

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Midazolam je benzodiazepín s antiepileptickými účinkami inhibujúcimi šírenie záchvatovej aktivity. V prípade tohto lieku ide o intranazálnu formu midazolamu, ktorá sa má povoliť na základe článku 10 ods. 3 hybridnej žiadosti, pričom referenčným liekom je Dormicum 5 mg/ml injekčný roztok (Cheplapharm Arzneimittel GmbH). Navrhované indikácie sú indikácie referenčného lieku (sedácia a premedikácia pri vedomí) a ďalšia indikácia, t. j. liečba predĺžených, akútnych, konvulzívnych záchvatov u dospelých aj detí od dvoch rokov, ktorá je predmetom tohto konania o postúpenej veci.

V podobnej indikácii je midazolam v súčasnosti povolený ako intrabukálna (IB) forma, buď centralizovaná (Buccolam, EMEA/H/C/002267), alebo aj decentralizovaná (Epistatus, [SE/H/1958/001], povolená v Spojenom kráľovstve (NI), Nemecku, Maďarsku a Švédsku) na použitie u pediatrických a dospievajúcich pacientov. Používanie midazolamu bukálnou a intranazálnou cestou podania na zastavenie predĺžených záchvatov sa považuje za dobre zavedené a začlenené do usmernení o liečbe epilepsie v celej Európe.

V konaní o postúpenej veci, ktoré sa začalo vo Švédsku, boli vznesené štyri otázky, ktoré sa týkali 1) ďalšieho odôvodnenia PK premostenia medzi intranazálnym midazolamom a údajov o účinnosti a bezpečnosti lieku Buccolam z dôvodu rozdielov v profiloch expozície, 2) ďalšieho odôvodnenia indikácie pre dospelých, keďže sa nemôže zakladať na PK porovnaníach s intrabukálnym podávaním, keďže to nie je schválené u dospelých vzhľadom na vplyv telesnej hmotnosti, 3) odôvodnenia toho, či sa úprava dávky pre staršie osoby nepovažuje za potrebnú, a 4) navrhovaného dávkovania, pokiaľ ide o odôvodnenie potreby konzultácie s lekárskom pred podaním druhej dávky.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Argumentácia predložená žiadateľom na podporu farmakokinetického (PK) premostenia medzi liekom Buccolam a intranazálnym midazolamom sa považuje za dostatočnú z týchto dôvodov: Zatiaľ čo farmakokinetické profily jednotlivých foriem nie sú úplne identické, skoršia a vyššia C_{max} intranazálneho midazolamu sa nepovažuje za bezpečnostné riziko. C_{max} intranazálneho midazolamu je nižšia ako C_{max} dvoch dávok bukálného midazolamu (v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku Buccolam/Epistatus), preto sa riziko respiračnej depresie nelíši od rizika bukálného midazolamu. Strata priechodnosti dýchacích ciest sa nepovažuje za problém súvisiaci so samotným midazolamom, ale skôr za dôsledok neliečených predĺžených záchvatov. V tejto súvislosti by sa skoršia C_{max} mohla považovať za možnú výhodu v porovnaní s bukálnym podaním, čo by viedlo k skoršiemu zastaveniu záchvatov.

Ako už bolo uvedené, lieky Buccolam a Epistatus sú schválené iba pre pediatrických a dospievajúcich pacientov. Na odôvodnenie dávkovania u dospelých žiadateľ objasnil simulácie a pripojil vedeckú literatúru. Na základe týchto údajov sa použitie midazolamu u dospelých vrátane osôb s vyššou hmotnosťou nepovažuje za problém. Použitie intranazálneho midazolamu sa podporuje aj liečebných usmerneniach v rámci Európy. V týchto usmerneniach sú odporúčania týkajúce sa dávkovania pre dospelých rovnaké ako pre dospievajúcich a vzhľadom na to, že expozícia midazolamu je podobná pre obidve tieto vekové skupiny, navrhované dávkovanie sa môže považovať za odôvodnené.

