

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Dinamarca	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container ¹	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Dinamarca	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container ¹	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Dinamarca	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container ¹	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Finlândia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container ¹	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

¹ Nome de fantasia não aceite pela autoridade nacional competente, a aguardar nova proposta do requerente

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Finlândia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Finlândia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Alemanha	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2,5 mg, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Alemanha	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3,75 mg, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Alemanha	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Irlanda	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Irlanda	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Irlanda	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Países Baixos	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg neusspray, oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Países Baixos	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg neusspray, oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Países Baixos	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg neusspray, oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Noruega	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASALAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container ²	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Noruega	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASALAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container ²	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Noruega	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASALAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container ²	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

² Nome de fantasia não aceite pela autoridade nacional competente, a aguardar nova proposta do requerente

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Suécia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container ³	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Suécia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container ³	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Vianasal	50 mg/ml
Suécia	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container ³	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 2.5 mg nasal spray, solution in single dose container ³	2.5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 3.75 mg nasal spray, solution in single dose container	3.75 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

³ Nome de fantasia não aceite pela autoridade nacional competente, a aguardar nova proposta do requerente

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome do medicamento (nome de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Tiofarma B.V. Benjamin Franklinstraat 9 3261 LW Oud-Beijerland Netherlands	NASOLAM 5 mg nasal spray, solution in single dose container	5 mg	Spray nasal, solução em recipiente de dose única	Via nasal	50 mg/ml

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 (neuronais) 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*.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Esta informação sobre o medicamento é o resultado do procedimento de arbitragem ao qual esta decisão da Comissão se refere.

Esta informação sobre o medicamento poderá ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme apropriado, em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

A informação doo medicamento válida é a versão final alcançada durante o procedimento do grupo de coordenação, com as seguintes alterações (assinaladas como **inserção** ou **eliminação** do texto, conforme adequado), de forma a espelhar o texto acordado, abaixo indicado:

A. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As doses padrão são apresentadas na Tabela 1, abaixo. São fornecidos detalhes adicionais no texto após a tabela.

Tabela 1

Idade/intervalo de peso corporal	Primeira dose	Segunda dose Pelo menos 10 minutos após a primeira dose
Sedação consciente e pré-medicação		
12 kg a 43 kg	2,5 mg	2,5 mg
≥44 kg e < 60 anos	5 mg	2,5 mg ou 5 mg*
≥ 60 anos	2,5 mg	2,5 mg
Tratamento de crises epilépticas convulsivas, agudas e prolongadas		
12 kg a 18 kg	2,5 mg	2,5 mg
19 kg a 39 kg	3,75 mg	3,75 mg
≥ 40 kg ou ≥ 12 anos a <60 anos	5 mg	5 mg
> 60 anos	3,75 mg	3,75 mg

* dependendo do nível e duração da sedação desejados

(...)

Dose para tratamento de crises convulsivas, agudas e prolongadas

- Nos casos em que o doente tiver sido diagnosticado com epilepsia, [Nome do produto] deve ser usado apenas por pais/cuidadores
- Os prescritores de [Nome do produto] devem ter em conta os seguintes elementos antes da ~~iniciação de~~ tratamento:
 - no caso de doentes com risco elevado de depressão respiratória resultante de benzodiazepinas, deve ser ponderada a administração de [Nome do produto] sob supervisão de um profissional de saúde antes de **iniciar** tratamento com [Nome do produto]. Esta administração pode ser realizada na ausência de uma crise convulsiva.
 - antes do **início** do tratamento, o profissional de saúde deve instruir o doente e seus pais ou cuidadores relativamente:
 - a como identificar uma crise (convulsiva);

- a como utilizar [Nome do produto] adequadamente;
 - a quando administrar uma segunda dose, e quando não o fazer;
 - ao risco de uma utilização simultânea de opioides/álcool/depressores do SNC/outras benzodiazepinas;
 - ao risco de depressão respiratória, seus sintomas e o que fazer se tal ocorrer.
- [Nome do produto] pode ser administrado em qualquer posição, incluindo com os doentes deitados ou sentados
 - A **primeira** dose indicada na Tabela 1 deve ser administrada por via intranasal, numa das narinas.
 - ~~Se o doente não responder à dose inicial, pode ser administrada uma dose subsequente por via intranasal na outra narina, pelo menos 10 minutos após a dose inicial, e apenas após obtenção de aconselhamento médico. Esta dose subsequente não deve ser administrada se o doente tiver dificuldades em respirar ou se apresentar uma sedação excessiva involuntária no doente durante uma crise convulsiva; nestes casos, é necessário procurar assistência médica imediatamente.~~
 - ~~Se a crise convulsiva não parar após a administração das 2 doses de midazolam (ver Tabela 1), é necessário procurar assistência médica imediatamente, e os dispositivos vazios devem ser entregues ao profissional de saúde para aferição da dose recebida pelo doente.~~
 - ~~A dose máxima para tratamento de uma crise convulsiva aguda e prolongada é de 10 mg~~
 - ~~Após receberem midazolam, os doentes devem ser mantidos sob supervisão por um cuidador que permanece junto dos mesmos.~~
 - **Os cuidadores apenas devem administrar uma dose de midazolam. Se a crise convulsiva não parar 10 minutos após a administração de midazolam, é necessário procurar assistência médica, e o recipiente de dose única vazio deve ser entregue ao profissional de saúde para aferição da dose recebida pelo doente.**
 - **Não deve ser administrada uma segunda dose ou dose repetida em caso de continuação ou recorrência da crise convulsiva após uma resposta inicial sem antes receber aconselhamento médico. Em particular, as crianças de tenra idade, doentes com problemas respiratórios e doentes idosos devem receber uma segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde. Esta segunda dose ou dose repetida deve ser administrada na narina na qual não foi administrada a primeira dose.**

Utilização em populações especiais

(...)

