

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Koordinčná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 6. marca 2014 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi zolpidem schvaľuje ďalej uvedené odporúčanie:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Vo februári 2013 Výbor pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) diskutoval o výsledkoch prieskumu v rámci systému EudraVigilance (EV) zahŕňajúcich prípady narušenia schopnosti viesť vozidlá, ako aj dopravné nehody súvisiace so zolpidemom, ktorý uskutočnil príslušný orgán v Taliansku (AIFA). Výbor PRAC potom požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre referenčný liek pre zolpidem, aby predložil kumulatívny prehľad spontánnych prípadov, klinických štúdií a publikovanej literatúry o „narušení schopnosti viesť vozidlá“, „dopravných nehodách“ a „somnambulizme“ v súvislosti so zolpidemom.

Vzhľadom na údaje predložené v kumulatívnom prehľade, ktorý uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh a vzhľadom na nedávne zmeny v označení uvádzajúcom nové odporúčania týkajúce sa dávkovania pre lieky obsahujúce zolpidem, ktoré schválil Úrad pre kontrolu potravín a liekov (FDA), orgán AIFA usúdil, že v záujme EÚ je postúpiť túto záležitosť výboru PRAC na preskúmanie pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich zolpidem. Orgán AIFA preto v júli 2013 požiadal výbor PRAC, aby poskytol odporúčanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre tieto lieky zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Výbor PRAC preskúmal údaje o bezpečnosti a účinnosti týkajúce sa rizika narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu po liečbe zolpidemom.

Analýza predložených jednotlivých prípadových hlásení o narušení schopnosti viesť vozidlá a somnambulizme preukázala, že väčšina prípadov narušenia schopnosti viesť vozidlá bola hlásená pri použití dennej dávky 10 mg pre obidve udalosti bez ohľadu na vekovú kategóriu a pohlavie. K rizikovým faktorom narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu patrilo súbežné užívanie ďalších sedatív pôsobiacich na CNS, nedostatok spánku a konzumácia alkoholu alebo nelegálnych drog. V rôznych informáciách o výrobku pre lieky obsahujúce zolpidem sa zistili nehody ohľadom liekových interakcií, najmä interakcie zolpidemu so sedatívami pôsobiacimi na CNS. Na základe dôkazov z literatúry sa považovalo za potrebné zmeniť a harmonizovať časť Liekové a iné interakcie v informáciách o výrobku.

Niektoré štúdie preukázali súvislosť medzi narušenou schopnosťou viesť vozidlá na nasledujúce ráno a príjmom zolpidemu v noci. Výbor PRAC preto usúdil, že odporúčanie týkajúce sa dávkovania má zahŕňať pokyn, že zolpidem sa má užívať iba raz, tesne pred spaním, a nemá sa podávať opakovane v tú istú noc.

Vzhľadom na to, že účinok zolpidemu môže trvať najmenej 8 hodín a vzhľadom na uvedené rizikové faktory výbor PRAC tiež odporučil uviesť upozornenia naznačujúce, že riziko narušenia schopnosti viesť vozidlá je zvýšené, ak sa zolpidem podáva menej ako 8 hodín pred vykonávaním činností, ktoré vyžadujú duševnú bdelosť, ak sa zolpidem podáva vo vyššej dávke ako je odporúčaná dávka a/alebo ak sa podáva súbežne s ďalšími sedatívami pôsobiacimi na CNS a/alebo s alkoholom či nelegálnymi drogami.

Pokiaľ ide o účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, výbor PRAC odporučil, aby vodiči vozidiel a pracovníci obsluhujúci stroje boli upozornení, že okrem možného rizika ospalosti, predĺženého reakčného času a narušenia schopnosti viesť vozidlá ráno po liečbe sú tiež možné závraty, ospalosť, rozmazané/dvojité videnie a znížená bdelosť. Informácie o výrobku boli v súlade s tým zmenené a doplnené.

Pokiaľ ide o minimalizovanie rizika narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu, výbor PRAC diskutoval o možnom znížení odporúčanej dávky pre dospelých. Randomizované skúšania na úrovni populácií však poskytli presvedčivý dôkaz o účinnosti zolpidemu iba v dávke 10 mg. Predložené údaje zhodne nepreukázali, že nižšia dávka bude účinná alebo že nižšia dávka výrazne zníži riziko narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu, pričom sa usúdilo, že zníženie dennej odporúčanej dávky pravdepodobne povedie k používaniu neúčinných dávok, výsledkom čoho bude užívanie ďalších dávok v noci a zvýšené riziko nehôd na nasledujúci deň.

Výbor PRAC preto súhlasil s tým, že odporúčaná denná dávka zolpidemu pre dospelých sa nemá znižovať. Uznalo sa však, že u niektorých pacientov by mohla byť účinná nižšia dávka 5 mg. Denná dávka, ktorá sa odporúča v súčasnosti u starších osôb a pacientov s poruchou funkcie pečene, je 5 mg a toto odporúčanie ohľadom dávky ostáva nezmenené v informáciách o výrobku.

Celkový záver

Na základe celkových dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti zolpidemu a vzhľadom na všetky opatrenia na minimalizovanie rizík navrhnuté počas posudzovania výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce zolpidem je naďalej priaznivý a podlieha zmenám v informáciách o výrobku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce zolpidem,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich zolpidem, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh s ohľadom na riziko narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu po liečbe zolpidemom,
- výbor PRAC usúdil, že údaje zo spontánnych prípadových hlásení po uvedení na trh, z klinických skúšaní, publikovanej literatúry a ďalšie dostupné informácie preukázali, že používanie liekov obsahujúcich zolpidem je spojené so zvýšeným rizikom narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu,
- výbor PRAC preskúmal tiež dostupné údaje o účinnosti zolpidemu na stanovenie, či zmeny v dávkovaní pomôžu minimalizovať riziká, ale súhlasil s tým, že dostupné údaje o účinnosti neposkytujú robustný dôkaz, že nižšia dávka bude účinná na úrovni populácií,
- výbor PRAC usúdil, že uvedené riziko narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu by mohlo byť znížené zmenami v informáciách o výrobku pre lieky obsahujúce zolpidem, najmä že zolpidem sa má užívať iba raz, tesne pred spaním, nemá sa prekračovať odporúčaná dávka, liek sa nemá podávať opakovane v tú istú noc, pričom treba zdôrazniť riziko ohľadom narušenia schopnosti viesť vozidlá a somnambulizmu, upozornenia a opatrenia na používanie zamerané na zníženie tohto rizika, ako aj riziko súbežného podávania spolu so sedatívami pôsobiace na CNS a alkoholom a/alebo nelegálnymi drogami,

výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce zolpidem uvedené v prílohe I je naďalej priaznivý, pokiaľ sa v informáciách o výrobku uskutočnia zmeny uvedené v prílohe III.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 6. marca 2014 podľa článku 107k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES dospela k stanovisku v súvislosti so zmenou v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce zolpidem, pričom príslušné zmeny v informáciách o výrobku sú uvedené v prílohe III.