Ak ide o indikáciu sedácie, odporúča sa zníženie dávky u starších pacientov. Na základe simulácií poskytnutých žiadateľom sa zdá, že pri porovnaní intranazálneho a bukálného podania u starších pacientov nedochádza k nadmernej expozícii, avšak z dôvodu potenciálne zvýšeného rizika zhoršenia dýchania sa považovala úprava dávky na 3,75 mg za relevantnú na zníženie tohto rizika

pri súčasnom zachovaní účinnej liečby. Pri akútnej (ambulantnej) liečbe predĺžených záchvatov sa má pomer prínosu a rizika zvážiť inak, ako v štandardnom liečebnom zariadení. Prínos zastavenia záchvatov prevyšuje potenciálne bezpečnostné riziko v tejto naliehavej situácii, aby sa zabránilo novej zmene na epileptický stav a následnému poškodeniu neurónov. V národných liečebných usmerneniach nie sú osobitné dávkovacie odporúčania pre túto vekovú skupinu. Rovnaké bezpečnostné riziká boli navyše akceptované aj pre iné benzodiazepíny používané v rovnakom prostredí, ako je intramuskulárny midazolam alebo rektálny diazepam.

V súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý bol súčasťou postupu koordinačnej skupiny CMDh, bolo pôvodne odporúčané poradiť sa s lekárom pred podaním druhej dávky intranazálneho midazolamu v prípade, ak sa záchvaty po prvej dávke nezastavia. Vzhľadom na dostupné údaje o zhoršení dýchania bolo potrebné poradiť sa s lekárom pred podaním zvýšenej druhej dávky a pridalo sa odporúčanie, že obzvlášť zraniteľné skupiny pacientov s rizikom zhoršenia dýchania (malé deti, pacienti s poruchami dýchania a starší pacienti) majú dostať druhú dávku len v prítomnosti zdravotníckeho pracovníka.

Žiadateľ dostatočne odôvodnil účinnosť a bezpečnosť intranazálneho midazolamu na zastavenie predĺžených záchvatov u dospelých aj u pediatrických pacientov. Midazolam sa musí podať čo najskôr v pohotovostnej ambulantnej starostlivosti, pretože predĺžené záchvaty by mohli viesť k epileptickému záchvatu a následnému (neuronálnemu) poškodeniu. Intranazálna cesta podania umožňuje jednoduchý spôsob podania opatrovateľmi, pričom riziká zostávajú porovnateľné s inými liekmi obsahujúcimi midazolam. Použitie intranazálneho midazolamu je tiež všeobecne akceptované pri liečbe epilepsie, ako sa uvádza v niekoľkých usmerneniach pre liečbu v Európe. V nalievavých prípadoch prínos intranazálneho midazolamu prevyšuje všetky potenciálne riziká spojené s použitím lieku vo všetkých vekových skupinách uvedených v indikácii, ak sa používa v súlade s informáciami o lieku.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor považuje celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti so vznesenými námietkami, za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor usúdil, že údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, vrátane farmakokinetických údajov a údajov z literatúry o použití midazolamu na liečbu záchvatov, sú prijateľné na podporu účinnosti, pokiaľ ide o zastavenie záchvatov v príslušnom časovom rámci a bezpečnosť, najmä vzhľadom na možné zhoršenie dýchania,
- vzhľadom na nižšiu dávku, ktorá sa používa pri sedácii pacientov starších ako 60 rokov, výbor zvážil zníženie dávky v tejto populácii aj v indikácii záchvatov s cieľom znížiť riziko zhoršenia dýchania,
- vzhľadom na dostupné údaje o riziku zhoršenia dýchania, ktoré sa po druhej dávke môže zvýšiť v dôsledku vyššej expozície, sa ďalej odporúča poradiť sa s lekárom pred podaním zvýšenej druhej dávky a zraniteľné skupiny pacientov (malé deti, pacienti s poruchou dýchania a starší pacienti) by mali dostať druhú dávku len v prítomnosti zdravotníckeho pracovníka. Kľúčové prvky vo vzdelávacom materiáli pre opatrovateľov/pacientov s cieľom minimalizovať riziko respiračnej depresie sa považovali za dostatočné.
- výbor dospel k názoru, že prínos lieku Nasolam pri zastavení predĺžených akútnych konvulzívnych záchvatov u pacientov s epilepsiou prevyšuje jeho riziká, ak prvú dávku podá

rodič alebo opatrovateľ, a druhú dávku len po porade s lekárom, avšak pre zraniteľné skupiny pacientov sa má druhá dávka podávať v prítomnosti zdravotníckeho pracovníka,

výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Nasolam a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP s podmienkou zahrnutia schválených zmien do informácie o lieku uvedených v prílohe III k stanovisku výboru CHMP a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík opísaných vyššie.