

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

După analiza recomandării PRAC din data de 6 martie 2014 cu privire la medicamentele care conțin zolpidem, CMDh a fost de acord cu această recomandare, astfel cum este redată mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

În februarie 2013, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a discutat rezultatele căutării în baza de date EudraVigilance (EV) a tuturor cazurilor de afectare a capacității de a conduce vehicule, precum și a accidentelor rutiere asociate cu zolpidem, realizată de autoritatea competentă italiană (AIFA). În urma acestei discuții, PRAC a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață a medicamentului de referință pentru zolpidem să prezinte o evaluare cumulativă a cazurilor spontane, a studiilor clinice și a literaturii de specialitate publicate privind „afectarea capacității de a conduce vehicule”, „accidentele rutiere” și „somnambulismul” asociate cu zolpidem.

Având în vedere datele furnizate în evaluarea cumulativă realizată de deținătorul autorizației de punere pe piață și ținând cont de modificările recente ale etichetei aprobate ale Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) care stabilesc noi recomandări privind dozele pentru medicamentele care conțin zolpidem, AIFA a considerat că este în interesul UE să sesizeze în acest sens PRAC pentru o evaluare a raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin zolpidem. Prin urmare, în iulie 2013, AIFA a solicitat PRAC să emită o recomandare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

PRAC a evaluat datele privind siguranța și eficacitatea în legătură cu riscul de afectare a capacității de a conduce vehicule și de somnambulism ca urmare a tratamentului cu zolpidem.

Analiza raportărilor de cazuri individuale prezentate cu privire la capacitatea de a conduce vehicule și somnambulism au demonstrat că, indiferent de categoria de vârstă sau sex, pentru ambele evenimente, majoritatea cazurilor de afectare a capacității de a conduce vehicule au fost raportate la o doză zilnică de 10 mg. Printre factorii de risc pentru afectarea capacității de a conduce vehicule și somnambulism s-au numărat administrarea concomitentă a altor medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, privarea de somn și consumul de alcool sau de droguri ilegale. Au fost observate inexactități cu privire la informațiile interacțiunilor medicamentoase în diferite informații referitoare la produs ale medicamentelor care conțin zolpidem, în special privind interacțiunea zolpidemului cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC. Pe baza dovezilor din literatura de specialitate, s-a considerat necesară modificarea și armonizarea punctului „Interacțiuni cu alte medicamente” din Informațiile referitoare la produs.

Unele studii au indicat o asociere între afectarea capacității de a conduce vehicule în dimineața următoare administrării și administrarea zolpidemului noaptea târziu. Prin urmare, PRAC a considerat că recomandarea privind dozele trebuie să includă instrucțiuni privind faptul că zolpidem trebuie luat într-o priză unică înainte de culcare și nu trebuie readministrat în cursul aceleiași nopți.

Având în vedere că efectul zolpidemului poate dura cel puțin 8 ore și ținând cont de factorii de risc menționați anterior, PRAC a recomandat, de asemenea, să fie incluse avertismente care să indice că riscul de afectare a capacității de a conduce vehicule este crescut dacă zolpidem este luat cu mai puțin de 8 ore înainte de efectuarea activităților care necesită stare de vigilență, dacă zolpidem este luat într-o doză mai mare decât cea recomandată și/sau este administrat concomitent cu alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC și/sau cu alcool sau droguri ilegale.

Referitor la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, PRAC a recomandat ca, pe lângă riscul posibil de moleșeală, întârziere a timpului de reacție și afectare a

capacității de a conduce vehicule în dimineața următoare tratamentului, conducătorii vehiculelor și operatorii utilajelor să fie avertizați că există, de asemenea, posibilitatea de apariție a amețelii, somnolenței, vederii încețoșate/duble și a stării de vigilență redusă. Informațiile referitoare la produs au fost modificate în mod corespunzător.

În final și în vederea reducerii suplimentare a riscurilor de afectare a capacității de a conduce vehicule și de somnambulism, PRAC a luat în discuție o potențială scădere a dozei recomandate pentru adulți. Totuși, la nivelul populației, studiile randomizate au prezentat dovezi convingătoare numai în ceea ce privește eficacitatea dozei de 10 mg de zolpidem. Datele furnizate nu au demonstrat în mod constant că o doză mai scăzută ar fi eficace sau că o doză mai scăzută ar reduce semnificativ riscul de afectare a capacității de a conduce vehicule și de somnambulism și s-a considerat că este posibil ca reducerea dozei zilnice recomandate să aibă ca rezultat utilizarea unor doze ineficace, determinând în schimb administrarea unor doze suplimentare târziu în noapte și o creștere a riscului de accidente în ziua următoare.

Prin urmare, PRAC a fost de acord că doza zilnică recomandată de zolpidem nu trebuie redusă la adulți. Totuși, s-a recunoscut faptul că, la unii pacienți, este posibil ca o doză mai mică, de 5 mg, să fie eficace. Doza zilnică recomandată în prezent la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică este de 5 mg, iar această recomandare privind doza nu se modifică în informațiile referitoare la produs.

Concluzie generală

Pe baza tuturor datelor puse la dispoziție referitoare la siguranța și eficacitatea zolpidemului și având în vedere toate măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse în cursul evaluării, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin zolpidem rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele legate de farmacovigilență, pentru medicamentele care conțin zolpidem;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile privind siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin zolpidem, furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, cu privire la riscul de afectare a capacității de conducere a vehiculelor și de somnambulism în urma tratamentului cu zolpidem;
- PRAC a considerat că datele din raportările de cazuri spontane ulterioare punerii pe piață, studiile clinice, literatura de specialitate publicată și alte informații disponibile au demonstrat că utilizarea medicamentelor care conțin zolpidem este asociată cu un risc crescut de afectare a capacității de a conduce vehicule și de somnambulism;
- PRAC a evaluat și datele disponibile privind eficacitatea zolpidemului pentru a determina dacă modificările dozelor ar ajuta la reducerea la minimum a riscurilor, însă a fost de acord că datele disponibile privind eficacitatea nu oferă dovezi solide că, la nivelul populației, o doză mai scăzută ar fi eficace;
- PRAC a considerat că riscurile menționate anterior, de afectare a capacității de a conduce vehicule și de somnambulism, ar putea fi reduse prin modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin zolpidem, în special faptul că zolpidem trebuie luat într-o priză unică înainte de culcare și că nu trebuie depășită doza recomandată, fără a fi readministrat în cursul aceleiași nopți, precum și prin evidențierea riscurilor de afectare a

capacității de a conduce vehicule și de somnambulism, prin atenționări și precauții având ca scop reducerea acestor riscuri și, de asemenea, a riscurilor administrării concomitente cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC și alcool și/sau droguri ilegale;

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin zolpidem, identificate în Anexa I, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs stabilite în Anexa III.

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 6 martie 2014, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin zolpidem pentru care modificările informațiilor referitoare la produs sunt stabilite în Anexa III.