

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā PRAC 2014. gada 6. marta ieteikumu par zolpidēmu saturošām zālēm, CMDh piekrīt turpmāk norādītajam ieteikumam:

PRAC veiktās zinātniskās novērtēšanas vispārējs kopsavilkums

2013. gada februārī Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) apsprieda rezultātus, ko Itālijas kompetentā iestāde (AIFA) ieguvusi, *EudraVigilance* (EV) meklējot gadījumus, kad konstatēti ar zolpidēmu saistīti transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumi, kā arī ceļu satiksmes negadījumi. Pēc tam PRAC lūdza zolpidēma atsaucēs zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt kumulatīvu pārskatu par spontāniem gadījumiem, klīniskiem pētījumi un publikācijām literatūrā, kas saistītas ar zolpidēma izraisītiem "transportlīdzekļa vadīšanas spējas traucējumiem", "ceļu satiksmes negadījumiem" un "somniaambulisma gadījumiem".

Nemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka sagatavotajā kumulatīvajā pārskatā iekļautos datus, kā arī Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA) nesen apstiprinātās marķējuma izmaiņas, norādot jaunus ieteikumus par zolpidēmu saturošo zāļu dozēšanu, AIFA uzskatīja, ka Eiropas Savienības interesēs ir nosūtīt lietu PRAC zolpidēmu saturošo zāļu ieguvumu un riska pārskatīšanai. Tādēļ 2013. gada jūlijā AIFA lūdza PRAC sniegt ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību vajadzētu saglabāt, mainīt, tās darbību pārtraukt uz laiku vai pilnībā.

PRAC pārskatīja drošuma un iedarbīguma datus, kas saistīti ar traucētas transportlīdzekļu vadīšanas spējas un somnambulisma risku pēc ārstēšanas ar zolpidēmu.

Analizējot iesniegtos atsevišķos gadījumu ziņojumus par spēju vadīt transportlīdzekļus un somnambulismu, konstatēja, ka neatkarīgi no vecuma un dzimuma, lielākā daļa gadījumu, kad traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus, konstatēta, lietojot 10 mg dienas devu. Traucētas transportlīdzekļu vadīšanas spējas un somnambulisma riska faktoru vidū bija vienlaicīga citu CNS nomācošu līdzekļu lietošana, nepietiekams miegs un alkohola vai nelegālo narkotiku lietošana. Dažādos zolpidēmu saturošo zāļu aprakstos konstatēja atšķirīgu informāciju par mijiedarbību ar zālēm, īpaši par zolpidēma mijiedarbību ar CNS nomācošiem līdzekļiem. Pamatojoties uz literatūrā minētajiem pierādījumiem, uzskatīja, ka ir jāgroza un jāsasaka zāļu apraksta apakšpunkts "Mijiedarbība ar citām zālēm".

Dažos pētījumos konstatēja saistību starp traucētu spēju vadīt transportlīdzekļus nākamā rītā un zolpidēma lietošanu nakts vidū. Tādēļ PRAC uzskatīja, ka ieteikumos par devām jāiekļauj norādījumi, ka zolpidēms jālieto vienā reizes devā tieši pirms gulētiešanas un to nedrīkst lietot atkārtoti tās pašas nakts laikā.

Nemot vērā, ka zolpidēma ietekme var saglabāties vismaz 8 stundas, kā arī iepriekš minētos riska faktorus, PRAC ieteica iekļaut arī brīdinājumus, norādot, ka transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu risks palielinās, lietojot zolpidēmu mazāk nekā 8 stundas pirms tādām darbībām, kuru veikšanai nepieciešama psihiska modrība, lietojot zolpidēmu par ieteikto devu lielākā devā un/vai vienlaikus ar citiem CNS nomācošiem līdzekļiem un/vai alkoholu vai nelegālām narkotikām.

Attiecībā uz ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, PRAC ieteica transportlīdzekļu vadītājus un mehānismu apkalpotājus brīdināt, ka līdztekus iespējamam miegainības, pagarināta reakcijas laika un transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu riskam nākamā rītā pēc terapijas ir iespējams arī reibonis, miegainība, neskaidra redze/redzes dubultošanās un samazināta modrība. Veica atbilstošus grozījumus zāļu aprakstā.

Lai mazinātu transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu un somnambulisma risku, *PRAC* apsprieda iespēju samazināt pieaugušajiem ieteicamo devu. Taču populācijas līmenī nejaušinātos pētījumos pārliecinoši pierādījumi bija iegūti vienīgi par zolpidēma 10 mg devas iedarbīgumu. Iesniegtie dati viennozīmīgi neliecina, ka mazāka deva būtu efektīva vai ka mazāka deva būtiski samazinātu transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu un somnambulisma risku, un uzskatīja, ka ieteicamās dienas devas samazināšanas dēļ tiktu lietota neefektīva deva, kā dēļ, savukārt, nakts vidū tiktu lietotas papildu devas un palielinātos nelaimes gadījumu risks nākamajā dienā.

Tādēļ *PRAC* piekrita, ka pieaugušajiem ieteicamo zolpidēma dienas devu nevajadzētu samazināt. Taču atzina, ka dažiem pacientiem varētu būt efektīva mazāka 5 mg deva. Gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pašlaik ieteicamā dienas deva ir 5 mg, un šis devas ieteikums zāļu aprakstā nemainās.

Vispārējs secinājums

Pamatojoties uz visiem pieejamajiem datiem par zolpidēma drošumu un iedarbīgumu un ņemot vērā visus vērtēšanas laikā ierosinātos riska mazināšanas pasākumus, *PRAC* secināja, ka zolpidēmu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, kuras pamatā bija farmakovigilances dati par zolpidēmu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki bija iesnieguši par zolpidēmu saturošo zāļu drošumu un iedarbīgumu attiecībā uz transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumiem un somnambulismu pēc ārstēšanas ar zolpidēmu;
- *PRAC* uzskatīja, ka dati no pēcreģistrācijas spontānajiem gadījumu ziņojumiem, klīniskajiem pētījumiem, publikācijām literatūrā un cita pieejamā informācija liecina, ka zolpidēmu saturošo zāļu lietošana ir saistīta ar palielinātu transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu un somnambulisma risku;
- *PRAC* pārskatīja arī pieejamos datus par zolpidēma iedarbīgumu, lai noteiktu, vai devu izmaiņas palīdzētu mazināt risku, bet vienojās, ka pieejamie dati par iedarbīgumu nesniedz robustus pierādījumus, ka mazāka deva būtu efektīva populācijas līmenī;
- *PRAC* uzskatīja, ka iepriekš minēto transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu un somnambulisma risku varētu mazināt, veicot izmaiņas zolpidēmu saturošo zāļu aprakstos, īpaši norādot, ka zolpidēms jālieto vienas devas veidā tieši pirms gulētiešanas, ka nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu un lietot atkārtoti tās pašas nakts laikā, kā arī uzsverot transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumu un somnambulisma risku un iekļaujot brīdinājumus un informāciju par piesardzības pasākumiem ar mērķi samazināt šo risku, kā arī risku, ko rada lietošana vienlaikus ar CNS nomācošiem līdzekļiem un alkoholu un/vai nelegālām narkotikām;

tādēļ *PRAC* secināja, ka I pielikumā minēto zolpidēmu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veiktas III pielikumā izklāstītās izmaiņas zāļu aprakstā.

***CMDh* nostāja**

Ņemot vērā *PRAC* 2014. gada 6. marta ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu, *CMDh* vienojās par izmaiņām zolpidēmu saturošo zāļu reģistrācijas apliecībās, grozījumus zāļu aprakstā izklāstot III pielikumā.