

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha övervägt rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 6 mars 2014 avseende zolpidem-innehållande läkemedel instämmer CMD(h) i denna rekommendationen i enlighet med nedanstående:

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

I februari 2013 diskuterade PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, resultaten av eftersökningen i EudraVigilance efter fall av nedsatt körförmåga liksom trafikolyckor förknippade med zolpidem, som utfördes av den italienska behöriga myndigheten (AIFA). Efter detta begärde PRAC att innehavaren av godkännandet för försäljning av referensläkemedlet för zolpidem skulle lämna in en kumulativ granskning av spontana fall, kliniska studier och publicerad litteratur om "nedsatt körförmåga", "trafikolyckor" och "somnambulism" förknippade med zolpidem.

Med tanke på de data som lämnades in vid den kumulativa granskningen som utfördes av innehavaren av godkännandet för försäljning, och med beaktande av de nyligen utförda ändringarna i märkningen som godkänts av USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet Food and Drug Administration (FDA) där nya doseringsrekommendationer redovisas för zolpidem-innehållande läkemedel, fann AIFA att det låg i EU:s intresse att ärendet hänskjuts till PRAC för en granskning av nytta-riskförhållandet för zolpidem-innehållande läkemedel. I juli 2013 begärde därför AIFA att PRAC skulle avge en rekommendation enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida godkännandet för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC granskade effekt- och säkerhetsuppgifterna vad gäller risken för nedsatt körförmåga och somnambulism efter behandling med zolpidem.

Analysen av de inlämnade enskilda fallrapporterna om körförmåga och somnambulism visade att de flesta fallen av nedsatt körförmåga rapporterades oavsett ålder och kön vid en daglig dos på 10 mg för båda händelserna. Bland riskfaktorerna för nedsatt körförmåga och somnambulism ingick samtidigt intag av andra CNS-dämpande medel, sömnbrist och konsumtion av alkohol eller illegala droger. Avvikelse i informationen om läkemedelsinteraktioner sågs i produktinformationen till olika zolpidem-innehållande produkter, särskilt vad gäller zolpidems interaktion med CNS-dämpande medel. Baserat på beläggen från litteraturen ansågs det nödvändigt att ändra och harmonisera avsnittet "Interaktioner med andra läkemedel" i produktinformationen.

Vissa studier visade på ett samband mellan nedsatt körförmåga följande morgon och intag av zolpidem mitt i natten. PRAC fann därför att doseringsrekommendationen bör innehålla anvisningar om att Zolpidem bör tas i form av ett enstaka intag omedelbart vid sänggåendet och inte tas på nytt samma natt.

Med tanke på att zolpidems effekt kan kvarstå i minst åtta timmar och mot bakgrund av ovanstående riskfaktorer rekommenderade PRAC även att varningar bör införas som visar på risken för nedsatt körförmåga är förhöjd om zolpidem tas inom mindre tid än åtta timmar före utförandet av aktiviteter som kräver mental vakenhet, om zolpidem tas vid en högre dos än vad som rekommenderas, och/eller samtidigt administreras med andra CNS-dämpande medel, och/eller alkohol eller illegala droger.

Vad gäller effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner rekommenderade PRAC att fordonsföraren och maskinister bör varnas om att det, utöver den möjliga risken för dåsighet, förlängd reaktionstid och nedsatt körförmåga morgonen efter behandlingen, dessutom

finns en risk för yrsel, sömnhet, dimsyn/dubbelseende och nedsatt vakenhet. Produktinformationen ändrades i enlighet med detta.

Slutligen och för att ytterligare minimera risken för nedsatt körförmåga och somnambulism diskuterade PRAC en potentiell sänkning av den rekommenderade dosen för vuxna. På populationsnivå visade de randomiserade prövningarna dock bara övertygande belegg för effekten av dosen med 10 mg zolpidem. De tillhandahållna uppgifterna visade inte konsekvent att en lägre dos skulle vara effektiv eller att en lägre dos skulle signifikant minska risken för nedsatt körförmåga och somnambulism, och man fann att en minskning av den dagliga rekommenderade dosen troligen skulle leda till att ineffektiva doser används, vilket i sig skulle leda till att extra doser skulle tas mitt i natten och till en förhöjd olycksrisk följande dag.

PRAC enades därför om att den rekommenderade dagliga dosen av zolpidem inte bör sänkas för vuxna. Emellertid erkändes det att en lägre dos på 5 mg kan vara effektiv för vissa patienter. Den för närvarande rekommenderade dagliga dosen hos äldre och hos patienter med nedsatt leverfunktion är 5 mg, och denna dosrekommendation förblir oförändrad i produktinformationen.

### **Huvudsakliga slutsatser**

Baserat på alla tillgängliga uppgifter om säkerheten och effekten av zolpidem, och med tanke på alla åtgärder för riskminimering som föreslogs under bedömningen, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för zolpidem-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med förbehåll för att ändringar införs i produktinformationen.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter för zolpidem-innehållande läkemedel.
- PRAC har granskat alla tillgängliga uppgifter som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in om säkerheten och effekten av zolpidem-innehållande läkemedel vad gäller risken för nedsatt körförmåga och somnambulism efter behandling med zolpidem.
- PRAC fann att uppgifterna från spontana fallrapporter efter godkännandet för försäljning, kliniska prövningar, publicerad litteratur och annan tillgänglig information har visat att användningen av zolpidem-innehållande läkemedel är förknippad med en förhöjd risk för nedsatt körförmåga och somnambulism.
- PRAC har även granskat de tillgängliga uppgifterna om effekten av zolpidem för att bestämma huruvida ändringar av doseringen skulle bidra till att riskerna minimerades, men enades om att de tillgängliga effektuppgifterna inte ger tydliga belegg till stöd för att en lägre dos skulle vara effektiv på en populationsnivå.
- PRAC fann att de ovanstående riskerna för nedsatt körförmåga och somnambulism kan minskas genom ändringar i produktinformationen till zolpidem-innehållande läkemedel, i synnerhet att zolpidem bör tas i form av ett enstaka intag omedelbart vid sänggåendet och inte överskrida den rekommenderade dosen, och inte tas på nytt samma natt, samt genom betoning av riskerna vad gäller nedsatt körförmåga och somnambulism i varningar och försiktighetsåtgärder för att minska denna risk liksom riskerna för samtidig administrering med andra CNS-dämpande medel, och/eller alkohol eller illegala droger.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för de zolpidem-innehållande läkemedlen som anges i bilaga I är fortsatt gynnsamt, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen i enlighet med bilaga III.

### **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha beaktat PRAC:s rekommendation av den 6 mars 2014 enligt artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG enades CMD(h) om ändringen av godkännandena för försäljning av zolpidem-innehållande läkemedel för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III.