II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

A CMDh megvizsgálta a PRAC alábbi, a zolpidem tartalmú gyógyszerekre vonatkozó, 2014. március 6-i ajánlását, és az alábbiak szerint egyetért az abban foglalt ajánlással:

A PRAC általi tudományos értékelésének átfogó összegzése

2013 februárjában a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megtárgyalta a zolpidemmel kapcsolatos csökkent járművezetési képesség, valamint közúti balesetek esetei után az EudraVigilance-ben (EV) az olasz illetékes hatóság (AIFA) által végzett keresés eredményeit. Ezt követően a PRAC felkérte a zolpidem referencia-gyógyszere forgalomba hozatali engedélyének jogosultját, hogy nyújtson be egy spontán esetekből, klinikai vizsgálatokból és a zolpidemmel társuló „csökkent járművezetési képesség", „közúti balesetek" és „alvajárás" publikált szakirodalmából álló, kumulatív áttekintést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által készített kumulatív áttekintésben benyújtott adatok fényében, valamint figyelembe véve az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság (*Food and Drug Administration*, FDA) által nemrég jóváhagyott címkeváltozásokat, amelyek új adagolási javaslatokat határoznak meg a zolpidem tartalmú gyógyszerek esetében, az AIFA úgy vélte, hogy az Európai Unió érdekében áll, hogy az ügyet a PRAC elé terjessze a zolpidem tartalmú gyógyszerek előny-kockázat értékelése céljából. Ezért 2013 júliusában az AIFA felkérte a PRAC-ot, hogy készítse el ajánlását a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, hogy e készítmények forgalomba hozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggesszék vagy visszavonják-e.

A PRAC áttekintette a zolpidem kezelést követő csökkent járművezetési képesség és alvajárás kockázatával kapcsolatos biztonságossági és hatékonysági adatokat.

A benyújtott, járművezetési képességről és alvajárásról szóló, egyedi esettanulmányok elemzése azt mutatta, hogy életkortól és nemtől függetlenül a csökkent járművezetési képesség legtöbb esetét 10 mg-os napi dózisnál jelentették mindkét esemény kapcsán. A csökkent járművezetési képesség és alvajárás kockázati tényezői közé tartozott az egyéb központi idegrendszeri (KIR) depresszánsok egyidejű szedése, az alvásmegvonás és az alkohol vagy illegális drogok fogyasztása. A zolpidem tartalmú készítmények különböző terméktájékoztatóiban eltéréseket figyeltek meg a gyógyszerkölcsönhatásokról szóló tájékoztatásban, főként a zolpidem és a KIR depresszánsok kölcsönhatása kapcsán. A szakirodalomból származó bizonyítékok alapján szükségesnek vélték, hogy módosítsák és harmonizálják a terméktájékoztató „Gyógyszerkölcsönhatások" pontját.

Néhány vizsgálat igazolta a következő reggelen a csökkent járművezetési teljesítmény és a zolpidemnek az éjszaka közepén történt bevétele közötti összefüggést. Ezért a PRAC úgy vélte, hogy az adagolási javaslatnak tartalmaznia kell azokat az utasításokat, miszerint a zolpidemet egyszeri adagban kell bevenni közvetlenül lefekvéskor, és ugyanazon az éjjelen nem szabad újabb adagot bevenni.

Figyelembe véve, hogy a zolpidem hatása legalább 8 órán keresztül fennállhat, valamint a fent említett kockázati tényezők fényében a PRAC javasolta arra vonatkozó figyelmeztetések felvételét is, amelyek szerint fokozódik a csökkent járművezetési képesség kockázata, ha a zolpidemet acmentális éberséget igénylő tevékenységek végzését megelőző kevesebb mint 8 órán belül veszik be, ha a zolpidemet az ajánlottnál nagyobb dózisban szedik és/vagy egyéb KIR depresszánsokkal és/vagy alkohollal vagy illegális drogokkal együtt alkalmazzák.

