

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 6 maart 2014 met betrekking tot geneesmiddelen die zolpidem bevatten, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

In februari 2013 besprak het PRAC de resultaten van het onderzoek in EudraVigilance (EV) naar gevallen van verminderde rijvaardigheid en verkeersongevallen in verband met het gebruik van zolpidem, dat werd uitgevoerd door de Italiaanse bevoegde instantie (AIFA). Hierop verzocht het PRAC de houder van de handelsvergunning van het referentiemiddel voor zolpidem om een cumulatieve beoordeling van spontane gevallen van, klinische onderzoeken naar en gepubliceerde literatuur over 'verminderde rijvaardigheid', 'verkeersongevallen' en 'somnambulisme' in verband met het gebruik van zolpidem, te overleggen.

In het licht van de gegevens van de door de houder van de handelsvergunning uitgevoerde cumulatieve beoordeling en rekening houdend met de onlangs door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde wijzigingen in de etikettering met specificatie van nieuwe dosisaanbevelingen voor geneesmiddelen die zolpidem bevatten, was AIFA van oordeel dat het in het belang van de EU was om de zaak naar het PRAC te verwijzen voor een baten-risicobeoordeling van geneesmiddelen die zolpidem bevatten. In juli 2013 verzocht AIFA het PRAC derhalve een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG te geven over de vraag of een vergunning voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, opgeschort of ingetrokken.

Het PRAC beoordeelde de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens in verband met het risico op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme na behandeling met zolpidem.

De analyse van de ingediende individuele meldingen in verband met verminderde rijvaardigheid en somnambulisme wees erop dat, ongeacht leeftijdscategorie en geslacht, de meeste gevallen van verminderde rijvaardigheid werden gemeld bij een dosis van 10 mg per dag voor beide voorvallen. Risicofactoren voor verminderde rijvaardigheid en somnambulisme waren onder andere gelijktijdige toediening van andere CZS-dempende middelen, slaapttekort en consumptie van alcohol of verboden middelen. Tussen verschillende documenten met productinformatie over geneesmiddelen die zolpidem bevatten, werden discrepanties waargenomen wat betreft interacties tussen geneesmiddelen, met name de interactie van zolpidem met CZS-dempende middelen. Op basis van bewijs uit de literatuur werd het noodzakelijk geacht de rubriek 'Interacties met andere geneesmiddelen' van de productinformatie te wijzigen en harmoniseren.

Enkele onderzoeken wezen op een verband tussen verminderde rijvaardigheid de volgende ochtend en de nachtelijke inname van zolpidem. Het PRAC was derhalve van oordeel dat in de dosisaanbeveling dient te worden opgenomen dat Zolpidem meteen vóór het slapen eenmaal moet worden toegediend en gedurende diezelfde nacht niet opnieuw mag worden toegediend.

Aangezien het effect van zolpidem ten minste acht uur kan aanhouden en gezien de bovengenoemde risicofactoren, adviseerde het PRAC ook waarschuwingen op te nemen om aan te geven dat het risico op verminderde rijvaardigheid wordt verhoogd wanneer zolpidem minder dan acht uur vóór de uitvoering van taken waarbij geestelijke alertheid vereist is, toegediend wordt, wanneer zolpidem in een dosis hoger dan de aanbevolen dosis toegediend wordt en/of samen met andere CZS-dempende middelen en/of alcohol of verboden middelen toegediend wordt.

Met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen adviseerde het PRAC om voertuigbestuurders en bedieners van machines te waarschuwen dat er naast het mogelijke risico op slaperigheid, langere reactietijd en verminderde rijvaardigheid de ochtend na toediening van het middel, ook kans is op duizeligheid, slaperigheid, wazig/dubbel zien en verminderde alertheid. De productinformatie werd dienovereenkomstig gewijzigd.

Tot slot en met het oog op het verder tot een minimum beperken van de risico's op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme, besprak het PRAC een mogelijke verlaging van de aanbevolen dosis voor volwassenen. Op populatieniveau kwam uit de gerandomiseerde proeven echter alleen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van de dosis van 10 mg zolpidem naar voren. De verstrekte gegevens toonden niet consistent aan dat een lagere dosis werkzaam zou zijn of dat een lagere dosis het risico op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme significant zou verlagen en er werd geoordeeld dat het verlagen van de aanbevolen dagelijkse dosis waarschijnlijk zou leiden tot het gebruik van niet-werkzame doses, wat vervolgens zou leiden tot toediening van extra doses gedurende de nacht en tot een verhoogd risico op ongevallen de volgende dag.

Het PRAC stemde er derhalve mee in dat de aanbevolen dagelijkse dosis zolpidem voor volwassenen niet moet worden verlaagd. Er werd echter erkend dat bij sommige patiënten een lagere dosis van 5 mg werkzaam kan zijn. De thans aanbevolen dagelijkse dosis bij ouderen en patiënten met leverinsufficiëntie is 5 mg en deze dosisaanbeveling blijft ongewijzigd in de productinformatie.

Algehele conclusie

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van zolpidem, en rekening houdend met alle risicobeperkende maatregelen die tijdens de beoordeling waren voorgesteld, concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die zolpidem bevatten gunstig blijft, onder voorbehoud van wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor geneesmiddelen die zolpidem bevatten, in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle door de houders van de handelsvergunningen overgelegde beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die zolpidem bevatten heeft beoordeeld in verband met het risico op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme na behandeling met zolpidem;
- het PRAC van oordeel was dat de gegevens afkomstig van spontane meldingen na het in de handel brengen, klinische proeven, gepubliceerde literatuur en andere beschikbare informatie hebben aangetoond dat het gebruik van geneesmiddelen die zolpidem bevatten, geassocieerd wordt met een verhoogd risico op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme;
- het PRAC ook de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van zolpidem heeft beoordeeld om te bepalen of wijzigingen van de dosering de risico's tot een minimum zouden helpen beperken maar het ermee eens was dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens geen solide bewijs bieden dat een lagere dosis op populatieniveau werkzaam zou zijn;
- het PRAC van oordeel was dat bovengenoemde risico's op verminderde rijvaardigheid en somnambulisme kunnen worden verminderd door middel van wijzigingen in de productinformatie van

geneesmiddelen die zolpidem bevatten, met name door erop te wijzen dat zolpidem meteen vóór het slapen eenmaal moet worden toegediend, dat de aanbevolen dosis niet mag worden overschreden en dat het middel gedurende diezelfde nacht niet opnieuw mag worden toegediend, en door de risico's in verband met verminderde rijvaardigheid en somnambulisme te benadrukken en waarschuwingen en voorzorgen op te nemen die erop gericht zijn dit risico en ook de risico's van gelijktijdige toediening met CZS-dempende middelen en alcohol en/of verboden middelen, te verminderen;

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van de in bijlage I aangegeven geneesmiddelen die zolpidem bevatten gunstig blijft, onder voorbehoud van de wijzigingen in de productinformatie zoals aangegeven in bijlage III.

Standpunt van het CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 6 maart 2014 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die zolpidem bevatten waarvoor de wijzigingen in de productinformatie worden beschreven in bijlage III.