

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die CMDh stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 6. März 2014 in Bezug auf Zolpidem enthaltende Arzneimittel mit der darin wie unten aufgeführten Empfehlung überein:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Im Februar 2013 erörterte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) die Resultate der von der zuständigen italienischen Behörde (AIFA) durchgeführten Recherche in EudraVigilance (EV) über Fälle von beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit und von Verkehrsunfällen in Zusammenhang mit Zolpidem. Der PRAC bat daraufhin den Inhaber der Zulassung für das Referenzarzneimittel für Zolpidem um die Vorlage einer kumulativen Überprüfung spontaner Fälle, klinischer Studien und der veröffentlichten Literatur über „*impaired driving ability*“ („beeinträchtigte Verkehrstüchtigkeit“), „*Road traffic accidents*“ („Verkehrsunfälle“) und „*Somnambulism*“ („Somnambulismus“) in Zusammenhang mit Zolpidem.

In Anbetracht der Daten aus der vom Zulassungsinhaber durchgeführten kumulativen Überprüfung und unter Berücksichtigung der kürzlich von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) genehmigten Änderungen der Produktinformation, in denen neue Dosierungsempfehlungen für Zolpidem enthaltende Arzneimittel erteilt werden, vertrat die AIFA die Ansicht, es sei im Interesse der EU, die Angelegenheit zur Durchführung einer Nutzen-Risiko-Überprüfung Zolpidem enthaltender Arzneimittel an den PRAC zu verweisen. Die AIFA ersuchte daher den PRAC am Juli 2013 um eine Empfehlung nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG darüber, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollte.

Der PRAC prüfte die Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in Bezug auf das Risiko einer beeinträchtigten Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus nach Behandlung mit Zolpidem.

Die Analyse der vorgelegten Einzelfallberichte über beeinträchtigte Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus ergab, dass unabhängig von Alter und Geschlecht die meisten Fälle bei einer Tagesdosis von 10 mg berichtet wurden. Zu den Risikofaktoren für beeinträchtigte Verkehrstüchtigkeit und Somnambulismus zählten die gleichzeitige Einnahme anderer ZNS-dämpfender Substanzen, Schlafmangel und der Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen. In verschiedenen Produktinformationen für Zolpidem enthaltende Arzneimittel fanden sich Diskrepanzen bei den Angaben zu Arzneimittel-Wechselwirkungen, hauptsächlich zur Wechselwirkung von Zolpidem mit ZNS-dämpfenden Substanzen. Auf der Grundlage der Evidenzdaten aus der Literatur wurde es als notwendig erachtet, den Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“ der Produktinformation zu ändern und zu vereinheitlichen.

Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit am nächsten Morgen und der Einnahme von Zolpidem mitten in der Nacht. Nach Ansicht des PRAC sollte im Rahmen der Dosierungsempfehlungen daher darauf hingewiesen werden, dass Zolpidem einmalig unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen ist und keine erneute Einnahme in derselben Nacht erfolgen sollte.

In Anbetracht dessen, dass die Wirkung von Zolpidem mindestens 8 Stunden andauern kann, und angesichts der vorstehend genannten Risikofaktoren empfahl der PRAC ferner, mit entsprechenden Warnhinweisen darauf aufmerksam zu machen, dass das Risiko einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit erhöht ist, wenn Zolpidem weniger als 8 Stunden vor der Durchführung von Tätigkeiten, die geistige Wachheit erfordern, oder in einer höheren als der empfohlenen Dosis und/oder

zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen und/oder Alkohol oder illegalen Drogen eingenommen wird.

Was die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen anbelangt, so empfahl der PRAC, Fahrzeug- und Maschinenführer zu warnen, dass zusätzlich zu dem möglichen Risiko des Auftretens von Benommenheit, einer verlängerten Reaktionsdauer und einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit am Morgen nach der Therapie außerdem die Möglichkeit von Schwindel, Schläfrigkeit, Verschwommen-/Doppeltsehen und verringerter Aufmerksamkeit besteht. Die Produktinformation wurde entsprechend geändert.

Schließlich wurde in Anbetracht einer weiteren Minimierung der Risiken einer beeinträchtigen Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus auch eine potenzielle Senkung der empfohlenen Dosis für Erwachsenen vom PRAC erörtert. Auf Populationsebene erbrachten die randomisierten Prüfungen überzeugende Wirksamkeitsnachweise jedoch nur für die 10-mg-Dosis von Zolpidem. Aus den vorgelegten Daten geht nicht übereinstimmend hervor, dass eine niedrigere Dosis wirksam wäre oder das Risiko einer beeinträchtigen Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus wesentlich reduzieren würde. Darüber hinaus würde eine Senkung der empfohlenen Tagesdosis voraussichtlich dazu führen, dass unwirksame Dosen angewendet würden, was wiederum dazu führen könnte, dass mitten in der Nacht weitere Dosen eingenommen werden und sich das Unfallrisiko am nächsten Tag erhöht.

Der PRAC kam daher überein, die empfohlene Zolpidem-Tagesdosis für Erwachsene nicht zu verringern. Der Ausschuss räumte aber ein, dass eine geringere Dosis von 5 mg bei manchen Patienten wirksam sein könnte. Die derzeit empfohlene Tagesdosis bei älteren Personen und Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion beträgt 5 mg, und diese Dosisempfehlung bleibt in der Produktinformation unverändert erhalten.

Schlussfolgerung

Auf Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem und unter Berücksichtigung aller während der Beurteilung vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Zolpidem enthaltender Arzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Zolpidem enthaltende Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte alle von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit Zolpidem enthaltender Arzneimittel in Bezug auf das Risiko einer beeinträchtigten Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus nach Behandlung mit Zolpidem.
- Nach Ansicht des PRAC zeigen die Daten aus den spontanen Fallmeldungen nach der Markteinführung, klinischen Prüfungen, der veröffentlichten Literatur und andere verfügbare Informationen, dass die Anwendung Zolpidem enthaltender Arzneimittel mit einem erhöhten Risiko einer beeinträchtigten Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus einhergeht.
- Der PRAC prüfte ferner die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Zolpidem um festzustellen, ob Änderungen der Dosierung zu einer Minimierung des Risikos beitragen würden, kam aber überein, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten keine belastbaren Beweise dafür liefern, dass eine niedrigere Dosis auf Populationsebene wirksam wäre.

- Nach Ansicht des PRAC könnten die vorstehend genannten Risiken einer beeinträchtigten Verkehrstüchtigkeit und von Somnambulismus durch Änderungen in der Produktinformation für Zolpidem enthaltende Arzneimittel gemindert werden. In diesem Zusammenhang solle insbesondere darauf hingewiesen werden, dass Zolpidem einmalig unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen ist, die empfohlene Dosis nicht überschritten werden und keine erneute Einnahme in derselben Nacht erfolgen sollte. Ferner solle besonders auf die Risiken in Bezug auf die Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und Somnambulismus hingewiesen werden, und es sollen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Verringerung dieses Risikos sowie der Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen und Alkohol und/oder illegalen Drogen ergänzt werden –

kam der PRAC daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Zolpidem enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind, vorbehaltlich der in Anhang III ausgeführten Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Position der CMDh

Die CMDh nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 6. März 2014 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG einen Standpunkt zur Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Zolpidem enthaltender Arzneimittel ein, für welche die entsprechenden Änderungen an der Produktinformation in Anhang III dargelegt sind.