

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

El CMDh, después de evaluar la recomendación del PRAC del 6 de marzo de 2014 relativa a los medicamentos que contienen zolpidem, está de acuerdo con la recomendación, tal como se manifiesta a continuación:

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

En febrero de 2013 el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) comentó los resultados de la búsqueda en EudraVigilance (EV) de casos de alteración de la capacidad de conducir, así como de accidentes de circulación, asociados a zolpidem, realizada por la autoridad competente de Italia (AIFA). A continuación, el PRAC solicitó al TAC del medicamento de referencia para zolpidem que presentara una revisión acumulativa de casos espontáneos, estudios clínicos y artículos científicos de "alteración de la capacidad de conducir", "accidentes de circulación" y "sonambulismo" asociados a zolpidem.

A tenor de los datos proporcionados en la revisión acumulativa realizada por el TAC, y teniendo en cuenta los recientes cambios en el etiquetado aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en los que se especifican nuevas recomendaciones posológicas para los medicamentos que contienen zolpidem, la AIFA consideró que era de interés para la UE remitir la cuestión al PRAC para que revisase la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen zolpidem. Por tanto, en julio de 2013, la AIFA solicitó al PRAC una recomendación en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse la autorización de comercialización de estos productos.

El PRAC revisó los datos de seguridad y eficacia en relación al riesgo de alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo tras el tratamiento con zolpidem.

El análisis de las notificaciones individuales sobre alteraciones de la capacidad de conducir y sonambulismo mostró que, con independencia de la edad y el sexo, la mayoría de los casos se produjeron con la dosis diaria de 10 mg para ambos efectos. Entre los factores de riesgo para la alteración de la capacidad de conducir y el sonambulismo se encuentran el uso concomitante de otros depresores del SNC, la privación de sueño y el consumo de alcohol y drogas. Se observaron discrepancias sobre las interacciones medicamentosas en la información sobre el producto de distintos medicamentos que contienen zolpidem, especialmente en la interacción entre zolpidem y depresores del SNC. Basándose en la evidencia encontrada en la literatura científica, se consideró necesario enmendar y armonizar la sección de "Interacciones con otros medicamentos" de la información sobre el producto.

Algunos estudios mostraron una asociación entre la toma de zolpidem en mitad de la noche y la alteración de la capacidad de conducir a la mañana siguiente. El PRAC consideró, por lo tanto, que en las recomendaciones posológicas es necesario indicar que zolpidem debe ingerirse en una sola toma, inmediatamente antes de acostarse y no debe volver a tomarse en la misma noche.

Teniendo en cuenta que el efecto de zolpidem puede durar al menos 8 horas y en vista de los factores de riesgo antes señalados, el PRAC recomendó también incluir advertencias que indicaran que el riesgo de alteración de la capacidad de conducir aumenta si zolpidem se toma menos de 8 horas antes de realizar actividades que requieran un estado de alerta, si se toma en dosis mayores de las recomendadas y/o si se administra con otros depresores del SNC, alcohol y/o drogas.

Con relación al efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas, el PRAC recomendó que se advirtiera a los conductores de vehículos y operarios de máquinas de que, además del posible riesgo de somnolencia, el aumento del tiempo de reacción y la alteración de la capacidad de conducir la mañana siguiente a la toma del tratamiento, existe la posibilidad de sufrir mareos, somnolencia, visión borrosa o doble y disminución del estado de alerta. La información sobre el producto se modificó en consecuencia.

Por último, y a fin de reducir aún más los riesgos de la alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo, el PRAC estudió una posible reducción de la dosis recomendada para pacientes adultos. Sin embargo, para la población general, los ensayos aleatorizados solo arrojaron pruebas fehacientes de eficacia para la dosis de 10 mg de zolpidem. Los datos facilitados no indican de forma coherente que una dosis menor sea eficaz o que reduzca significativamente el riesgo de alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo, por lo que se consideró que reducir la dosis diaria recomendada probablemente reduciría su eficacia, lo que induciría a tomar dosis adicionales a mitad de la noche y aumentaría el riesgo de accidentes al día siguiente.

Por lo tanto, el PRAC acordó que la dosis diaria recomendada de zolpidem no debía reducirse en adultos. Sin embargo, reconoció que, en algunos pacientes, una dosis de 5 mg podía ser eficaz. La dosis diaria actualmente recomendada para la población anciana y los pacientes con insuficiencia hepática es de 5 mg y esta recomendación no cambia en la información sobre el producto.

Conclusiones generales

A la luz de todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de zolpidem, y teniendo en cuenta todas las medidas de minimización del riesgo propuestas durante la evaluación, el PRAC llegó a la conclusión de que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen zolpidem continúa siendo favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que,

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE como resultado de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen zolpidem;
- El PRAC ha revisado todos los datos presentados por los TAC sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos que contienen zolpidem, por lo que se refiere al riesgo de alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo tras el tratamiento con zolpidem;
- El PRAC ha considerado que los datos procedentes de informes de casos espontáneos posteriores a la comercialización, ensayos clínicos, publicaciones científicas y otra información disponible demuestran que el uso de medicamentos que contienen zolpidem se asocia a un aumento del riesgo de alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo;
- El PRAC ha revisado también los datos disponibles sobre la eficacia de zolpidem, a fin de determinar si una modificación de la pauta posológica podría ayudar a minimizar los riesgos, pero acordó que dichos datos no ofrecen pruebas sólidas de que una dosis menor sea eficaz para la población general;
- El PRAC consideró que los mencionados riesgos de alteración de la capacidad de conducir y de sonambulismo pueden atenuarse cambiando la información sobre el producto de los medicamentos que contienen zolpidem, en especial insistiendo en que debe hacerse una sola toma inmediatamente antes de acostarse y sin exceder la dosis recomendada, evitando una nueva administración durante la misma noche, así como resaltando los riesgos relativos a la alteración de la capacidad de conducir y el sonambulismo, incluyendo advertencias y precauciones encaminadas a disminuir dichos riesgos y también los riesgos derivados de la coadministración con depresores del SNC, alcohol y/o drogas;

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen zolpidem señalados en el anexo I continúa siendo favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto que se indican en el Anexo III.

Posición del CMDh

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC del 6 de marzo de 2014 conforme al artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen zolpidem para los cuales se establecen las enmiendas a la información sobre el producto en el anexo III.