

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 6 marca 2014 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających zolpidem CMDh zgadza się z tym zaleceniem, co opisano poniżej:

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

W lutym 2013 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) omówił wyniki przeszukania zasobów systemu EudraVigilance (EV) pod kątem przypadków pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów, a także wypadków drogowych obserwowanych w trakcie leczenia zolpidemem przeprowadzonego przez włoską agencję ds. leków (AIFA). W związku z powyższym komitet PRAC poprosił podmiot odpowiedzialny dla leku referencyjnego dla zolpidemu o przedłożenie zbiorczej pracy przeglądowej obejmującej przypadki zgłoszone spontanicznie, badania kliniczne oraz opublikowane piśmiennictwo na temat „pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów” i „somnambulizmu” związanych z zolpidemem.

Uwzględniając dane przedstawione w zbiorczej pracy przeglądowej przygotowanej przez podmiot odpowiedzialny oraz niedawne zmiany w informacji o produkcie zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), w których przedstawiono nowe zalecenia dawkowania produktów leczniczych zawierających zolpidem, agencja AIFA uznała, że w interesie UE jest przedłożenie sprawy do PRAC w celu przeprowadzenia oceny stosunku korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających zolpidem. Dlatego w lipcu 2013 r. agencja AIFA zwróciła się do PRAC o przygotowanie zalecenia zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane.

Komitet PRAC ocenił dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności związane z ryzykiem pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu po leczeniu zolpidemem.

Analiza przedstawionych poszczególnych przypadków o pogorszeniu zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu wykazała, że niezależnie od kategorii wiekowej i płci najwięcej przypadków pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów zaobserwowano dla dawki 10 mg dla obu skutków ubocznych. Wśród czynników ryzyka pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu znajdowało się jednoczesne stosowanie leków wpływających hamująco na OUN, brak snu oraz spożywanie alkoholu i narkotyków. Zaobserwowano różnice na temat interakcji międzylekowych między różnymi informacjami dla produktów dla leków zawierających zolpidem, zwłaszcza w odniesieniu do interakcji zolpidemu z lekami wpływającymi hamująco na OUN. Na podstawie dowodów z piśmiennictwa uznano, że należy poprawić i ujednolicić punkt „Interakcje z innymi lekami” informacji o produkcie.

W niektórych badaniach wykazano związek między przyjęciem zolpidemu wieczorem a pogorszeniem zdolności prowadzenia pojazdów następnego dnia rano. Dlatego komitet PRAC uznał, że w zaleceniach dawkowania należy dodać informację, że zolpidem należy przyjmować w pojedynczej dawce tuż przed pójściem spać i nie należy przyjmować kolejnej dawki tej samej nocy.

Uwzględniając to, że działanie zolpidemu może trwać co najmniej 8 godzin oraz uwzględniając wyżej wspomniane czynniki ryzyka, komitet PRAC także zaleca, aby dodać ostrzeżenia informujące o podwyższonym ryzyku pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów w przypadku przyjęcia zolpidemu w czasie krótszym niż 8 godzin przed wykonaniem czynności wymagających czujności psychofizycznej, przyjęcia zolpidemu w dawce wyższej niż zalecana i/lub przyjęcia razem z lekami wpływającymi hamująco na OUN i/lub alkoholem lub narkotykami.

W odniesieniu do wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn komitet PRAC zalecił, aby kierowcy i operatorzy maszyn otrzymali informację, że dodatkowo do ewentualnego ryzyka senności, przedłużonego czasu reakcji i pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów rano po przyjęciu leku, istnieje także ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, senności, niewyraźnego/podwójnego widzenia i obniżonej czujności. Informację o produkcie zmieniono zgodnie z powyższym.

Ostatecznie i po uwzględnieniu dalszej możliwości minimalizacji ryzyka pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu komitet PRAC zajął się potencjalną możliwością obniżenia zalecanej dawki dla osób dorosłych. Niemniej jednak na poziomie populacji badania randomizowane wykazały mocne dowody skuteczności jedynie dla dawki 10 mg zolpidemu. Na podstawie dostarczonych danych nie można jednoznacznie wykazać, że niższa dawka byłaby skuteczna lub że niższa dawka istotnie zmniejszyłaby ryzyko pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu. Wobec tego uznano, że obniżenie zalecanej dawki dobowej prawdopodobnie wiązałoby się z podawaniem dawek niższych od skutecznych, co z kolei wiązałoby się z przyjmowaniem dodatkowych dawek w środku nocy i zwiększonym ryzykiem wystąpienia wypadków następnego dnia.

Dlatego komitet PRAC stwierdził, że nie należy obniżać zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych. Niemniej jednak uznano, że u niektórych pacjentów niższa dawka wynosząca 5 mg może być skuteczna. Aktualnie zalecana dawka dobową dla pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością wątroby wynosi 5 mg i to zalecenie dawki pozostaje bez zmian w informacji o produkcie.

Wnioski ogólne

W oparciu o całość danych dostępnych na temat bezpieczeństwa i skuteczności zolpidemu oraz uwzględniając wszystkie środki minimalizacji ryzyka zaproponowane w czasie oceny, komitet PRAC stwierdził, że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających zolpidem jest w dalszym ciągu korzystna pod warunkiem wprowadzenia zmian w informacji o produkcie.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w związku z danymi z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla produktów leczniczych zawierających zolpidem;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych zawierających zolpidem w odniesieniu do ryzyka pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu po leczeniu zolpidemem;
- PRAC stwierdził, że dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu, badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz innych dostępnych informacji wskazują, że stosowanie produktów leczniczych zawierających zolpidem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu;
- PRAC ocenił także dostępne dane dotyczące skuteczności zolpidemu, aby określić, czy wprowadzenie zmian do dawkowania pomogłoby zminimalizować zagrożenia, ale uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności nie przedstawiają wiarygodnych dowodów na to, że niższa dawka byłaby skuteczna na poziomie populacji;
- PRAC uznał, że wyżej wspomniane ryzyko pogorszenia zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmu można powstrzymać, wprowadzając zmiany do informacji o produkcie dla

produktów leczniczych zawierających zolpidem, zwłaszcza informujących, że zolpidem należy przyjmować w postaci pojedynczej dawki tuż przed pójściem spać i nie przekraczać dawki zalecanej, że nie należy przyjmować kolejnej dawki tej samej nocy, a także podkreślił zagrożenia związane z pogorszeniem zdolności prowadzenia pojazdów i somnambulizmem, środki ostrożności i ostrzeżenia mające na celu zmniejszenie tych zagrożeń, a także zagrożenia związane z jednoczesnym podawaniem z lekami hamującymi OUN i alkoholem i/lub narkotykami;

W związku z powyższym PRAC doszedł do wniosku, że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających zolpidem przedstawiona w Aneksie I pozostaje korzystna, pod warunkiem zmian w informacji o produkcie przedstawionych w Aneksie III.

Opinia CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 6 maja 2014 r. zgodnie z art. 107 lit. k) pkt. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających zolpidem, w przypadku których poprawki do informacji o produkcie przedstawiono w Aneksie III.