

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκε στις 6 Μαρτίου 2014 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ζολπιδέμη, συμφωνεί με την εν λόγω σύσταση, όπως αναφέρεται ακολούθως:

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Τον Φεβρουάριο του 2013, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συζήτησε τα αποτελέσματα της έρευνας που διενήργησε η αρμόδια αρχή της Ιταλίας (AIFA) στο σύστημα EudraVigilance (EV) σχετικά με περιστατικά μειωμένης ικανότητας οδήγησης και πρόκλησης τροχαίων ατυχημάτων μετά τη χρήση ζολπιδέμης. Επακολούθως, η PRAC ζήτησε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς της ζολπιδέμης να υποβάλει αθροιστική εξέταση των αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, των κλινικών μελετών και της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με την «μειωμένη ικανότητα οδήγησης», τα «τροχαία ατυχήματα» και την «υπνοβασία» που σχετίζεται με τη χρήση ζολπιδέμης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που προέκυψαν από την αθροιστική εξέταση που διενήργησε ο ΚΑΚ, καθώς και τις νέες συστάσεις δοσολογίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ζολπιδέμη βάσει των αλλαγών στην ετικέτα των φαρμάκων οι οποίες εγκρίθηκαν πρόσφατα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Ποτών των ΗΠΑ (FDA), η AIFA έκρινε σκόπιμη, προς το συμφέρον της ΕΕ, την παραπομπή του ζητήματος στην PRAC με αντικείμενο την εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη. Ως εκ τούτου, τον Ιούλιο του 2013, η AIFA ζήτησε από την PRAC να διατυπώσει σύσταση δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας των προϊόντων αυτών πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί.

Η PRAC επανεξέτασε τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε σχέση με τον κίνδυνο της μειωμένης ικανότητας οδήγησης και της υπνοβασίας μετά τη χορήγηση θεραπείας με ζολπιδέμη.

Από ανάλυση των μεμονωμένων περιστατικών που αναφέρθηκαν σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και την υπνοβασία προέκυψε ότι, ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου, τα περιστατικά μειωμένης ικανότητας οδήγησης σχετίζονται στην πλειονότητά τους με τη χορήγηση δόσης 10 mg την ημέρα. Στους παράγοντες κινδύνου για τη μειωμένη ικανότητα οδήγησης και την υπνοβασία περιλαμβάνονται η συντρέχουσα λήψη άλλων φαρμάκων καταστολής του ΚΝΣ, η στέρηση ύπνου και η κατανάλωση οινόπνευματος ή παράνομων ουσιών. Οι πληροφορίες προϊόντος των διαφόρων φαρμάκων που περιέχουν ζολπιδέμη παρουσιάζουν αποκλίσεις ως προς την αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων, κυρίως σε ό,τι αφορά την αλληλεπίδραση της ζολπιδέμης με τα φάρμακα καταστολής του ΚΝΣ. Βάσει βιβλιογραφικών στοιχείων, κρίθηκε απαραίτητη η τροποποίηση και η εναρμόνιση της παραγράφου «Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα» στις πληροφορίες του προϊόντος.

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η λήψη ζολπιδέμης κατά το μέσον της νύχτας συσχετίζεται με μειωμένη ικανότητα οδήγησης το επόμενο πρωί. Συνεπώς, η PRAC έκρινε ότι στη σύσταση δοσολογίας πρέπει να συμπεριληφθεί οδηγία για χορήγηση της ζολπιδέμης άπαξ αμέσως πριν από την κατάκλιση, χωρίς επανάληψη της χορήγησης κατά τη διάρκεια της ίδιας νύχτας.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η επίδραση της ζολπιδέμης μπορεί να διαρκέσει για τουλάχιστον 8 ώρες, καθώς και τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, η PRAC εισηγήθηκε επίσης τη συμπερίληψη προειδοποιήσεων περί αύξησης του κινδύνου μειωμένης ικανότητας οδήγησης σε

περίπτωση λήψης της ζολπιδέμης εντός χρονικού διαστήματος μικρότερου των 8 ωρών πριν από την εκτέλεση δραστηριοτήτων που απαιτούν πνευματική εγρήγορση, σε περίπτωση λήψης της ζολπιδέμης σε δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη ή/και σε περίπτωση συγχορήγησής της με άλλα φάρμακα καταστολής του ΚΝΣ ή/και με οινόπνευμα ή παράνομες ουσίες.

Σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, η PRAC εισηγήθηκε τη συμπερίληψη προειδοποιήσεων για τους οδηγούς οχημάτων και τους χειριστές μηχανών, στις οποίες θα αναφέρεται ότι, πέραν του πιθανού κινδύνου νωθρότητας, παρατεταμένου χρόνου αντίδρασης και μειωμένης ικανότητας οδήγησης κατά τις πρωινές ώρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας, υπάρχει επίσης το ενδεχόμενο ζάλης, υπνηλίας, θολής όρασης/διπλωπίας και μειωμένης εγρήγορσης. Οι πληροφορίες του προϊόντος τροποποιήθηκαν αναλόγως.

Τέλος, για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση των κινδύνων μειωμένης ικανότητας οδήγησης και υπνοβασίας, η PRAC εξέτασε το ενδεχόμενο μείωσης της συνιστώμενης δόσης για ενήλικες. Ωστόσο, στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων δοκιμών σε επίπεδο πληθυσμού, αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε μόνο για τη δόση των 10 mg ζολπιδέμης. Τα υποβληθέντα δεδομένα δεν κατέδειξαν συστηματική αποτελεσματικότητα ή σημαντική υποχώρηση του κινδύνου μειωμένης ικανότητας οδήγησης και υπνοβασίας με τη χαμηλότερη δόση, θεωρήθηκε δε ότι η μείωση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης θα είχε πιθανόν ως αποτέλεσμα τη χρήση μη αποτελεσματικών δόσεων, οι οποίες με τη σειρά τους θα οδηγούσαν στη χορήγηση πρόσθετων δόσεων κατά το μέσον της νύχτας με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου ατυχημάτων την επόμενη ημέρα.

Ως εκ τούτου, η PRAC συμφώνησε ότι η συνιστώμενη ημερήσια δόση ζολπιδέμης για ενήλικες δεν πρέπει να μειωθεί. Ωστόσο, η επιτροπή αναγνώρισε ότι σε ορισμένους ασθενείς η χαμηλότερη δόση των 5 mg μπορεί να είναι αποτελεσματική. Η επί του παρόντος συνιστώμενη ημερήσια δόση για ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι 5 mg. Η συγκεκριμένη σύσταση δοσολογίας παραμένει αμετάβλητη στις πληροφορίες του προϊόντος.

Γενικό συμπέρασμα

Βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ζολπιδέμης, και λαμβάνοντας υπόψη όλα τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης, η PRAC αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ζολπιδέμη.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο μειωμένης ικανότητας οδήγησης και υπνοβασίας μετά τη χορήγηση θεραπείας με ζολπιδέμη.
- Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα από τις μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές περιστατικών, τις κλινικές δοκιμές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και άλλες διαθέσιμες πληροφορίες καταδεικνύουν

ότι η χρήση προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης ικανότητας οδήγησης και υπνοβασίας.

- Η PRAC εξέτασε επίσης τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ζολπιδέμης ώστε να προσδιορίσει εάν οι τροποποιήσεις στη δοσολογία μπορούν να συμβάλουν στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων, παρόλα αυτά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα αυτά δεν τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της χαμηλότερης δόσης σε επίπεδο πληθυσμού.
- Η PRAC έκρινε ότι οι προαναφερθέντες κίνδυνοι μειωμένης ικανότητας οδήγησης και υπνοβασίας θα μπορούσαν να περιοριστούν με την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη, και συγκεκριμένα με την προσθήκη της διατύπωσης ότι η ζολπιδέμη πρέπει να λαμβάνεται άπαξ αμέσως πριν από την κατάκλιση σε δόση που δεν υπερβαίνει τη συνιστώμενη, χωρίς να χορηγείται εκ νέου κατά τη διάρκεια της ίδιας νύχτας. Για τον σκοπό αυτό είναι σκόπιμο επίσης να επισημανθούν οι κίνδυνοι σχετικά με τη μειωμένη ικανότητα οδήγησης και την υπνοβασία και να προστεθούν προειδοποιήσεις και προφυλάξεις με σκοπό τον περιορισμό του συγκεκριμένου κινδύνου όπως και του κινδύνου συγχωρήγησης με φάρμακα καταστολής του ΚΝΣ, με οινόπνευμα ή/και παράνομες ουσίες.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη και τα οποία παρατίθενται στο παράρτημα I παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος που αναφέρονται στο παράρτημα III.

Θέση της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC της 6ης Μαρτίου 2014 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh τοποθετήθηκε υπέρ της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζολπιδέμη. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα III.