

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

O CMDh, depois de considerar a recomendação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) datada de 6 de março de 2014 relativa aos medicamentos contendo zolpidem, concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Em fevereiro de 2013, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) discutiu os resultados da pesquisa na base de dados EudraVigilance (EV) de casos de diminuição na capacidade de condução, bem como de acidentes rodoviários associados ao zolpidem, realizada pela autoridade competente italiana (AIFA). Subsequentemente, o PRAC solicitou que o titular da AIM do medicamento de referência do zolpidem fornecesse uma revisão cumulativa de casos espontâneos, estudos clínicos e literatura publicada relativos a «diminuição na capacidade de condução», «acidentes rodoviários» e «sonambulismo» associados ao zolpidem.

À luz dos dados fornecidos na revisão cumulativa realizada pelo titular da AIM, e tendo em conta as recentes alterações da rotulagem aprovadas pelo organismo responsável pelos medicamentos nos EUA, a FDA (*Food and Drug Administration*), que especificam novas recomendações posológicas relativas aos medicamentos contendo zolpidem, a AIFA considerou ser do interesse da UE remeter a questão para o PRAC, para uma revisão do perfil benefício-risco dos medicamentos contendo zolpidem. Por conseguinte, em julho de 2013, a AIFA solicitou que o PRAC fornecesse uma recomendação nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O PRAC reviu os dados de segurança e eficácia relativos ao risco de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo após o tratamento com zolpidem.

A análise das notificações submetidas de casos individuais relativos a capacidade de condução e sonambulismo demonstrou que, independentemente da faixa etária e do sexo, a maioria dos casos de diminuição na capacidade de condução foi notificada com uma dose diária de 10 mg por dia, em ambos os acontecimentos. Os fatores de risco para a diminuição da capacidade de condução e o sonambulismo incluíram a ingestão concomitante de outros depressores do SNC, privação do sono e consumo de álcool ou drogas ilícitas. Observaram-se discrepâncias relacionadas com as interações medicamentosas em diferentes informações dos medicamentos contendo zolpidem, nomeadamente no que se refere à interação do zolpidem com um depressor do SNC. Com base na evidência da literatura, considerou-se necessário alterar e harmonizar a secção «Interações medicamentosas» da informação do medicamento.

Alguns estudos demonstraram a existência de uma associação entre a diminuição do desempenho de condução na manhã seguinte e a ingestão de zolpidem a meio da noite. Por conseguinte, o PRAC considerou que a recomendação posológica deveria incluir instruções de que o Zolpidem só pode ser tomado uma única vez, imediatamente antes do deitar, não devendo ser readministrado durante a mesma noite.

Considerando que o efeito do zolpidem pode ter uma duração mínima de 8 horas e, tendo em conta os supramencionados fatores de risco, o PRAC recomendou ainda a inclusão de advertências indicando um aumento do risco de diminuição da capacidade de condução se o zolpidem for tomado menos de 8 horas antes da realização de atividades que exijam um estado de vigilância mental, se o zolpidem for tomado numa dose superior à recomendada e/ou administrado de forma concomitante com outros depressores do SNC e/ou álcool ou drogas ilícitas.

Relativamente aos efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, o PRAC recomendou que os condutores de veículos e os operadores de máquinas fossem advertidos de que, além do possível risco de sonolência, tempo de reação prolongado e diminuição na capacidade de condução na manhã a seguir à administração da terapêutica, existe também a possibilidade de ocorrência de tonturas, sonolência, visão desfocada/dupla e capacidade de vigilância reduzida. A informação do medicamento foi alterada em conformidade.

Por último, e tendo em conta a necessidade de minimização adicional dos riscos de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo, o PRAC abordou uma potencial redução da dose recomendada para adultos. Contudo, a nível da população, os ensaios aleatorizados demonstraram evidências convincentes de eficácia apenas da dose de 10 mg de zolpidem. Os dados fornecidos não demonstraram de forma consistente que uma dose inferior seria eficaz ou que uma dose inferior reduziria significativamente o risco de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo, tendo sido considerado que a redução da dose diária recomendada resultaria, provavelmente, na utilização de doses ineficazes o que, por sua vez, resultaria na toma de doses adicionais a meio da noite e a um aumento do risco de acidentes no dia seguinte.

Por conseguinte, o PRAC concordou que a dose diária recomendada de zolpidem não deveria ser reduzida nos adultos. Contudo, reconheceu que, em alguns doentes, uma dose mais baixa de 5 mg poderá ser eficaz. A dose diária atualmente recomendada nos idosos e nos doentes com insuficiência hepática corresponde a 5 mg, e esta recomendação da dose permanece inalterada na informação do medicamento.

Conclusão geral

Com base na totalidade dos dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia do zolpidem, e considerando todas as medidas de minimização dos riscos propostas durante a avaliação, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo zolpidem permanece favorável, sujeito a alterações na informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos contendo zolpidem,
- o PRAC reviu todos os dados disponíveis fornecidos pelos titulares das AIM relativos à segurança e eficácia dos medicamentos contendo zolpidem no que se refere ao risco de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo após o tratamento com o zolpidem,
- o PRAC concluiu que os dados das notificações de casos espontâneos pós-comercialização no mercado, ensaios clínicos, literatura publicada e outras informações disponíveis demonstraram que a utilização dos medicamentos contendo zolpidem está associada a um risco acrescido de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo,
- o PRAC também reviu os dados disponíveis relativos à eficácia do zolpidem para determinar se as alterações na posologia ajudariam a minimizar os riscos, mas concordou que os dados de eficácia disponíveis não fornecem evidências sólidas da eficácia de uma dose inferior a nível da população,
- o PRAC considerou que os supramencionados riscos de diminuição da capacidade de condução e sonambulismo poderão ser mitigados por alterações nas informações dos medicamentos contendo zolpidem, mais especificamente com indicação de que o zolpidem só deve ser tomado

uma única vez, imediatamente antes do deitar, e de não exceder a dose recomendada, não devendo ser readministrado durante a mesma noite, e realçando ainda os riscos relativos à diminuição da capacidade de condução e sonambulismo, advertências e precauções destinadas a reduzir esses risco e também os riscos de administração concomitante com depressores do SNC e álcool e/ou drogas ilícitas,

o PRAC, por conseguinte, concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo zolpidem identificado no Anexo I permanece favorável, sujeito às alterações da informação do medicamento estabelecidas no Anexo III.

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC de 6 de março de 2014, e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo zolpidem, relativamente aos quais as alterações à informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III.