotyczących występowania zaburzeń oddychania podkreślono potrzebę zasięgnięcia porady lekarza przed przyjęciem drugiej dawki i dodano, że szczególnie wrażliwe grupy pacjentów zagrożone zaburzeniami oddychania (małe dzieci, pacjenci z zaburzeniami czynności układu oddechowego i pacjenci w podeszłym wieku) powinni otrzymać drugą dawkę wyłącznie w obecności pracownika służby zdrowia.

Ogółem skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego donosowo w celu przerwania długotrwałych napadów zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, zostały odpowiednio uzasadnione przez wnioskodawcę. W warunkach ambulatoryjnych midazolam należy podawać możliwie jak najszybciej, ponieważ przedłużone napady mogą prowadzić do stanu padaczkowego, a następnie do uszkodzeń (neuronalnych). Podawanie drogą donosową pozwala na łatwe stosowanie leku przez opiekunów, podczas gdy ryzyko pozostaje porównywalne z innymi produktami zawierającymi midazolam. Stosowanie midazolamu donosowo jest również powszechnie akceptowane w leczeniu padaczki, co znalazło odzwierciedlenie w kilku europejskich wytycznych dotyczących leczenia. W związku z tym w tych stanach nagłych korzyści ze stosowania midazolamu podawanego donosowo przewyższają potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu we wszystkich grupach wiekowych, których dotyczy wniosek w ramach wskazania do stosowania zgodnie z informacjami o produkcie.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami podniesionymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet uznał, że obecnie dostępne dane, w tym dane farmakokinetyczne i literaturowe na temat stosowania midazolamu w leczeniu napadów padaczkowych, są dopuszczalne na poparcie skuteczności w zakresie przerwania napadów w odpowiednich ramach czasowych i bezpieczeństwa, zwłaszcza w świetle możliwych zaburzeń oddychania.

- Ze względu na mniejszą dawkę stosowaną w sedacji u pacjentów powyżej 60. roku życia Komitet rozważył zmniejszenie dawki w tej populacji także ze względu na wskazanie dotyczące napadów drgawkowych w celu ograniczenia ryzyka zaburzeń oddychania.
- Ponadto w świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka zaburzeń oddychania, które może zwiększyć się po podaniu drugiej dawki ze względu na wyższą ekspozycję, przed zwiększeniem drugiej dawki należy skonsultować się z lekarzem, a w przypadku wrażliwych grup pacjentów (małych dzieci, pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego i pacjentów w podeszłym wieku) należy podać drugą dawkę wyłącznie w obecności pracownika służby zdrowia. Uznano, że najważniejsze informacje w materiałach edukacyjnych dla opiekunów/pacjentów służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia depresji oddechowej, są akceptowalne.
- Komitet wyraził opinię, że korzyści ze stosowania leku Nasolam w hamowaniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u pacjentów chorych na padaczkę przewyższają ryzyko w przypadku podawania pierwszej dawki przez rodzica lub opiekuna, a drugiej dawki – dopiero po konsultacji z lekarzem, jednak w przypadku wrażliwych grup pacjentów drugą dawkę należy podać w obecności pracownika medycznego.

W rezultacie Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Nasolam i nazw produktów związanych jest pozytywny, i w związku z tym zaleca przyznanie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I do opinii CHMP, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w informacji o produkcie, zgodnie z aneksem III do opinii CHMP, oraz innych opisanych powyżej działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.