

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamiskomitee 6. märtsi 2014. aasta soovitusega zolpideemi sisaldavate ravimite kohta, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm selle soovitusega, mis on esitatud allpool.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Veebruaris 2013 arutas ravimiohutuse riskihindamiskomitee EudraVigilance'i andmebaasist tehtud otsingu tulemusi. Otsingu viis läbi Itaalia pädev asutus (Itaalia ravimiamet – AIFA) ning see keskendus zolpideemiga seotud autojuhtimisvõime nõrgenemise juhtudele ja liiklusõnnetustele. Pärast otsingu tulemustega tutvumist nõudis ravimiohutuse riskihindamiskomitee zolpideemi võrdlusravimi müügiloo hoidjalt ülevaate esitamist zolpideemiga seotud autojuhtimisvõime nõrgenemise, liiklusõnnetuste ja somnambulismi spontaansetest teadetest ning sellekohastest kliinilistest uuringutest ja kirjandusandmetest.

Tuginedes müügiloo hoidja esitatud ülevaatele ning USA toidu- ja ravimiameti (FDA) heakskiidetud hiljutistele etiketimuudatustele, milles antakse zolpideemi sisaldavate ravimite uued annusesoovitused, leidis Itaalia ravimiamet, et ELi huvides tuleks taotleda ravimiohutuse riskihindamiskomiteelt zolpideemi sisaldavate ravimite kasu ja riski suhte läbivaatamist. Seetõttu küsis Itaalia ravimiamet juulis 2013 ravimiohutuse riskihindamiskomiteelt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast soovitusi, kas nende ravimite müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi zolpideemiravi järgse autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riskiga seotud ohutus- ja efektiivsusandmed.

Autojuhtimisvõime ja somnambulismi üksikjuhtude aruannete analüüs näitas, et olenemata vanusest ja soost ilmnes mõlemas kategoorias enamikul juhtudel autojuhtimisvõime nõrgenemine 10 mg ööpäevase annuse kasutamisel. Autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riskitegurite seas olid ka muude kesknärvisüsteemi depressantide samaaegne kasutamine, unevaegus ja alkoholi või keelatud ravimite tarvitamine. Zolpideemi sisaldavate ravimite teabes leiti lahknevusi seoses ravimite koostoimega, eriti zolpideemi ja kesknärvisüsteemi depressantide koostoimega. Kirjandusandmete põhjal peeti vajalikuks täiendada ja kooskõlastada ravimiteabe jaotist „Koostoime muude ravimitega”.

Mõni uuring on näidanud seost zolpideemi öise manustamise ja autojuhtimisvõime nõrgenemise vahel ravijärgsel hommikul. Seetõttu pidas ravimiohutuse riskihindamiskomitee vajalikuks lisada annusesoovitusse juhised ka selle kohta, et zolpideemi tuleks võtta üks kord enne magamaminekut ning seda ei tohiks öösel uuesti võtta.

Võttes arvesse asjaolu, et zolpideemi mõju võib kesta vähemalt kaheksa tundi, ja ülalnimetatud riskitegureid, soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee lisada ka hoiatused, et autojuhtimisvõime nõrgenemise risk suureneb, kui zolpideemi võetakse vähem kui kaheksa tundi enne vaimset tähelepanu nõudvaid tegevusi, kui zolpideemi võetakse soovitatud annusest rohkem ja/või koos muude kesknärvisüsteemi depressantidega ja/või koos alkoholi või keelatud ravimitega.

Masinate juhtimisele ja käsitlemise võimele avalduva mõjuga seoses soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et sõidukijuhte ja masinaoperaatoreid tuleb hoiatada, et lisaks võimalikule tukkumise, pikema reageerimisaja ja autojuhtimisvõime nõrgenemise riskile ravijärgsel hommikul võib esineda ka uimasust, unisust, hāgusat/topeltnāgemist ja tähelepanu vähenemist.

Tooteteabesse lisatakse vastav täiendus.

Viimase punktina ning autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riskide edasist minimeerimist silmas pidades arutas ravimiohutuse riskihindamiskomitee ka täiskasvanutele soovitatud annuse võimalikku vähendamist. Populatsiooni tasemel näitasid randomiseeritud uuringud aga üksnes 10 mg zolpideemidoosi ilmset efektiivsust. Esitatud andmed ei näidanud järjepidevalt, et väiksem annus oleks tõhus või suudaks märkimisväärselt vähendada autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riski. Arvestada tuleb ka seda, et soovitatud ööpäevase annuse vähendamine tingiks tõenäoliselt ebaefektiivsete dooside kasutamise, mille tagajärjeks oleks öösel lisaannuse võtmine ja suurem õnnetuserisk järgmisel päeval.

Seetõttu nõustus ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et zolpideemi täiskasvanutele soovitatud ööpäevast annust ei tohiks vähendada. Komitee tunnistas siiski, et mõne patsiendi puhul võib väiksem annus (5 mg) olla tõhus. Praegune soovitatud ööpäevane annus eakatele ja maksakahjustusega patsientidele on 5 mg ning seda annusesoovitust tooteteabes ei muudeta.

Üldine järeldus

Zolpideemi olemasolevate ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ning hindamise ajal väljapakutud riskivähendusmeetmeid arvesse võttes jõudis ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldusele, et zolpideemi sisaldavate ravimite kasu ja riski suhe jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse vastavad muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles zolpideemi sisaldavate ravimite ohutusandmeid;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi müügiloa hoidjatelt saadud zolpideemi sisaldavate ravimite ohutus- ja efektiivsusandmed seoses zolpideemiravi järgse autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riskiga;
- komitee leidis, et turustamisjärgsetest spontaansetest teadetest, kliinilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusest ja muudest allikatest pärit olemasolevad andmed tõendavad, et zolpideemi sisaldavate ravimite kasutamine suurendab autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riski;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi ka olemasolevad zolpideemi efektiivsusandmed, et teha kindlaks, kas annusemuudatused aitaks riske vähendada, kuid leidis, et olemasolevad efektiivsusandmed ei paku kindlaid tõendeid selle kohta, et populatsiooni tasemel oleks madalam annus tõhus;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et ülalnimetatud autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismi riske saab vähendada, kui muuta zolpideemi sisaldavate ravimite ravimiteavet, täpsustades eelkõige, et zolpideemi tuleks võtta ühe annusena vahetult enne magamaminekut ning et soovitatud annust ei tohi ületada ega võtta ravimit samal ööl teist korda. Samuti tuleks rõhutada autojuhtimisvõime nõrgenemise ja somnambulismiga ning kesknärvisüsteemi depressantide ja alkoholi ja/või keelatud ravimite samaaegse manustamisega seotud riske ning lisada hoiatused ja ettevaatusabinõud, et neid riske vähendada.

Sel põhjusel järeldas riskihindamiskomitee, et zolpideemi sisaldavate ravimite (vt I lisa) kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused (III lisa).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt 6. märtsil 2014 esitatud soovitusel, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm seisukohale, et zolpideemi sisaldavate ravimite müügilube tuleb muuta. Ravimiteabe muudatused on esitatud III lisas.