

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a od 6. ožujka 2014. u vezi s lijekovima koji sadrže zolpidem, CMDh je suglasan s preporukom PRAC-a kako je navedeno niže u tekstu:

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

U veljači 2013. godine, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) raspravio je rezultate istraživanja sadržanog u EudraVigilance (EV) sustavu slučajeva smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima kao i prometnih nesreća povezanih sa zolpidemom, koje je provelo nadležno tijelo u Italiji (AIFA). Nakon toga, PRAC je zatražio od nositelja odobrenja za stavljanje referentnog lijeka u promet za zolpidem da dostavi kumulativni pregled spontanijh prijava, kliničkih ispitivanja i objavljene literature za „smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima”, „prometne nesreće” i „somnambulizam” povezane sa zolpidemom.

U svjetlu dostavljenih podataka u kumulativnom pregledu kojeg je obavio nositelj odobrenja i uzimajući u obzir posljednje odobrene izmjene etikete od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) koje navode nove preporuke za doziranje za lijekove koji sadrže zolpidem, AIFA je zaključila da je u interesu EU da se ovaj predmet uputi PRAC-u na pregled omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže zolpidem. Stoga u srpnju 2013. godine, AIFA je zatražila preporuku PRAC-a sukladno članku 13. Direktive 2001/83/EZ o tome treba li se odobrenja za stavljanje lijeka u promet za ove proizvode održati, izmijeniti, suspendirati ili povući.

PRAC je pregledao podatke o sigurnoj primjeni i djelotvornosti u vezi s rizikom od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizma nakon liječenja zolpidemom.

Analiza dostavljenih izvješća individualnih slučajeva smanjene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizma pokazala je da bez obzira na kategoriju dobi i spola, većina slučajeva smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom prijavljena je za dnevnu dozu od 10 mg za oba slučaja. U navedene faktore rizika za smanjenu sposobnost upravljanja vozilom i somnambulizam ubrajaju se istovremeni unos drugih depresora središnjeg živčanog sustava, nedovoljna količina sna i konzumacija alkohola ili nelegalnih droga. Uočene su razlike vezane uz informacije o interakcijama između dva lijeka u različitim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže zolpidem, posebice vezano uz interakciju zolpidema s depresorom središnjeg živčanog sustava. Na temelju dokaza iz literature, smatra se da je potrebno dopuniti i uskladiti poglavlja „interakcija s drugim lijekovima” u informacijama o lijeku.

Pojedina su ispitivanja pokazala da postoji veza između smanjene sposobnosti upravljanja vozilom naredno jutro i unosom zolpidema usred noći. Stoga je PRAC zaključio da preporuka o doziranju mora uključivati upute da se Zolpidem treba uzimati u jednom unosu neposredno prije odlaska na počinak te da se ne smije uzimati ponovno tijekom noći.

Uzimajući u obzir da djelovanje zolpidema može trajati najmanje 8 sati te u svjetlu prethodno navedenih faktora, PRAC je također preporučio da se uključe upozorenja koja indiciraju da se rizik od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom povećava ako se zolpidem unosi u dozama koje su veće od preporučenih, i/ili daje zajedno s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, i/ili alkoholom ili nelegalnim drogama.

Vezano uz djelovanje na sposobnost upravljanja vozilom i uporabom strojevima, PRAC je preporučio da se vozači i osobe koje upravljaju strojevima upozore da jutro nakon terapije uz mogući rizik od omamljenosti, produljenog vremena reakcije i oslabljene sposobnosti upravljanja vozilom, postoji mogućnost i vrtoglavice, pospanosti, zamućenog/dvostrukog vida i smanjenje pozornosti. Informacije o proizvodu su prema tome dopunjene.

Zaključno i sa ciljem daljnjeg smanjivanja rizika od oslabljene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizma, PRAC je razmotrio potencijalno snižavanje preporučene doze za odrasle osobe. No, na razini populacije, randomizirana ispitivanja su pokazala samo uvjerljivi dokaz o djelotvornosti doze od 10 mg zolpidema. Dostavljeni podaci nisu pružili uvjerljiv dokaz da bi manje doze bile djelotvorne ili da manje doze značajno smanjuju rizik od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom ili somnambulizma, a smatra se da bi smanjivanje dnevne preporučene doze vrlo vjerojatno rezultiralo primjenom nedjelotvorne doze, što bi zatim opet rezultiralo unosom dodatnih doza u sred noći i povećanim rizikom od nesreća narednog dana.

Stoga je PRAC suglasan da se preporučena dnevna doza zolpidema ne treba smanjiti za potrebe odraslih osoba. No, potvrdio je da manja doza od 5 mg može biti djelotvorna u pojedinim bolesnika. Trenutno preporučena dnevna doza u starijih osoba i u bolesnika s oštećenjem jetre iznosi 5 mg, te preporuka za ovu dozu ostaje nepromijenjena u informacijama o proizvodu.

Ukupan zaključak

Na temelju ukupnosti svih podataka dostupnih o sigurnoj primjeni i djelotvornosti zolpidema, te uzimajući u obzir mjere za smanjivanje rizika koje su predložene tijekom ocjene, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže zolpidem ostaje povoljan i predmetom je promjena u informacijama o proizvodu.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ koji rezultira iz farmakovigilancijskih podataka za lijekove koji sadrže zolpidem;
- je PRAC pregledao sve dostupne podatke koje su dostavili nositelji odobrenja o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže zolpidem u vezi s rizikom od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizma nakon liječenja zolpidemom;
- je PRAC zaključio da su podaci spontanijih prijava nakon stavljanja lijeka u promet, kliničkih ispitivanja, objavljene literature i druge dostupne informacije dokazali da je uporaba lijekova koji sadrže zolpidem povezana s povećanim rizikom od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizmom;
- je PRAC također pregledao podatke dostupne o djelotvornosti zolpidema kako bi utvrdio da li bi dopune o doziranju pomogle u smanjivanju rizika, no složio se da dostupni podaci o učinkovitosti ne pružaju čvrsti dokaz da bi manja doza bila učinkovitija na razini populacije;
- je PRAC zaključio da se prethodno spomenuti rizici oslabljene sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizam mogu smanjiti promjenama u informacijama o proizvodu za lijekove koji sadrže zolpidem, posebice u slučaju da se zolpidem mora uzimati u jednoj dozi neposredno prije odlaska na počinak te da se preporučena doza ne smije premašiti, bez da se drugi lijek daje tijekom iste noći, kao da se i naglašavaju rizici u vezi s oslabljenom sposobnosti upravljanja vozilom i somnambulizmom, upozorenja i mjere opreza usmjerene na smanjivanje ovog rizika kao i rizici od istovremene primjene depresora središnjeg živčanog sustava i alkohola, i/ ili nelegalnih droga;

Slijedom navedenog PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže zolpidem identificirane u Dodatku I ostaje povoljan i predmetom je izmjena u informacijama o proizvodu navedenima u Dodatku III.

Mišljenje CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od dana 6. ožujka 2014. donesenu u skladu s člankom 107.k stavkom 1 Direktive 2001/83/EZ, CMDh je donio mišljenje o izmjenama odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže zolpidem, a za koje su dopune za informacije o proizvodu navedene u Dodatku III.