

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir rinkodaros leidimų pakeitimų pagrindas**

## Mokslinės išvados

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2014 m. kovo 6 d. nuomonę dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutinka su joje pateikta toliau išdėstyta rekomendacija:

### PRAC mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2013 m. vasario mėn. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) aptarė sistemos *EudraVigilance* duomenų bazėje Italijos kompetentingos institucijos (AIFA) atliktos su zolpidemu susijusių sutrikusio gebėjimo vairuoti atvejų ir eismo nelaimių paieškos rezultatus. Aptaręs šiuos rezultatus, PRAC paprašė referencinio vaistinio preparato zolpidemo rinkodaros teisės turėtojo pateikti suvestinę spontaninių pranešimų, klinikinių tyrimų ir publikuotos literatūros, kuriuose būtų kalbama apie su zolpidemu susijusį sutrikusį gebėjimą vairuoti, eismo nelaimes ir mieguistumą, suvestinę apžvalgą.

Atsižvelgdama į rinkodaros teisės turėtojo parengtoje suvestinėje apžvalgoje pateiktus duomenis ir apsvačiusi naujus JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintus ženklinimo pakeitimus, kuriuose buvo nurodytos naujos rekomendacijos dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, dozavimo, AIFA nusprendė, jog ES būtų suinteresuota šį klausimą perduoti PRAC, kad būtų peržiūrėtas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, naudos ir rizikos balansas. Todėl 2013 m. liepos mėn. AIFA paprašė PRAC vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu pateikti savo rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimo, sustabdyti jo galiojimo, pakeisti jo sąlygų ar šį rinkodaros leidimą reikėtų palikti.

PRAC peržiūrėjo saugumo ir veiksmingumo duomenis, susijusius su sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo rizika pavartojus zolpidemo.

Pateiktų pranešimų apie pavienius sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo atvejus analizė parodė, kad nepaisant amžiaus ir lyties, dauguma tokių sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo atvejų nustatyta vartojant zolpidemo 10 mg paros dozę. Tarp kitų sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo rizikos veiksnių – tuo pat metu vartojami kiti CNS depresantai, miego trūkumas bei alkoholio ir narkotikų vartojimas. Skirtinguose preparatų su zolpidemu informaciniuose dokumentuose buvo pastebėta informacijos apie zolpidemo sąveiką su kitais vaistais, ypač su CNS depresantais, neatitikimų. Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis, buvo nuspręsta, jog būtina iš dalies pakeisti ir suderinti preparato informacinių dokumentų skyriaus „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais“ informaciją.

Kai kurie tyrimai patvirtino vidury nakties išgertos zolpidemo dozės sąsają su sutrikusiu gebėjimu vairuoti kitą rytą. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad rekomendacijoje dėl vaisto dozavimo turi būti nurodyta, jog zolpidemą reikia vartoti tik vieną kartą prieš pat miegą ir kad jo negalima vartoti pakartotinai tą pačią naktį.

Atsižvelgdamas į tai, kad zolpidemo poveikis gali trukti ne mažiau kaip 8 valandas bei į pirmiau minėtus rizikos veiksnius PRAC taip pat rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimus, kad sutrikusio gebėjimo vairuoti rizika yra didesnė, kai zolpidemas vartojamas likus mažiau nei 8 valandoms iki imantis veiklos, kuriai būtinas budrumas, taip pat kai zolpidemas vartojamas didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis ir (arba) kai jis vartojamas kartu su kitais CNS depresantais ir (arba) alkoholiu arba narkotikais.

Dėl gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus, PRAC rekomendavo transporto priemonių vairuotojus ir mechanizmų valdytojus įspėti, kad vakare išgėrus šio vaisto, kitą rytą be galimos mieguistumo, ilgesnio reakcijos laiko ir sutrikusio gebėjimo vairuoti rizikos taip pat gali pasireikšti galvos svaigimas,

mieguistumas, miglotas regėjimas ir (arba) matomų daiktų dvejinimasis bei sumažėjęs budrumas. Atitinkamai buvo iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai.

Galiausiai, siekdamas dar labiau sumažinti sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo riziką, PRAC aptarė galimybę sumažinti suaugusiesiems rekomenduojamą vaisto dozę. Tačiau populiacijos lygmens atsitiktinių imčių tyrimai įtikinamai patvirtino tik 10 mg zolpidemo dozės veiksmingumą. Pateikti duomenys nuosekliai nepatvirtino, kad mažesnė vaisto dozė būtų veiksminga arba kad sumažinus vaisto dozę, sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo rizika reikšmingai sumažėtų; be to, laikytasi nuomonės, kad sumažinus rekomenduojamą paros dozę, vartojamos vaisto dozės tikriausiai būtų neveiksmingos, o tai gali paskatinti išgerti papildomą vaisto dozę vidury nakties ir taip padidinti nelaimingų atsitikimų riziką kitą dieną.

Todėl PRAC sutarė, kad suaugusiesiems rekomenduojamos zolpidemo paros dozės mažinti nereikia. Tačiau pripažinta, kad kai kuriems pacientams mažesnė 5 mg dozė galėtų būti veiksminga. Šiuo metu rekomenduojama paros dozė senyviems pacientams ir pacientams, turintiems kepenų veiklos sutrikimų, yra 5 mg, ir ši rekomendacija preparato informaciniuose dokumentuose nekeičiama.

### **Bendroji išvada**

Remdamasis visais turimais duomenimis apie zolpidemo saugumą ir veiksmingumą ir atsižvelgdamas į visas vertinimo metu pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, naudos ir rizikos balansas tebėra teigiamas, jeigu bus pakeisti jų preparato informaciniai dokumentai.

### **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus rinkodaros teisės turėtojų pateiktus vaistų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, saugumo ir veiksmingumo duomenis, susijusius su sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo rizika;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog po pateikimo rinkai gautų spontaniųjų pranešimų apie pavienius atvejus, klinikinių tyrimų ir literatūroje paskelbti duomenys bei kita turima informacija patvirtino, kad preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, vartojimas yra susijęs su didesne sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo rizika;
- taip pat PRAC peržiūrėjo turimus duomenis apie zolpidemo veiksmingumą, kad galėtų įvertinti, ar dozavimo pakeitimai padėtų sumažinti riziką, tačiau sutiko, kad turimi veiksmingumo duomenys nesuteikia tvirtų įrodymų, kad populiacijos lygmeniu mažesnė dozė būtų veiksmingesnė;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad pirmiau minėtą sutrikusio gebėjimo vairuoti ir mieguistumo riziką būtų galima sumažinti atliekant vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, informacinių dokumentų pakeitimus, visų pirma nurodant, kad zolpidemą galima vartoti tik vieną kartą prieš pat miegą, neviršijant rekomenduojamos dozės ir nevartojant pakartotinės dozės tą pačią naktį, taip pat atkreipiant ypatingą dėmesį į riziką, susijusią su sutrikusiu gebėjimu vairuoti ir mieguistumu, įspėjimus ir atsargumo priemones, skirtas sumažinti šią riziką, bei riziką, kuri kyla kai zolpidemas vartojamas kartu su CNS depresantais, alkoholiu ir (arba) narkotikais;

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zolpidemo, naudos ir rizikos balansas tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti III priede išdėstyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

### **CMD(h) nuomonė**

Apsvarsčiusi PRAC 2014 m. kovo 6 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė, kad reikia keisti vaistinių preparatų su zolpidemu, kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros leidimus.