

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) har gennemgået anbefalingen fra PRAC (Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) af 6. marts 2014 for lægemidler indeholdende zolpidem, og CMD(h) tilslutter sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

I februar 2013 drøftede PRAC resultaterne af en søgning i EudraVigilance vedrørende tilfælde af nedsat evne til at føre motorkøretøj samt trafikuheld i forbindelse med zolpidem. Søgningen var foretaget af den italienske kompetente myndighed (AIFA). PRAC anmodede herefter indehaveren af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet for zolpidem om at forelægge en kumulativ gennemgang af spontane indberetninger, kliniske undersøgelser og publiceret litteratur vedrørende »nedsat evne til at føre motorkøretøj«, »trafikuheld« og »søvngænger« forbundet med zolpidem.

På baggrund af oplysningerne fra den kumulative gennemgang foretaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen og de ændringer af produktinformationen med nye dosisanbefalinger for lægemidler indeholdende zolpidem, der for nylig var godkendt af FDA (Food and Drug Administration), fandt AIFA det i EU's interesse at indbringe sagen for PRAC med henblik på en benefit/risk-vurdering af lægemidler indeholdende zolpidem. AIFA anmodede derfor i juli 2013 PRAC om at fremsætte en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2000/83/EF om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

PRAC gennemgik oplysningerne om sikkerhed og virkning vedrørende risikoen for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger efter behandling med zolpidem.

Analysen af de forelagte enkelttilfælde vedrørende evnen til at føre motorkøretøj og søvngænger viste, at størstedelen for begge hændelsers vedkommende var indberettet i forbindelse med en dagsdosis på 10 mg uanset alder og køn. Blandt risikofaktorerne for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger var samtidig indtagelse af andre CNS-depressiva, søvnmangel og alkohol- eller narkotikaindtagelse. Der blev fundet afvigelser mellem oplysningerne om lægemiddelinteraktioner i forskellige produktinformationer for lægemidler indeholdende zolpidem, herunder interaktionen mellem zolpidem og CNS-depressiva. På grundlag af evidens fra litteraturen blev det fundet nødvendigt at ændre og harmonisere produktinformationens afsnit om »Interaktion med andre lægemidler«.

Nogle undersøgelser viste sammenhæng mellem indtagelse af zolpidem midt om natten og nedsat evne til at føre motorkøretøj den påfølgende morgen. PRAC fandt derfor, at doseringsanbefalingerne skal indeholde anvisninger om, at zolpidem skal tages som en enkelt dosis umiddelbart før sengetid, og at indtagelsen ikke må gentages samme nat.

I betragtning af at virkningen af zolpidem kan vare i mindst otte timer og på baggrund af ovennævnte risikofaktorer, anbefalede PRAC desuden at indsætte advarsler om, at risikoen for nedsat evne til at føre motorkøretøj øges, hvis zolpidem indtages mindre end 8 timer før aktiviteter, der kræver årvågenhed, og hvis zolpidem indtages i højere dosis end den anbefalede og/eller indtages sammen med andre CNS-depressiva og/eller alkohol eller narkotika.

Vedrørende virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner anbefalede PRAC, at førere af motorkøretøjer og maskinoperatører advares om, at der ud over den mulige risiko for dødsghed, forlænget reaktionstid og nedsat evne til at føre motorkøretøj morgenen efter behandlingen også er mulighed for svimmelhed, søvnighed, sløret syn/dobbeltsyn og nedsat årvågenhed. Produktinformationen blev ændret i overensstemmelse hermed.

Endelig drøftede PRAC en eventuel nedsættelse af den anbefalede dosis til voksne med henblik på yderligere at minimere risiciene for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger. I de randomiserede undersøgelser var der imidlertid på populationsniveau kun overbevisende evidens for virkning af zolpidem i en dosis af 10 mg. De forelagte data viste ikke samstemmende, at en lavere dosis ville være effektiv, eller at en lavere dosis væsentligt ville mindske risikoen for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger. Desuden forventedes det, at en nedsættelse af den anbefalede dagsdosis sandsynligvis ville medføre anvendelse af ineffektive doser, som til gengæld ville føre til indtagelse af supplerende doser midt om natten og øget risiko for uheld den påfølgende dag.

PRAC fandt derfor, at den anbefalede dagsdosis af zolpidem ikke burde nedsættes for voksne. Det erkendtes dog, at en lavere dosis på 5 mg kunne være effektiv hos nogle patienter. Den aktuelt anbefalede dagsdosis til ældre og patienter med nedsat leverfunktion er 5 mg, og denne dosis forbliver uændret i produktinformationen.

Samlet konklusion

På grundlag af samtlige foreliggende data om sikkerheden og virkningen af zolpidem og i betragtning af de risikominimeringsforanstaltninger, der blev foreslået under vurderingen, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende zolpidem fortsat er gunstigt under forudsætning af ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på baggrund af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler indeholdende zolpidem,
- PRAC gennemgik alle de data om virkning og sikkerhed, der var forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne vedrørende risikoen for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger efter behandling med zolpidem,
- PRAC fandt, at data fra spontane indberetninger efter markedsføring, kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og andre foreliggende oplysninger har vist, at anvendelse af lægemidler indeholdende zolpidem er forbundet med øget risiko for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger,
- PRAC gennemgik desuden de foreliggende data om virkningen af zolpidem med henblik på at afgøre, om ændringer af doseringen ville medvirke til at mindske risiciene, men fandt, at de foreliggende data om virkning ikke giver fyldestgørende evidens for, at en lavere dosis ville være effektiv på populationsniveau,
- PRAC fandt, at ovennævnte risici for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger kan afbødes gennem ændringer af produktinformationen for lægemidler indeholdende zolpidem, herunder at zolpidem bør indtages som en enkelt dosis umiddelbart før sengetid, at den anbefalede dosis ikke må overskrides, at der ikke må indtages en ny dosis samme nat, og at det er nødvendigt at fremhæve risiciene for nedsat evne til at føre motorkøretøj og søvngænger, advarslerne og sikkerhedsforanstaltningerne til mindskelse af denne risiko samt risiciene ved samtidig administration med CNS-depressiva og alkohol og/eller narkotika,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende zolpidem fortsat er positivt under forudsætning af de i bilag III angivne ændringer af produktinformationen.

CMD(h)'s standpunkt

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling af 6. marts 2014 i medfør af artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF tog CMD(h) stilling til ændring af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende zolpidem, for hvilke ændringerne af produktinformationen fremgår af bilag III.