

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Midazolamul este o benzodiazepină care își exercită efectele antiepileptice prin inhibarea răspândirii activității convulsive. Medicamentul actual este o formulare intranasală (IN) a midazolamului, pentru care se solicită aprobarea printr-o cerere hibridă în temeiul articolului 10 alineatul (3), având ca medicament de referință Dormicum 5 mg/ml soluție injectabilă (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). Indicațiile propuse sunt cele ale medicamentului de referință (sedare conștientă și premedicație) plus o indicație suplimentară, și anume „tratamentul crizelor convulsive acute prelungite, atât la adulți, cât și la copii începând cu vârsta de 2 ani”, care face obiectul acestei sesizări.

Pentru o indicație similară, midazolamul este autorizat în prezent ca formulare intrabucală (IB), atât prin procedura centralizată (Buccolam, EMEA/H/C/002267), cât și descentralizată [Epistatus, (SE/H/1958/001), aprobat în Regatul Unit (Irlanda de Nord), Germania, Ungaria și Suedia], pentru utilizare la copii și adolescenți. Utilizarea midazolamului, inclusiv pe căile de administrare bucală și intranasală, pentru oprirea crizelor convulsive prelungite este considerată bine stabilită și integrată în ghidurile de tratament pentru epilepsie din întreaga Europă.

În cadrul procedurii de sesizare inițiate de Suedia au fost semnalate patru aspecte care au vizat 1) confirmarea suplimentară a comparabilității farmacocinetice între midazolamul IN și datele privind eficacitatea și siguranța Buccolam din cauza diferențelor dintre profilurile de expunere, 2) confirmarea suplimentară a indicației pentru adulți, întrucât aceasta nu s-a putut baza pe comparații farmacocinetice cu administrarea intrabucală, care nu este aprobată la adulți având în vedere impactul greutății corporale, 3) justificarea faptului că o ajustare a dozei la subiecții vârstnici nu este necesară și 4) posologia propusă cu privire la necesitatea de a solicita sfatul medicului înainte de administrarea celei de-a doua doze trebuie justificată.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Argumentele prezentate de solicitant în susținerea comparabilității farmacocinetice între Buccolam și midazolamul IN sunt considerate suficiente din următoarele motive: Deși profilurile farmacocinetice nu sunt complet identice între formulări, C_{max} mai timpurie și mai mare a midazolamului IN nu se consideră a fi un risc privind siguranța. C_{max} a midazolamului IN se află sub C_{max} a două doze de midazolam bucal (conform RCP-ului pentru Buccolam/Epistatus); prin urmare, riscul de deprimare respiratorie nu este diferit de cel pentru midazolamul bucal. Pierderea permeabilității căilor respiratorii nu este considerată o problemă legată de midazolam însuși, ci o consecință a crizelor convulsive prelungite dacă sunt lăsate netratate. În acest sens, C_{max} mai timpurie ar putea fi considerată un posibil avantaj față de administrarea bucală, ducând la încetarea mai rapidă a crizelor convulsive.

După cum s-a menționat anterior, Buccolam și Epistatus sunt aprobate numai pentru copii și adolescenți. Pentru a susține dozele la adulți, solicitantul a discutat simulările, însoțindu-le de literatura științifică. Pe baza acestor date, utilizarea midazolamului la adulți, inclusiv la subiecți cu greutatea mai mare, nu este considerată o problemă. În plus, utilizarea midazolamului IN este susținută în toate ghidurile europene de tratament. În aceste ghiduri, recomandările privind doza pentru adulți sunt aceleași ca pentru adolescenți, iar dat fiind că expunerea la midazolamul IN este similară pentru ambele grupe de vârstă, posologia propusă poate fi considerată justificată.

