

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC, datata 6 marzo 2014, riguardante i medicinali contenenti zolpidem, condivide la raccomandazione come di seguito indicato:

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Nel febbraio 2013 il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha discusso i risultati della ricerca nella banca dati EudraVigilance (EV) di casi di compromissione della capacità di guida oltre che di incidenti stradali associati all'assunzione di zolpidem, effettuata dall'autorità competente italiana (AIFA). Al termine della discussione, il PRAC ha richiesto al titolare dell'AIC del medicinale di riferimento di zolpidem di presentare una revisione cumulativa di casi spontanei, studi clinici e letteratura pubblicata riguardanti "compromissione della capacità di guida", "incidenti stradali" e "sonnambulismo" in associazione all'assunzione di zolpidem.

Alla luce dei dati forniti nella revisione cumulativa effettuata dal titolare dell'AIC, e tenendo conto delle modifiche all'etichettatura approvate di recente dalla Food and Drug Administration (FDA), in cui sono specificate nuove raccomandazioni sul dosaggio per i medicinali a base di zolpidem, l'AIFA ha considerato che fosse nell'interesse dell'UE deferire la questione al PRAC affinché svolgesse un riesame del rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti zolpidem. Di conseguenza, nel luglio 2013 l'AIFA ha richiesto al PRAC di formulare una raccomandazione ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sull'opportunità o meno di mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questi prodotti.

Il PRAC ha riesaminato i dati relativi alla sicurezza e all'efficacia in relazione al rischio di compromissione della capacità di guida e sonnambulismo dopo una terapia a base di zolpidem.

Dall'esame delle segnalazioni di casi singoli presentate sulla compromissione della capacità di guida e sul sonnambulismo è emerso che, indipendentemente dall'età e dalla categoria di genere, la maggior parte dei casi di compromissione si riferivano alla dose di 10 mg al giorno per entrambi gli eventi. Tra i fattori di rischio per la compromissione della capacità di guida e il sonnambulismo rientravano l'assunzione concomitante di altri farmaci depressori dell'SNC, la privazione del sonno e il consumo di alcol e sostanze illecite. Sono state osservate discrepanze nelle informazioni relative alle interazioni farmaco-farmaco in diverse informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti zolpidem, in particolare sull'interazione di zolpidem con farmaci depressori dell'SNC. Sulla scorta degli elementi tratti dalla letteratura, si è ritenuto necessario modificare e armonizzare il paragrafo "Interazione con altri medicinali" delle informazioni sul prodotto.

Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione tra la compromissione della capacità di guida il mattino successivo e l'assunzione di zolpidem nel cuore della notte. Il PRAC ha pertanto considerato che la raccomandazione sul dosaggio debba contenere istruzioni sulle modalità di assunzione di Zolpidem, indicando la necessità di assumere un'unica dose subito prima di coricarsi, senza assumere un'ulteriore dose durante la stessa notte.

Tenendo conto del fatto che l'effetto di zolpidem può durare per almeno 8 ore, e in considerazione dei suddetti fattori di rischio, il PRAC ha altresì raccomandato di includere avvertenze relative al rischio di una maggiore compromissione della capacità di guida nel caso in cui zolpidem sia assunto entro meno di 8 ore dallo svolgimento di attività che richiedono prontezza mentale, oppure a una dose superiore a quella raccomandata e/o se somministrato in associazione ad altri depressori dell'SNC e/o all'assunzione di alcol o sostanze illecite.

Quanto agli effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari, il PRAC ha raccomandato che gli autisti di veicoli e gli operatori di macchinari siano messi a conoscenza del fatto che, oltre al possibile rischio di sonnolenza, prolungamento dei tempi di reazione e compromissione della

capacità di guida presente il mattino successivo all'assunzione, sussiste anche il rischio di capogiro, assopimento, visione doppia/offuscata e ridotta prontezza mentale. Le informazioni sul prodotto sono state modificate di conseguenza.

Infine, in vista dell'ulteriore riduzione dei rischi di compromissione della capacità di guida e sonnambulismo, il PRAC ha raccomandato un potenziale abbassamento della dose per gli adulti. Tuttavia, a livello di popolazione, gli studi randomizzati hanno mostrato prove convincenti dell'efficacia della sola dose da 10 mg di zolpidem. I dati forniti non hanno dimostrato in maniera coerente che una dose inferiore sarebbe efficace o che una dose inferiore ridurrebbe in maniera significativa il rischio di compromissione della capacità di guida e di sonnambulismo. Inoltre il PRAC era del parere che riducendo la dose giornaliera raccomandata si sarebbero probabilmente ottenute dosi inefficaci, che a loro volta avrebbero reso necessario l'uso di dosi aggiuntive assunte nel cuore della notte, con un conseguente accresciuto rischio di incidenti nel corso della giornata successiva.

Il PRAC pertanto ha deciso che la dose giornaliera raccomandata di zolpidem non deve essere ridotta negli adulti. Tuttavia ha riconosciuto che in alcuni pazienti una dose inferiore di 5 mg potrebbe essere efficace. La dose giornaliera attualmente raccomandata negli anziani e nei pazienti con compromissione epatica è di 5 mg. Questa raccomandazione rimane invariata nelle informazioni sul prodotto.

Conclusione generale

In base alla totalità dei dati disponibili relativi alla sicurezza e all'efficacia di zolpidem, e considerando tutte le misure di riduzione dei rischi proposte durante la valutazione, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di zolpidem rimane favorevole, purché siano apportate modifiche alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione PRAC

Premesso che

- il PRAC ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE alla luce dei dati di farmacovigilanza riguardanti i medicinali contenenti zolpidem;
- il PRAC ha rivisto tutti i dati disponibili forniti dai titolari delle AIC e relativi alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali a base di zolpidem per quanto concerne il rischio di compromissione della capacità di guida e di sonnambulismo dopo il trattamento con zolpidem;
- il PRAC ha considerato che i dati provenienti dalle segnalazioni spontanee di casi post-immissione, studi clinici, letteratura pubblicata e altre informazioni disponibili abbiano dimostrato che l'uso di medicinali a base di zolpidem sia associato a un accresciuto rischio di compromissione della capacità di guida e sonnambulismo;
- il PRAC ha inoltre riesaminato i dati disponibili sull'efficacia di zolpidem per stabilire se l'introduzione di modifiche della posologia potrebbe contribuire a ridurre i rischi, ma ha concordato che le informazioni disponibili relative all'efficacia non forniscono prove robuste dell'efficacia di una dose ridotta a livello di popolazione;
- il PRAC era del parere che i summenzionati rischi di compromissione della capacità di guida e sonnambulismo potessero essere mitigati introducendo modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti zolpidem, in particolare specificando che zolpidem deve essere assunto in un'unica dose subito prima di coricarsi, senza eccedere la dose raccomandata e senza assumere un'ulteriore dose durante la stessa notte, nonché ponendo in evidenza i rischi di compromissione della capacità di guida e di sonnambulismo, e introducendo avvertenze e

precauzioni finalizzate a ridurre tale rischio oltre che i rischi di assunzione concomitante di depressori dell'SNC e alcol e/o sostanze illecite.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti zolpidem identificati nell'allegato I rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte nell'allegato III.

Posizione del CMDh

Il CMDh, dopo aver considerato la raccomandazione del PRAC del 6 marzo 2014 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto un accordo sulla variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti zolpidem, per i quali figurano nell'allegato III le modifiche alle informazioni sul prodotto.