

Priloga II

Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki

Usklajevalna skupina za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek, CMDh, se je po proučitvi priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo zolpidem, 6. marca 2014 izdal odbor PRAC, strinjala s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Februarja 2013 je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) razpravljal o rezultatih iskanja primerov poslabšane sposobnosti vožnje in prometnih nesreč, povezanih z zolpidemom, v zbirki EudraVigilance (EV), ki ga je izvedel italijanski pristojni organ (AIFA). Zatem je odbor PRAC od imetnika dovoljenja za promet z referenčnim zdravilom za zolpidem zahteval, naj predloži kumulativni pregled spontanov primerov, kliničnih študij in objavljene literature za „poslabšano sposobnost vožnje“, „prometne nesreče“ in „somnambulizem“, ki so povezani z zolpidemom.

Na podlagi podatkov iz kumulativnega pregleda, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet, in nedavnih sprememb informacij o zdravilu glede novih priporočil za odmerjanje zdravil, ki vsebujejo zolpidem, ki jih je priporočila Uprava za hrano in zdravila (FDA), je italijanska agencija AIFA menila, da v interesu EU zadevo napoti na odbor PRAC, ki bo opravil presojo razmerja med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zolpidem. Julija 2013 je zato agencija AIFA zaprosila odbor PRAC za priporočilo v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ali naj se dovoljenje za promet s temi zdravili ohrani, spremeni, začasno umakne ali ukine.

Odbor PRAC je pregledal podatke o varnosti in učinkovitosti, povezane s tveganjem poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma po zdravljenju z zolpidemom.

Analiza predloženih poročil o posameznih primerih poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma je pokazala, da so o največ primerih poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma poročali pri dnevnem odmerku 10 mg ne glede na starost in spol. Med dejavniki tveganja poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma so bili sočasno jemanje drugih zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, pomanjkanje spanja in uživanje alkohola ali prepovedanih drog. V različnih informacijah o zdravilih, ki vsebujejo zolpidem, so opazili odstopanja pri informacijah o medsebojnem delovanju zdravil, predvsem pri medsebojnem delovanju zolpidema in zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja. Na podlagi dokazov iz literature so menili, da je v informacijah o zdravilu treba spremeniti in uskladiti poglavje „Medsebojno delovanje z drugimi zdravili“.

Nekatere študije so pokazale povezavo med poslabšano sposobnostjo vožnje naslednje jutro in zaužitjem zolpidema sredi noči. Odbor PRAC je zato menil, da morajo priporočila za odmerjanje vključevati navodila, da se sme enkratni odmerek zolpidema zaužiti tik pred spanjem in se ne sme ponovno vzeti v isti noči.

Ker lahko učinek zolpidema traja vsaj 8 ur in zaradi zgoraj navedenih dejavnikov tveganja, je odbor PRAC prav tako priporočil vključitev opozoril, ki navajajo, da je tveganje poslabšane sposobnosti vožnje povečano, če se zolpidem zaužije manj kot 8 ur pred opravljanjem dejavnosti, ki zahtevajo umsko pozornost, če se vzame večji odmerek zolpidema od priporočenega in/ali če se vzame sočasno z drugimi zdravili, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, in/ali alkoholom ali prepovedanimi drogami.

Glede učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev je odbor PRAC priporočil opozorilo za voznike in upravljalce strojev, da poleg morebitnega tveganja dremavosti, podaljšanega reakcijskega časa in poslabšane sposobnosti vožnje jutro po zdravljenju prav tako obstaja nevarnost omotice,

zaspanosti, zamegljenega/dvojnega vida in zmanjšane pozornosti. Informacije o zdravilu so bile zato ustrezno spremenjene.

Na koncu je odbor PRAC zaradi dodatnega zmanjšanja tveganja poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma razpravljal še o morebitnem zmanjšanju priporočenega odmerka za odrasle. Vendar so randomizirana preskušanja na ravni populacije pokazala prepričljive dokaze le o učinkovitosti 10-miligramskega odmerka zolpidema. Predloženi podatki niso dosledno pokazali, da bi lahko bil učinkovit tudi manjši odmerek ali da bi lahko manjši odmerek pomembno zmanjšal tveganje poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma. Menili so, da bi zmanjšanje dnevnega odmerka verjetno povzročilo neučinkovito odmerjanje in posledično jemanje dodatnih odmerkov sredi noči ter povečano tveganje prometnih nesreč naslednji dan.

Odbor PRAC se je zato strinjal, da se priporočeni dnevni odmerek zolpidema pri odraslih ne bi smel zmanjšati. Vendar so potrdili, da bi bil lahko pri nekaterih bolnikih učinkovit tudi manjši 5-miligramski odmerek. Trenutno priporočeni dnevni odmerek pri starejših bolnikih ter bolnikih z jetrno okvaro je 5 mg in ostaja nespremenjen v informacijah o zdravilu.

Splošni zaključek

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti zolpidema in ob upoštevanju vseh ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki so bili predlagani med postopkom ocenjevanja, je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zolpidem, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo zolpidem;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo zolpidem, glede tveganja poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma po zdravljenju z zolpidemom;
- odbor PRAC je menil, da so podatki iz poročil o spontanih primerih iz obdobja trženja, kliničnih preskušanj, objavljene literature in drugi razpoložljivi podatki pokazali, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo zolpidem, povezana s povečanim tveganjem poslabšane sposobnosti vožnje ter somnambulizma;
- odbor PRAC je prav tako pregledal razpoložljive podatke o učinkovitosti zolpidema, da bi ugotovil, ali bi lahko spremembe odmerjanja pomagale zmanjšati ta tveganja, vendar je ugotovil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti ne vsebujejo trdnih dokazov, da bi bil lahko manjši odmerek učinkovit na ravni populacije;
- odbor PRAC je menil, da se lahko zgoraj navedena tveganja poslabšane sposobnosti vožnje in somnambulizma zmanjšajo s spremembo informacij o zdravilih, ki vsebujejo zolpidem, in sicer je treba vnesti podatek, da je treba enkratni odmerek zolpidema zaužiti tik pred spanjem in da se priporočeni odmerek ne sme preseči ter ponovno vzeti v isti noči. Prav tako je izpostavil tveganja, povezana s poslabšano sposobnostjo vožnje in somnambulizmom, opozorila in previdnostne ukrepe, osredotočene na zmanjševanje tveganja, ter tveganja sočasne uporabe zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, ter alkohola in/ali prepovedanih drog;

je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zolpidem in so navedena v Prilogi I, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu, navedene v Prilogi III.

Stališče skupine CMDh

Usklajevalna skupina CMDh je po proučitvi priporočila odbora PRAC z dne 6. marca 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela stališče glede spremembe dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo zolpidem, za katera so spremembe informacij o zdravilu navedene v Prilogi III.