

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O midazolam é uma benzodiazepina que exerce efeitos antiepiléticos inibindo a propagação da atividade das crises. O medicamento atual diz respeito a uma formulação intranasal (IN) de midazolam, para a qual se pretende aprovação através de um pedido híbrido nos termos do artigo 10.º, n.º 3, com Dormicum 5 mg/ml solução injetável (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) como medicamento de referência. As indicações propostas são as do medicamento de referência (sedação consciente e pré-medicação) mais uma indicação adicional, ou seja, «o tratamento de crises convulsivas agudas e prolongadas, tanto em adultos como em crianças a partir dos 2 anos de idade», que é o objeto desta consulta.

Para uma indicação semelhante, o midazolam está atualmente aprovado como formulação intrabucal (IB), tanto centralizada (Buccolam, EMEA/H/C/002267) como descentralizada (Epistatus, [SE/H/1958/001] aprovado no Reino Unido (IN), Alemanha, Hungria e Suécia) para utilização em doentes pediátricos e adolescentes. A utilização de midazolam, incluindo as vias de administração bucal e intranasal, para a cessação de crises prolongadas, é considerada bem estabelecida e incorporada nas diretrizes de tratamento da epilepsia em toda a Europa.

Foram levantadas quatro questões no procedimento de consulta desencadeado pela Suécia, referentes aos seguintes pontos: 1) fundamentar melhor a ligação farmacocinética entre o midazolam IN e os dados de eficácia e segurança de Buccolam devido a diferenças nos perfis de exposição; 2) fundamentar melhor a indicação para adultos, pois esta não se pode basear em comparações farmacocinéticas com a administração intrabucal, uma vez que esta não está aprovada em adultos, tendo em conta o impacto do peso corporal; 3) justificar se não é considerado necessário um ajuste da dose para idosos; 4) justificar a posologia proposta quanto à necessidade de obter aconselhamento médico antes da administração da segunda dose.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

A argumentação apresentada pelo requerente para sustentar a ligação farmacocinética entre Buccolam e midazolam IN é considerada suficiente pelas seguintes razões: Embora os perfis farmacocinéticos não sejam totalmente idênticos entre as formulações, a $C_{m\acute{a}x}$ mais precoce e mais elevada de midazolam IN não é considerada um risco de segurança. A $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam IN é inferior à $C_{m\acute{a}x}$ de duas doses de midazolam bucal (de acordo com o RCM de Buccolam/Epistatus); por conseguinte, o risco de depressão respiratória não é diferente do risco de midazolam bucal. A perda de patência das vias respiratórias não é considerada um problema relacionado com o midazolam em si, mas, antes, uma consequência das crises prolongadas se não forem tratadas. A este respeito, a $C_{m\acute{a}x}$ mais precoce poderá ser considerada uma possível vantagem em relação à administração bucal, levando a uma cessação mais precoce das crises.

Tal como já referido, Buccolam e Epistatus estão aprovados apenas para doentes pediátricos e adolescentes. O requerente discutiu simulações para fundamentar a posologia em adultos, acompanhadas de literatura científica. Com base nestes dados, a utilização de midazolam em adultos, incluindo indivíduos mais pesados, não é considerada um problema. Além disso, a utilização de midazolam IN é apoiada em todas as diretrizes de tratamento europeias. Nessas diretrizes, as recomendações de dose para adultos são as mesmas das para adolescentes e, dado que a exposição do midazolam IN é semelhante para ambos os grupos etários, a posologia proposta pode ser considerada fundamentada.

