

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

След като разгледа препоръката на PRAC от 6 март 2014 г. във връзка с лекарствените продукти, съдържащи золпидем, CMDh се съгласява с поместената по-долу препоръка:

Общо резюме на научната оценка от PRAC

През февруари 2013 г. Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) обсъди резултатите от търсенето в EudraVigilance (EV) на случаи на влошена способност за шофиране, както и на пътни инциденти, свързани със золпидем, извършено от италианския компетентен орган (AIFA). Вследствие на това PRAC поиска от ПРУ на референтния лекарствен продукт за золпидем да подаде кумулативен преглед на спонтанните случаи, клиничните проучвания и публикуваната литература относно „влошена способност за шофиране“, „пътни инциденти“ и „сомнамбулизъм“, свързани със золпидем.

С оглед на данните, представени в кумулативния преглед, извършен от ПРУ, и като се вземат предвид наскоро одобрените от Агенцията по храните и лекарствата (FDA) промени в информацията за продукта, определящи нови препоръки за дозиране на лекарствените продукти, съдържащи золпидем, AIFA счита, че е в интерес на ЕС да отнесе въпроса до PRAC за преразглеждане на съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи золпидем. Поради това през юли 2013 г. AIFA поиска PRAC да даде препоръка съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

PRAC разгледа данните за безопасността и ефикасността, свързани с риска от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм след лечение със золпидем.

Анализът на подадените отделни съобщения относно способността за шофиране и сомнамбулизъм показва, че независимо от възрастовата категория и пола, повечето от случаите на влошена способност за шофиране са съобщени при дневна доза от 10 mg и за двете събития. Сред рисковите фактори за влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм са едновременен прием на други ЦНС депресанти, лишаване от сън и консумация на алкохол или наркотици. Несъответствия в информацията за лекарствените взаимодействия са наблюдавани в различната информация за продуктите, съдържащи золпидем, особено относно взаимодействието на золпидем с ЦНС депресанти. Въз основа на доказателствата от литературата е счетено за необходимо да се внесат изменения и да се хармонизира част „Взаимодействие с други лекарствени продукти“ от информацията за продукта.

Някои проучвания показват връзка между влошената способност за шофиране на следващата сутрин и приема на золпидем в средата на нощта. Поради това PRAC счита, че препоръката за дозиране следва да включва инструкции, че золпидем трябва да се приема еднократно, непосредствено преди лягане и не трябва да се прилага повторно през същата нощ.

Като се има предвид, че действието на золпидем продължава най-малко 8 часа и с оглед на горепосочените рискови фактори, PRAC също препоръчва да се включат предупреждения, които указват, че рискът от влошена способност за шофиране се повишава, ако золпидем е приет по-малко от 8 часа преди извършване на дейности, които изискват умствена концентрация, ако золпидем се приема в доза, по-висока от препоръчителната, и/или се прилага едновременно с други ЦНС депресанти и/или алкохол или наркотици.

Във връзка с ефектите върху способността за шофиране и работа с машини PRAC препоръчва да се предупредят водачите на превозни средства и операторите на машини, че в допълнение към

възможния риск от сънливост, удължено време за реакция и влошена способност за шофиране на сутринта след терапията, съществува също възможност за замаяност, сомнолентност, замъглено/двойно виждане и намалено внимание. Информацията за продукта е изменена по съответния начин.

В заключение и с оглед на допълнително минимизиране на рисковете от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм, PRAC обсъжда потенциално понижаване на препоръчителната доза за възрастни. Въпреки това на ниво популация рандомизираните изпитвания показват убедителни доказателства за ефикасност само при доза от 10 mg золпидем. Предоставените данни не показват последователно, че по-ниската доза ще е ефективна или че по-ниската доза значително ще намали риска от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм, като е счтено, че намаляването на дневната препоръчителна доза вероятно ще доведе до използване на неефективни дози, което на свой ред ще доведе до прием на допълнителни дози в средата на нощта и до повишен риск от инциденти на другия ден.

Поради това PRAC се съгласява, че препоръчителната дневна доза золпидем за възрастни не трябва да се намалява. Прието е, обаче, че при някои пациенти е възможно да е ефективна по-ниската доза 5 mg. Понастоящем препоръчителната дневна доза при пациенти в старческа възраст и при пациенти с чернодробни увреждания е 5 mg, като тази препоръчителна доза остава непроменена в информацията за продукта.

Общо заключение

Въз основа на съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на золпидем и като се вземат предвид всички мерки за минимизиране на риска, предложени по време на оценката, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи золпидем, остава благоприятно, при условие че се внесат промени в информацията за продукта.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/EO във връзка с данните за лекарствена безопасност на лекарствените продукти, съдържащи золпидем;
- PRAC разглежда всички налични данни, предоставени от притежателите на разрешения за употреба относно безопасността и ефикасността на лекарствата, съдържащи золпидем, във връзка с риска от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм след лечение със золпидем;
- PRAC счита, че данните от спонтанните доклади след разрешаване за употреба, клиничните изпитвания, публикуваната литература и другата налична информация показват, че употребата на лекарства, съдържащи золпидем, се свързва с повишен риск от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм;
- Също така PRAC разглежда наличните данни относно ефикасността на золпидем, за да определи дали измененията в дозировката ще помогнат да се минимизират рисковете, но се съгласява, че наличните данни за ефикасността не осигуряват надеждни доказателства, че по-ниската доза ще е ефективна на ниво популация;
- PRAC счита, че гореспоменатите рискове от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм могат да се ограничат чрез промени в информацията за лекарствата, съдържащи золпидем, по-

конкретно, че золпидем трябва да се приема еднократно, непосредствено преди лягане, че не трябва да се надвишава препоръчителната доза и не трябва да се приема повторно същата нощ, както и като се подчертаят рисковете от влошена способност за шофиране и сомнамбулизъм и се включат предупреждения и предпазни мерки, насочени към намаляване на този риск, и също като се подчертаят рисковете от едновременно приложение с ЦНС депресанти и алкохол и/или наркотици;

Следователно PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи золпидем, описано в Приложение I, остава благоприятно, при условие че се внесат промените в информацията за продукта, както е предвидено в Приложение III.

Становище на CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC от 6 март 2014 г. съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh прие становище за изменение на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи золпидем, за които в Приложение III са поместени измененията в информацията за продукта.