Idosos

Nos doentes com 60 ou mais anos de idade e nos doentes idosos, [Nome do produto] deve ser administrado com precaução, recomendando-se uma redução da dose (ver Tabela 1). Os doentes idosos apenas devem receber uma segunda dose na presença de um profissional de saúde. Ver também o texto no seguimento da Tabela 1 e a Secção 4.4.

Doentes pediátricos

Crianças com <12 kg: [Nome do produto] não deve ser usado. Não foi estabelecida a segurança e eficácia de midazolam em crianças nesta faixa etária. Não existem dados disponíveis.

Crianças com ≥ 12 kg: [Nome do produto] deve ser usado de acordo com a Tabela 1. **Em particular, as crianças de tenra idade devem receber uma segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde.** Ver também o texto no seguimento da Tabela 1 e a Secção 4.4.

B. Folheto informativo

Secção 3

(...)

Dose recomendada para PARAR uma CRISE CONVULSIVA AGUDA, REPENTINA E PROLONGADA (Tabela 2):

Idade/intervalo de peso corporal	Primeira dose	Segunda dose Apenas mediante orientação do 112/número de emergência/aconselhamento médico e, pelo menos, 10 minutos após a primeira dose	Dose máxima

12 kg a 18 kg	1 pulverização de 2,5 mg	1 pulverização de 2,5 mg	5 mg
19 kg a 39 kg	1 pulverização de 3,75 mg	1 pulverização de 3,75 mg	7,5 mg
40 kg e mais, ou 12 anos e mais até menos de 60 anos	1 pulverização de 5 mg	1 pulverização de 5 mg	10 mg
60 anos e mais	1 pulverização de 3,75 mg	1 pulverização de 3,75 mg	7,5 mg

- [Nome do produto] apenas deve ser administrado por pais/cuidadores para parar uma crise convulsiva aguda, repentina e prolongada, nos casos em que os doentes tenham sido diagnosticados com epilepsia
- Tenha sempre 2 dispositivos nasais não usados disponíveis para administração, para a eventualidade de ser necessária uma segunda dose
- A **primeira** dose indicada na Tabela 2 deve ser administrada **numa narina** por via intranasal.
- Se o doente tiver dificuldades em respirar ou se apresentar uma sedação excessiva involuntária no doente durante uma crise convulsiva, [ligue 112/número de emergência/procure ajuda médica] imediatamente (ver após "Modo de administração"). Se a crise convulsiva não parar dentro de 10 minutos após a administração da primeira dose, [ligue 112/número de emergência/procure ajuda médica] para receber instruções caso seja necessário administrar uma segunda dose.
- **Os cuidadores apenas devem administrar uma dose de midazolam. Se a crise convulsiva não parar 10 minutos após a administração de midazolam, é necessário procurar assistência médica para receber instruções caso seja necessário administrar uma segunda dose, e o recipiente de dose única vazio deve ser entregue ao profissional de saúde para aferição da dose recebida pelo doente.**
- **Não deve ser administrada uma segunda dose ou dose repetida se a crise convulsiva não parar ou em caso de recorrência sem antes receber aconselhamento médico. Em particular, as crianças de tenra idade, doentes com problemas respiratórios e doentes idosos devem receber uma segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde.**
- Esta segunda dose NÃO deve ser administrada se o doente tiver dificuldades em respirar ou se apresentar uma sedação excessiva involuntária no doente durante uma crise convulsiva; nestes casos, é necessário procurar assistência médica imediatamente (ver após "Modo de administração").
- Esta segunda dose deve ser administrada na narina na qual não foi administrada a primeira dose.
- Após a administração de [Nome do produto], deve manter-se sob supervisão por um cuidador que permanece junto do doente

(...)

Modo de administração

(...)

7. Se for necessária outra pulverização, utilize um recipiente de dose única novo e siga as instruções novamente a partir do passo 1 ao 5, mas administre a segunda pulverização na outra narina (não naquela em que administrou a primeira dose de [Nome do produto]). A segunda dose de [Nome do produto] apenas pode ser administrada, se a primeira pulverização tiver sido administrada há, pelo menos, 10 minutos e a crise não tiver parado ou tiver recorrido, **E** apenas depois de obter aconselhamento médico [p. ex., ligando 112/número de emergência/contactando o médico responsável pela prescrição] para tal. **As crianças de tenra idade e doentes com problemas respiratórios devem receber uma segunda dose apenas na presença de um profissional de saúde.**

(...)

- Chame SEMPRE uma ambulância/número de emergência/112 ou procure assistência médica imediatamente se:
 - a crise convulsiva não parar 10 minutos após a administração das doses recomendadas (ver Tabela 2) de [Nome do produto]; mostre os dispositivos vazios aos profissionais de saúde, que assim poderão avaliar qual a dose de [Nome do produto] administrada.

(...)