

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on antanut 6. maaliskuuta 2014 päivätyn suosituksen, joka koskee tsolpideemia sisältäviä lääkevalmisteita. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) yhtyy jäljempänä olevan tekstin mukaiseen suositukseen.

Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) käsitteli helmikuussa 2013 EudraVigilance-tietokantaan tehdyn haun tulokset, jotka liittyivät tsolpideemin käytön yhteydessä esiintyneisiin heikentyneestä ajokykyä ja liikenneonnettomuuksia koskeviin tapauksiin. Tämän tietokantahaun teki Italian toimivaltainen viranomainen (AIFA). Tämän perusteella PRAC pyysi tsolpideemin vertailulääkkeen myyntiluvan haltijaa arvioimaan kumulatiivisesti ne spontaanit tapaukset, kliiniset tutkimukset ja julkaistun kirjallisuuden, joissa oli tietoja heikentyneestä ajokyvystä, liikenneonnettomuuksista ja unissakävelystä tsolpideemin käytön yhteydessä.

Myyntiluvan haltijan toimittaman kumulatiivisen katsauksen sisältämien tietojen perusteella ja kun otetaan huomioon Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA:n) hyväksymät valmistetietomuutokset, joissa määritetään uudet annostussuositukset tsolpideemia sisältäville lääkevalmisteille, AIFA katsoi, että on EU:n edun mukaista siirtää asia PRACille tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen arviointia varten. Heinäkuussa 2013 AIFA pyysi PRACia antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen suosituksen siitä, tulisiko näiden lääkevalmisteiden myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa tai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC arvioi turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot, jotka liittyvät tsolpideemihoidon jälkeiseen heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskiin.

Heikentyneestä ajokyvystä ja unissakävelystä tehtyjen yksittäisten tapausselostusten analyysi osoitti, että riippumatta iästä ja sukupuolesta valtaosa ajokyvyn heikentymistä koskevista tapauksista oli ilmoitettu 10 mg:n päivittäisen annoksen yhteydessä molempien tapahtumien osalta. Heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskitekijöitä olivat muiden keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö, univaje ja alkoholin tai laittomien huumeiden käyttö. Tsolpideemia sisältävien eri valmisteiden valmistetiedoissa havaittiin ristiriitaisuuksia lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevissa tiedoissa etenkin tsolpideemin ja keskushermostoon vaikuttavan masennuslääkkeen välisen yhteisvaikutuksen osalta. Kirjallisuudesta saadun näytön perusteella valmistetietojen kohdan "Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa" muuttamista ja yhtenäistämistä pidettiin tarpeellisena.

Jotkin tutkimukset osoittivat, että tsolpideemin keskellä yötä ottamisen ja seuraavana aamuna ilmenevän heikentyneen ajokyvyn välillä oli yhteys. Sen vuoksi PRAC katsoi, että annostussuosituksiin on lisättävä ohjeet siitä, että tsolpideemi on otettava kerta-annoksena nukkumaan mennessä, eikä sitä saa ottaa toista annosta saman yön aikana.

Kun otetaan huomioon edellä mainitut riskitekijät ja se, että tsolpideemin vaikutus voi kestää ainakin kahdeksan tuntia, PRAC suositteli myös, että valmistetietoihin lisätään varoituksia siitä, että ajokyvyn heikentymisen riski suurenee, jos tsolpideemia otetaan i) vähemmän kuin kahdeksan tuntia ennen tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien tekemistä tai ii) suositeltua annosta suurempi annos ja/tai iii) samaan aikaan muiden keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden ja/tai alkoholin tai laittomien huumeiden kanssa.

Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn kohdistuvien vaikutusten osalta PRAC suositteli, että ajoneuvojen kuljettajia ja koneiden käyttäjiä varoitetaan siitä, että lääkkeen ottamista seuraavana aamuna ilmenevän mahdollisen uneliaisuuden riskin ja pidentyneen reaktioajan sekä heikentyneen ajokyvyn lisäksi voi ilmetä myös huimausta, väsymystä, näön heikkenemistä tai kaksoiskuvia sekä tarkkaavaisuuden heikkenemistä. Valmistetietoja muutettiin tämän mukaisesti.

Heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskin vähentämiseksi PRAC pohti mahdollisuutta pienentää aikuisten suositeltua annosta. Väestötasolla satunnaistetut tutkimukset kuitenkin osoittivat, että näyttö tehosta on vakuuttava vain 10 mg:n annoksella tsolpideemia. Toimitetut tiedot eivät osoittaneet yhdenmukaisesti, että pienempi annos olisi tehokas tai että pienempi annos vähentäisi heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskiä merkittävästi. Siksi katsottiin, että suositellun päivittäisannoksen pienentäminen johtaisi todennäköisesti siihen, että potilaat käyttäisivät tehottomia annoksia, jolloin he ottaisivat ylimääräisiä annoksia keskellä yötä, mikä taas lisäisi onnettomuuksien riskiä seuraavana päivänä.

Näin ollen PRAC päätti, että aikuisille suositeltua päivittäistä tsolpideemiannosta ei tule pienentää. Komitea kuitenkin totesi, että joillakin potilailla pienempi viiden milligramman annos voi olla tehokas. Nykyinen suositeltu annos iäkkäille ja maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on viisi milligrammaa. Tämä annossuositus pysyy valmistetiedoissa ennallaan.

Johtopäätökset

Kun kaikki tsolpideemin turvallisuudesta ja tehosta saatavilla olevat tiedot oli arvioitu ja kun otetaan huomioon kaikki arvioinnin aikana ehdotetut riskinpienentämistoimet, PRAC päätti, että tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, kunhan valmistetietoihin tehdään nyt päätetyt muutokset.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti tsolpideemia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti lääkevalvontatietojen perusteella.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta tsolpideemihoitoon liittyvän heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskin osalta.
- PRAC katsoi, että myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä spontaaneista tapausselostuksista, kliinisistä tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta peräisin olevat sekä muut tiedot ovat osoittaneet, että tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riski.
- PRAC arvioi myös tsolpideemin tehosta saatavilla olevat tiedot voidakseen määrittää, olisiko annostuksen muutoksista apua riskien pienentämisessä. PRAC kuitenkin päätti, että saatavilla olevat tiedot tehosta eivät anna vankkaa näyttöä siitä, että pienempi annos olisi tehokas väestötasolla.
- PRAC katsoi, että edellä mainittuja riskejä – heikentyntä ajokykyä ja unissakävelyä – voidaan pienentää tekemällä muutoksia tsolipideemia sisältävien lääkkeiden valmistetietoihin etenkin mainitsemalla, että tsolpideemi on otettava kerta-annoksena välittömästi ennen nukkumaanmenoa ja että suositeltua annosta ei saa ylittää eikä lääkettä saa ottaa toista kertaa samana yönä. Heikentyneen ajokyvyn ja unissakävelyn riskejä on korostettava, kuten myös niiden

pienentämiseksi tarkoitettuja varoituksia ja varotoimia sekä keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden ja alkoholin ja/tai laittomien huumeiden samanaikaisen käytön riskejä.

PRAC päätti, että liitteessä I määritettyjen tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään liitteessä II esitetyt muutokset.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) kanta

CMDh muodosti kantansa tsolpideemia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamisesta arvioituaan PRACin 6. maaliskuuta 2014 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisesti. Näiden lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset on esitetty liitteessä III.