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatások tekintetében a PRAC azt javasolta, hogy figyelmeztessék a járművezetőket és gépkezelőket, hogy a

terápiát követő reggelen kialakuló álmosság, megnövekedett reakcióidő és csökkent járművezetési képesség lehetséges kockázatán felül felléphet szédülés, aluszékonyság, homályos/kettős látás és csökkent éberség is. A terméktájékoztatót ennek megfelelően módosították.

Végül a csökkent járművezetési képesség és alvajárás kockázatának további minimalizálása tekintetében a PRAC megtárgyalta a felnőttek részére javasolt dózis további lehetséges csökkentését. Ugyanakkor populációs szinten a randomizált vizsgálatok csupán a 10 mg-os dózisú zolpidem esetén mutattak meggyőző hatékonyságot. A benyújtott adatok nem igazolták következetesen, hogy az alacsonyabb dózis hatékony lenne, vagy hogy az alacsonyabb dózis szignifikánsan csökkentené a csökkent járművezetési képesség és az alvajárás kockázatát, és úgy vélték, hogy a javasolt napi dózis csökkentése valószínűleg hatástalan dózisok alkalmazásához vezetne, másrészt az éjszaka közepén további adagok bevételét, a következő napon pedig a balesetek fokozott kockázatát eredményezné.

A PRAC ezért egyetértett azzal, hogy a zolpidem felnőtteknél javasolt napi adagját ne csökkentsék. Ugyanakkor elismerték, hogy néhány betegnél az alacsonyabb, 5 mg-os adag hatékony lehet. Időseknél és májkárosodásban szenvedő betegeknél a jelenleg javasolt napi dózis 5 mg, és ez az adagolási javaslat változatlan marad a terméktájékoztatóban.

Átfogó következtetés

A zolpidem biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összessége alapján, valamint az értékelés során javasolt kockázatminimalizáló intézkedések vizsgálatát követően a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a zolpidem tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a zolpidem tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást;
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a zolpidem tartalmú gyógyszerek biztonságosságáról és hatékonyságáról benyújtott összes, rendelkezésre álló adatot a zolpidem kezelés után kialakuló csökkent járművezetési képesség és alvajárás kockázatának vonatkozásában;
- A PRAC úgy vélte, hogy a forgalomba hozatal utáni spontán esettanulmányokból, klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból származó adatok és más rendelkezésre álló információk igazolták, hogy a zolpidem tartalmú készítmények alkalmazása a csökkent járművezetési képesség és az alvajárás fokozott kockázatával jár;
- A PRAC áttekintette a zolpidem hatékonyságára vonatkozó, rendelkezésre álló adatokat is annak meghatározása érdekében, hogy az adagolás módosítása segítene-e a kockázat minimalizálásában, de egyetértett azzal, hogy a rendelkezésre álló hatékonysági adatok nem nyújtanak szilárd bizonyítékokat arra, hogy az alacsonyabb dózis hatékony lenne populációs szinten;
- A PRAC úgy vélte, hogy a csökkent járművezetési képesség és alvajárás fent említett kockázata csökkenthető a zolpidem tartalmú gyógyszerek terméktájékoztatójának módosításával, különösen annak belefoglalásával, hogy a zolpidemet egyszeri adagban, közvetlenül lefekvéskor kell bevenni, és nem szabad túllépni a javasolt dózist, ugyanazon éjjel nem szabad újabb adagot bevenni, továbbá a csökkent járművezetéssel és alvajárással kapcsolatos kockázatok hangsúlyozásával,

ezen kockázat, illetve KIR depresszánsokkal és alkohollal és/vagy illegális drogokkal történő együttes alkalmazása kockázatának csökkentését célzó figyelmeztetésekkel és óvintézkedésekkel;

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt, zolpidem tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató III. mellékletben szereplő módosításai mellett.

CMDh álláspont

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2014. március 6-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és kialakította álláspontját a zolpidem tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek módosításáról, amelyhez a terméktájékoztató módosításait a III. melléklet tartalmazza.