Pentru indicația de sedare, se recomandă reducerea dozei la subiecții vârstnici. Pe baza simulărilor prezentate de solicitant, nu pare să existe o supraexpunere după administrarea IN în comparație cu administrarea bucală la subiecții vârstnici; cu toate acestea, din cauza riscului potențial ridicat de compromitere a funcției respiratorii, s-a considerat relevantă adaptarea dozei la 3,75 mg pentru reducerea acestui risc, menținându-se în același timp eficacitatea tratamentului. În tratamentul acut (în ambulatoriu) al crizelor convulsive prelungite, raportul beneficiu-risc trebuie evaluat altfel decât

Într-o situație medicală obișnuită. Beneficiul încetării crizelor convulsive în cazul acestei urgențe medicale, împiedicând trecerea eventuală la status epilepticus și leziuni neuronale ulterioare, depășește riscul potențial privind siguranța. În ghidurile naționale de tratament nu s-a făcut nicio distincție între recomandările de dozare pentru această grupă de vârstă. În plus, aceleași riscuri privind siguranța au fost acceptate și pentru alte benzodiazepine, cum sunt midazolamul intramuscular sau diazepamul rectal, utilizate în același context.

În RCP-ul care a făcut parte din procedura CMDh, s-a recomandat inițial solicitarea sfatului medicului înainte de administrarea celei de-a doua doze de midazolam IN în cazul în care crizele nu s-au oprit după doza inițială. Având în vedere datele disponibile privind compromiterea funcției respiratorii, a fost întărită necesitatea de a solicita sfatul medicului înainte de a doua doză și s-a adăugat că grupurile de pacienți deosebit de vulnerabile, expuse riscului de compromitere a funcției respiratorii (copii mici, pacienți cu insuficiență respiratorie și pacienți vârstnici), trebuie să primească a doua doză numai în prezența unui profesionist din domeniul sănătății.

Considerate împreună, eficacitatea și siguranța administrării midazolam IN pentru oprirea crizelor convulsive prelungite atât la adulți, cât și la copii și adolescenți, au fost demonstrate în mod adecvat de către solicitant. În condiții ambulatorii de urgență, midazolamul trebuie administrat cât mai curând posibil, deoarece crizele convulsive prelungite pot duce la status epilepticus și la leziuni (neuronale) ulterioare. Calea intranasală este o cale de administrare ușoară pentru îngrijitori, în timp ce riscurile rămân comparabile cu cele ale altor medicamente care conțin midazolam. Utilizarea midazolamului IN este de asemenea acceptată pe scară largă în tratamentul epilepsiei, acest lucru fiind reflectat în mai multe ghiduri europene de tratament. Prin urmare, în aceste condiții de urgență, beneficiile midazolamului IN sunt mai mari decât riscurile potențiale asociate cu utilizarea medicamentului la toate grupele de vârstă menționate în indicație, atunci când este utilizat în conformitate cu informațiile referitoare la medicament.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant în legătură cu obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a considerat că datele disponibile în prezent, inclusiv datele farmacocinetice și din literatura de specialitate privind utilizarea midazolamului pentru tratarea crizelor convulsive, sunt acceptabile pentru a susține eficacitatea în oprirea crizelor convulsive în intervalul de timp și condițiile de siguranță relevante, în special având în vedere compromiterea funcției respiratorii care poate surveni.
- Având în vedere doza mai mică utilizată în sedare la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, comitetul a luat în considerare reducerea dozei la această populație și pentru indicația de crize convulsive, pentru a reduce riscul de compromitere a funcției respiratorii.
- În plus, având în vedere datele disponibile privind riscul de compromitere a funcției respiratorii, care poate crește după a doua doză din cauza expunerii mai mari, a fost întărită recomandarea de a solicita sfatul medicului înainte de a lua a doua doză, iar grupele vulnerabile de pacienți (copii mici, pacienți cu insuficiență respiratorie și pacienți vârstnici) trebuie să primească a doua doză numai în prezența unui profesionist din domeniul sănătății. Mesajele-cheie din materialul educațional pentru îngrijitori/pacienți, în scopul reducerii la minimum a riscului de deprimare respiratorie, au fost considerate acceptabile.

- Comitetul a considerat că beneficiile Nasolam în oprirea crizelor convulsive acute prelungite la pacienții cu epilepsie sunt mai mari decât riscurile asociate atunci când prima doză este administrată de un părinte sau de un îngrijitor, iar a doua doză numai după ce se solicită sfatul medicului; cu toate acestea, pentru grupele vulnerabile de pacienți, a doua doză trebuie administrată în prezența unui profesionist din domeniul sănătății.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Nasolam și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației(autorizațiilor) de punere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I la avizul CHMP, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament, astfel cum sunt stabilite în anexa III la avizul CHMP, și a altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor, după cum sunt descrise mai sus.