Para a indicação de sedação, recomenda-se uma redução da dose em indivíduos idosos. Com base nas simulações fornecidas pelo requerente, parece não existir sobre-exposição após a administração IN em comparação com a administração bucal em indivíduos idosos; no entanto, devido ao risco

potencialmente aumentado de compromisso respiratório, foi considerada relevante uma adaptação da dose para 3,75 mg, a fim de reduzir esse risco, mantendo simultaneamente a eficácia do tratamento. No tratamento agudo (em regime ambulatorio) de crises prolongadas, a relação benefício-risco deve ser ponderada de forma diferente da observada num contexto médico de rotina. O benefício da cessação das crises nesta emergência médica, evitando uma possível conversão em estado epilético e lesões neurológicas subsequentes, é superior ao potencial risco de segurança. Nas diretrizes de tratamento nacionais, não foram feitas distinções nas recomendações da dose para esta população etária. Além disso, foram também aceites os mesmos riscos de segurança para outras benzodiazepinas utilizadas no mesmo contexto, tais como midazolam intramuscular ou diazepam retal.

No RCM que fazia parte do procedimento do CMDh, inicialmente, foi aconselhado obter aconselhamento médico antes da administração da segunda dose de midazolam IN caso as crises não tivessem terminado após a dose inicial. Tendo em conta os dados disponíveis sobre o desenvolvimento de comprometimento respiratório, foi reforçada a necessidade de obter aconselhamento médico antes de administrar a segunda dose; acrescentou-se também que os grupos de doentes especialmente vulneráveis em risco de compromisso respiratório (crianças pequenas, doentes com insuficiência respiratória e doentes idosos) devem receber a segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde.

Em conjunto, a eficácia e a segurança do midazolam IN na cessação de crises prolongadas em adultos e doentes pediátricos foram adequadamente fundamentadas pelo requerente. No regime ambulatorio de emergência, o midazolam deve ser administrado o mais rapidamente possível, uma vez que as crises prolongadas podem conduzir ao estado epilético e a lesões (neurais) subsequentes. A via intranasal permite aos prestadores de cuidados obterem uma via de administração fácil, ao mesmo tempo que os riscos permanecem comparáveis aos de outros medicamentos que contêm midazolam. A utilização do midazolam IN é também amplamente aceite no tratamento da epilepsia, tal como refletido em várias diretrizes de tratamento europeias. Assim, neste cenário de emergência, os benefícios do midazolam IN são superiores aos potenciais riscos associados ao uso do medicamento em todos os grupos etários indicados quando utilizados de acordo com a informação do medicamento.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados fornecidos pelo requerente relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública.
- O Comité considerou que os dados atualmente disponíveis, incluindo dados farmacocinéticos e da literatura sobre a utilização do midazolam no tratamento de crises, eram aceitáveis para sustentar a eficácia em termos de cessação das crises dentro do prazo e dos padrões de segurança pertinentes, especialmente tendo em conta a potencial ocorrência de comprometimento respiratório.
- Tendo em conta uma dose mais baixa utilizada em sedação para doentes com mais de 60 anos de idade, o Comité considerou uma redução da dose nesta população também para a indicação de crises, a fim de reduzir o risco de compromisso respiratório.
- Além disso, tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de comprometimento respiratório, que pode aumentar após a segunda dose devido a uma exposição mais elevada, deve ser reforçada a necessidade de obter aconselhamento médico antes da segunda dose, sendo que os

grupos de doentes vulneráveis (crianças pequenas, doentes com insuficiência respiratória e doentes idosos) devem receber a segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde. Foram consideradas aceitáveis as mensagens-chave incluídas no material informativo destinado aos prestadores de cuidados/doentes para minimizar o risco de depressão respiratória.

- O Comité considerou que os benefícios de Nasolam na interrupção de crises convulsivas agudas prolongadas em doentes com epilepsia são superiores aos seus riscos quando a primeira dose é administrada por um progenitor ou prestador de cuidados e a segunda dose é administrada apenas depois de se obter aconselhamento médico; no entanto, no caso de grupos de doentes vulneráveis, a segunda dose deve ser administrada na presença de um profissional de saúde.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco do Nasolam e nomes associados é favorável, pelo que recomenda a concessão da ou das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP, sob reserva de introdução das alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III do parecer do CHMP, e das outras medidas de minimização dos riscos descritas *supra*.