

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Po zvážení konečného doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 6. března 2014 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících zolpidem souhlasí skupina CMDh s příslušným níže uvedeným doporučením:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení výborem PRAC

V únoru 2013 projednal Farmakovigilační výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) výsledky průzkumu případů narušené schopnosti řídit a dopravních nehod souvisejících se zolpidemem, který provedl v systému EudraVigilance příslušný italský orgán (AIFA). Výbor PRAC poté požádal držitele rozhodnutí o registraci referenčního léčivého přípravku pro zolpidem, aby předložil kumulativní přehled spontánních případů, klinických studií a publikované literatury týkající se „narušení schopnosti řídit“, „dopravních nehod“ a „somnambulismu“ v souvislosti se zolpidemem.

Vzhledem k údajům předloženým držitelem rozhodnutí o registraci v kumulativním přehledu a po zvážení nedávných americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválených změn označení na obalu, které uvádějí nová doporučení pro dávkování léčivých přípravků obsahujících zolpidem, dospěl orgán AIFA k názoru, že v zájmu EU je předat záležitost výboru PRAC k posouzení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících zolpidem. Proto v červenci 2013 požádal orgán AIFA výbor PRAC, aby vydal doporučení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda má být registrace těchto přípravků zachována, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC přezkoumal údaje o bezpečnosti a účinnosti týkající se rizika narušení schopnosti řídit a somnambulismu po podání zolpidemu.

Analýza předložených jednotlivých hlášených případů týkajících se schopnosti řídit a somnambulismu ukázala, že bez ohledu na věkovou kategorii a pohlaví byla většina případů narušení schopnosti řídit hlášena u obou typů příhod při denní dávce 10 mg. Rizikové faktory pro narušení schopnosti řídit a somnambulismus zahrnovaly současné užívání jiných látek potlačujících činnost CNS, spánkovou deprivaci a konzumaci alkoholu nebo nelegálních drog. V jednotlivých informacích o přípravku pro přípravky obsahující zolpidem byly zjištěny rozdíly v interakcích s jinými léčivými přípravky, zejména v interakcích mezi zolpidemem a látkami potlačujícími činnost CNS. Na základě důkazů z literatury bylo považováno za nezbytné provést potřebné úpravy a sladit bod „Interakce s jinými léčivými přípravky“ v informacích o přípravku.

Některé studie ukázaly, že narušení schopnosti řídit následující ráno souvisí s užitím zolpidemu v průběhu noci. Proto výbor PRAC dospěl k názoru, že by doporučení ohledně dávkování mělo obsahovat pokyny, že zolpidem je nutné užít v jediné dávce těsně před ulehnutím a během stejné noci by se již neměl znovu podávat.

Po zvážení skutečnosti, že účinek zolpidemu může přetrvávat po dobu nejméně 8 hodin, a s ohledem na výše uvedené rizikové faktory výbor PRAC rovněž doporučil zařadit upozornění, že pokud byl zolpidem užit méně než 8 hodin před činností, která vyžaduje duševní bdělost, pokud byl zolpidem užit ve vyšší než doporučené dávce a/nebo byl užit současně s jinými látkami potlačujícími činnost CNS a/nebo s alkoholem či nelegálními drogami, zvyšuje se riziko narušení schopnosti řídit.

S ohledem na účinky přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje výbor PRAC doporučil, aby byli řidiči vozidel a pracovníci obsluhující stroje upozorněni, že kromě možného rizika ospalosti, prodloužené reakční doby a narušení schopnosti řídit ráno po užití léčivého přípravku existuje také možnost závratí, spavosti, rozmazaného/dvojitého vidění a snížené bdělosti. Podle toho byly provedeny potřebné úpravy v informacích o přípravku.

Konečně z hlediska další minimalizace rizika narušení schopnosti řídit a somnambulismu projednal výbor PRAC možné snížení doporučené dávky pro dospělé. Na úrovni populace nicméně přinesly randomizované studie přesvědčivé důkazy o účinnosti pouze u zolpidemu v dávce 10 mg. Předložené údaje jednoznačně neprokázaly, že by nižší dávka byla účinná nebo že by nižší dávka významně snížila riziko narušení schopnosti řídit a somnambulismu, a zazněl názor, že snížení doporučené denní dávky by pravděpodobně vedlo k užívání neúčinných dávek, což by dále vedlo k užívání dalších dávek uprostřed noci a ke zvýšenému riziku nehod následující den.

Výbor PRAC se proto shodl na tom, že by se doporučená denní dávka zolpidemu u dospělých neměla měnit. Připustil ovšem, že u některých pacientů by nižší dávka 5 mg mohla být účinná. Aktuální doporučená denní dávka u starších pacientů a u pacientů s poškozením jater je 5 mg a tato doporučená dávka zůstává v informacích o přípravku nezměněna.

Celkový závěr

Na základě všech dostupných údajů týkajících se bezpečnosti a účinnosti zolpidemu a vzhledem k veškerým opatřením k minimalizaci rizik navrženým během hodnocení dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících zolpidem zůstává příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující zolpidem;
- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících zolpidem z hlediska rizika narušení schopnosti řídit a somnambulismu po léčbě zolpidemem;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že údaje ze spontánně hlášených případů po uvedení přípravku na trh, klinických studií, publikované literatury a dalších dostupných informací ukazují, že užívání přípravků obsahujících zolpidem je spojeno se zvýšeným rizikem narušení schopnosti řídit a somnambulismu;
- výbor PRAC rovněž přezkoumal dostupné údaje o účinnosti zolpidemu s cílem určit, zda by potřebné úpravy v dávkování mohly pomoci minimalizovat rizika, avšak dospěl ke shodě, že dostupné údaje o účinnosti neposkytují pádné důkazy o tom, že by nižší dávka byla na úrovni populace účinná;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že výše uvedená rizika narušení schopnosti řídit a somnambulismu lze snížit změnami v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující zolpidem, konkrétně v tom smyslu, že zolpidem by měl být užíván v jediné dávce těsně před ulehnutím a doporučená dávka by neměla být překročena, že by se neměl znovu užít během stejné noci a měla by být zdůrazněna rizika týkající se narušení schopnosti řídit a somnambulismu a rovněž upozornění a opatření za účelem snížení tohoto rizika i rizik vyplývajících ze současného užití látek potlačujících činnost CNS a alkoholu a/nebo nelegálních drog;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících zolpidem uvedených v příloze I zůstává příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku uvedené v příloze III.

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 6. března 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dospěla ke stanovisku ohledně změny registrací pro léčivé přípravky obsahující zolpidem, pro něž jsou potřebné úpravy informací o přípravku uvedeny v příloze III.