

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 6 mars 2014, concernant les médicaments contenant du zolpidem, approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

En février 2013, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a discuté des résultats de la recherche dans la base de données EudraVigilance (EV) de cas de diminution de l'aptitude à conduire ainsi que d'accidents de la route associés au zolpidem, effectuée par l'autorité compétente italienne (AIFA). Par suite, le PRAC a demandé au titulaire de l'AMM du médicament de référence du zolpidem de soumettre un examen de tous les rapports spontanés de cas, études cliniques et publications de la littérature relatifs à la «diminution de l'aptitude à conduire», aux «accidents de la route» et au «somnambulisme» associés au zolpidem.

Au vu des données fournies dans l'examen effectué par le titulaire de l'AMM, et compte tenu des récentes modifications de l'étiquetage approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) spécifiant de nouvelles recommandations de dosage pour les médicaments contenant du zolpidem, l'AIFA a considéré qu'il était dans l'intérêt de l'UE de saisir le PRAC de cette question afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du zolpidem. Par conséquent, en juillet 2013, l'AIFA a demandé au PRAC de formuler une recommandation au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché devait être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée.

Le PRAC a examiné les données d'efficacité et de sécurité relatives au risque de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme suite à un traitement par du zolpidem.

L'analyse des rapports individuels de cas de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme a montré que, quels que soient l'âge et le sexe, la plupart des cas de diminution de l'aptitude à conduire ont été signalés à une dose de 10 mg par jour pour les deux événements. Parmi les facteurs de risque de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme figurent l'administration concomitante d'autres médicaments déprimeurs du SNC, la privation de sommeil et la consommation d'alcool ou de drogues illicites. Des divergences concernant les interactions médicamenteuses ont été observées dans différentes informations sur le produit de médicaments contenant du zolpidem, notamment l'interaction entre le zolpidem et les médicaments déprimeurs du SNC. Compte tenu des éléments de preuves de la littérature, il est apparu nécessaire de modifier et d'harmoniser la rubrique «Interactions avec d'autres médicaments» des informations sur le produit.

Des études ont montré un lien entre une prise de zolpidem au milieu de la nuit et la diminution de l'aptitude à conduire le lendemain matin. Le PRAC a donc considéré que la recommandations de dosage doit comprendre des instructions stipulant que le zolpidem doit être administré en une seule prise immédiatement au coucher et ne doit pas être administré à nouveau la même nuit.

En considérant que l'effet du zolpidem peut durer au moins 8 heures et compte tenu des facteurs de risque susmentionnés, le PRAC a également recommandé d'inclure des mises en garde indiquant que le risque de diminution de l'aptitude à conduire est accru si le zolpidem est administré moins de 8 heures avant de pratiquer des activités qui nécessitent une vigilance mentale, si le zolpidem est administré à une dose supérieure à la dose recommandée et/ou co-administré avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC et/ou de l'alcool ou des drogues illicites.

En ce qui concerne les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, le PRAC a recommandé que les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines soient avertis qu'en

plus du risque éventuel d'engourdissement, des temps de réaction plus longs et une diminution de l'aptitude à conduire le matin suivant le traitement, il existe également une possibilité de vertiges, d'endormissement, de vision floue/double et de baisse de la vigilance. Les informations sur le produit ont été modifiées en conséquence.

Enfin et en vue de minimiser davantage les risques de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme, une diminution potentielle de la dose recommandée chez les adultes a été discutée par le PRAC. Cependant, au sein de la population, les essais randomisés n'ont montré des éléments de preuve convaincants de l'efficacité qu'à une dose de 10 mg de zolpidem. Les données fournies n'ont pas systématiquement montré qu'une dose plus faible serait efficace ou qu'une dose plus faible réduirait sensiblement le risque de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme. Il a été considéré que le fait de réduire la dose quotidienne recommandée entraînerait probablement l'utilisation de doses inefficaces, qui elles-mêmes induirait la prise de doses supplémentaires au milieu de la nuit et un risque accru d'accidents le lendemain.

Par conséquent, le PRAC a convenu que la dose quotidienne recommandée de zolpidem ne doit pas être réduite chez les adultes. Il a toutefois été reconnu que chez certains patients, une dose plus faible de 5 mg pourrait être efficace. La dose quotidienne actuellement recommandée chez les patients âgés et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est de 5 mg, et cette recommandation de dose est restée inchangée dans les informations sur le produit.

Conclusion générale

Sur la base de l'ensemble des données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du zolpidem, et compte tenu de toutes les mesures de minimisation des risques proposées au cours de l'évaluation, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du zolpidem demeure favorable, sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la base des données de pharmacovigilance pour les médicaments contenant du zolpidem ;
- le PRAC a examiné toutes les données disponibles fournies par les titulaires de l'AMM sur la sécurité et l'efficacité des médicaments contenant du zolpidem en ce qui concerne le risque de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme suite à un traitement par du zolpidem ;
- le PRAC a estimé que les données provenant de rapports spontanés de cas individuels établis après commercialisation, d'essais cliniques, de publications de la littérature et les autres informations disponibles ont montré que l'utilisation des produits contenant du zolpidem est associée à un risque accru de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme ;
- le PRAC a également examiné les données disponibles sur l'efficacité du zolpidem afin de déterminer si des modifications apportées à la posologie aideraient à minimiser les risques mais a convenu que les données d'efficacité disponibles n'apportent pas de preuves solides démontrant qu'une dose plus faible serait efficace au sein de la population ;
- le PRAC a estimé que les risques susmentionnés de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme pourraient être atténués en apportant des modifications aux informations sur le produit des médicaments contenant du zolpidem, en précisant notamment que le zolpidem doit

être administré en une seule prise immédiatement au coucher, sans dépasser la dose recommandée, et ne doit pas être administré à nouveau la même nuit, ainsi qu'en mettant en avant les risques de diminution de l'aptitude à conduire et de somnambulisme, les mises en garde et les précautions destinées à diminuer le risque et également les risques d'une co-administration avec des médicaments dépresseurs du SNC et de l'alcool et/ou des drogues illicites.

Le PRAC a par conséquent conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du zolpidem identifiés dans l'annexe I demeure favorable, sous réserve des modifications apportées aux informations définies à l'annexe III.

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 6 mars 2014 conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE a rendu un avis concernant la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du zolpidem pour lesquels les modifications apportées aux informations sur le produit figurent à l'annexe III.