

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Midazolam är en bensodiazepin som har effekt mot epilepsi genom att den hämmar spridningen av anfallsaktivitet. Det aktuella läkemedlet avser en intranasal beredning av midazolam för vilken godkännande söks genom en hybridansökan enligt artikel 10.3 med Dormicum 5 mg/ml injektionsvätska, lösning (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) som referensläkemedel. De föreslagna indikationerna är desamma som för referensläkemedlet (medveten sedering och premedicinering) plus en ytterligare indikation, dvs. "behandling av långvariga, akuta, konvulsiva anfall, både hos vuxna och barn från 2 års ålder", som är föremål för denna hänskjutning.

För en liknande indikation är midazolam för närvarande godkänt som en beredning som ges i munhålan och som både är centraliserad (Buccolam, EMEA/H/C/002267) och decentraliserad (Epistatus, [SE/H/1958/001], godkänd i Förenade kungariket (NI), Tyskland, Ungern och Sverige) för användning till barn och ungdomar. Användningen av midazolam, inklusive administrering både i munhålan och intranasalt, för upphörande av långvariga anfall, anses vara väletablerad och ingår i riktlinjer för epilepsibehandling i hela Europa.

Fyra frågor togs upp i det hänskjutningsförfarande som inleddes av Sverige och som gällde 1) ytterligare styrkande av den farmakokinetiska överbryggningen mellan intranasalt midazolam och effekt- och säkerhetsdata för Buccolam på grund av skillnader i exponeringsprofilerna, 2) ytterligare styrkande av indikationen för vuxna eftersom detta inte kunde baseras på farmakokinetiska jämförelser med administrering i munhålan, då detta inte godkänns för vuxna med hänsyn till effekten av kroppsvikten, 3) motivering av huruvida en dosjustering för äldre personer inte anses nödvändig och 4) den föreslagna doseringen avseende behovet av medicinsk rådgivning före andra dosen ska motiveras.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

De argument som sökanden lagt fram till stöd för den farmakokinetiska överbryggningen mellan Buccolam och intranasalt midazolam anses tillräckliga av följande skäl: Även om de farmakokinetiska profilerna inte är helt identiska mellan beredningarna anses inte det tidigare och högre C_{max} för intranasalt midazolam vara en säkerhetsrisk. C_{max} för intranasalt midazolam är lägre än C_{max} för två doser av midazolam som ges i munhålan (i enlighet med produktresumén för Buccolam/Epistatus). Risken för andningsdepression skiljer sig således inte från midazolam som ges i munhålan. Förlust av öppenhet i luftvägarna anses inte vara ett problem som är kopplat till midazolam i sig, utan är snarare en följd av de långvariga anfällen om de förblir obehandlade. I detta avseende kan det tidigare C_{max} anses ha en möjlig fördel jämfört med administrering i munhålan, eftersom det leder till att anfällen upphör tidigare.

Som tidigare nämnts är Buccolam och Epistatus endast godkända för barn och ungdomar. Sökanden har diskuterat simuleringar som tillsammans med vetenskaplig litteratur styrker doseringen hos vuxna. Baserat på dessa data anses användning av midazolam hos vuxna, inräknat tyngre personer, inte vara något problem. Dessutom stöds användningen av intranasalt midazolam i europeiska behandlingsriktlinjer. I dessa riktlinjer är dosrekommendationerna för vuxna desamma som för ungdomar, och med tanke på att exponeringen för intranasalt midazolam är densamma för båda dessa åldersgrupper kan den föreslagna doseringen anses motiverad.

När det gäller sederingsindikationen rekommenderas dosminskning för äldre personer. Baserat på de simuleringar som sökanden tillhandahållit verkar det inte finnas någon överexponering efter intranasal administrering jämfört med administrering i munhålan hos äldre personer. På grund av den potentiellt ökade risken för andningspåverkan ansågs dock en anpassning av dosen till 3,75 mg vara av betydelse för att minska denna risk samtidigt som en effektiv behandling bibehålls. Vid akut behandling

(öppenvård) av långvariga anfall ska nytta-riskförhållandet viktas annorlunda än vid rutinvård. Nyttan med att anfaller upphör i detta medicinska akutfall, vilket förhindrar en eventuell omvandling till status epilepticus och efterföljande neuronala skador, uppväger den potentiella säkerhetsrisken. Ingen åtskillnad har gjorts i dosrekommendationerna för denna åldersgrupp i de nationella behandlingsriktlinjerna. Dessutom har samma säkerhetsrisker godtagits för andra bensodiazepiner som används i samma miljö, t.ex. intramuskulärt midazolam eller rektalt diazepam.

I produktresumén som ingick i CMD(h):s förfarande rekommenderades det inledningsvis att söka medicinsk rådgivning före administrering av den andra dosen av intranasalt midazolam om anfallen inte upphört efter den första dosen. Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om andningspåverkan förstärktes behovet av att söka medicinsk rådgivning före en andra dos, och det lades till att särskilt känsliga patientgrupper som riskerar att drabbas av andningspåverkan (små barn, patienter med nedsatt andningsfunktion och äldre patienter) endast skulle få en andra dos i närvaro av hälso- och sjukvårdspersonal.

Sammantaget har sökanden på ett tillfredsställande sätt styrkt effekten och säkerheten av intranasalt midazolam när det gäller avbrytande av långvariga anfall både hos vuxna och barn. Midazolam ska administreras i akut öppenvård så snart som möjligt, eftersom långvariga anfall kan leda till status epilepticus och efterföljande (neuronala) skador. Intranasal administrering möjliggör en enkel administreringsväg för vårdgivare samtidigt som riskerna är jämförbara med andra läkemedel med midazolam. Användningen av intranasalt midazolam är också allmänt vedertagen vid behandling av epilepsi, vilket återspeglas i flera europeiska behandlingsriktlinjer. I den akuta situationen uppväger därför nytta med intranasalt midazolam eventuella risker vid användning av läkemedlet i alla åldersgrupper som anges i indikationen när det används i enlighet med produktinformationen.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att för närvarande tillgängliga data, inklusive farmakokinetiska data och litteratordata om användningen av midazolam för behandling av anfall, var acceptabla för att stödja effekten när det gäller att avbryta anfallen inom den relevanta tidsramen och säkerheten, särskilt med tanke på eventuell andningspåverkan.
- Med tanke på att en lägre dos används vid sedering av över 60 år gamla patienter övervägde kommittén en minskning av dosen i denna population, även för anfallsindikationen, för att minska risken för andningspåverkan.
- Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om risken för andningspåverkan, som kan öka efter en andra dos på grund av högre exponering, förstärktes dessutom rådet att söka medicinsk rådgivning före en andra dos, och sårbara patientgrupper (små barn, patienter med nedsatt andningsfunktion och äldre patienter) bör endast få en andra dos i närvaro av sjukvårdspersonal. Huvudbudskapen i utbildningsmaterialet för vårdgivare/patienter som syftar till att minimera risken för andningsdepression ansågs godtagbara.
- Kommittén ansåg att nytta med Nasolam när det gäller att stoppa långvariga, akuta, konvulsiva anfall hos epilepsipatienter är större än riskerna när den första dosen ges av en förälder eller vårdare och den andra dosen endast efter att medicinsk rådgivning har sökts. För sårbara patientgrupper bör dock den andra dosen ges i närvaro av hälso- och sjukvårdspersonal.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Nasolam och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför att godkännande/godkännanden för försäljning beviljas för läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande med de överenskomna ändringarna i produktinformationen som beskrivs i bilaga III till CHMP:s yttrande och andra åtgärder för riskminimering som beskrivs ovan.