



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2010. gada 6. augusts
EMA/808179/2009 rev
EMEA/H/A-107/1256

Jautājumi un atbildes par sibutramīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu veiktās procedūras iznākums

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi sibutramīna drošības un efektivitātes pārskatīšanu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka sibutramīna sniegtais ieguvums neattaisno tā izraisīto risku un ka visā Eiropā jāaptur reģistrācijas apliecību darbība visām sibutramīnu saturošām zālēm.

Kas ir sibutramīns?

Sibutramīns ir „serotonīna-noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitors” (SNAI). Tas darbojas, novēršot neiromediatoru 5-hidroksitriptamīna (dēvēta arī par serotonīnu) un noradrenalīna atpakaļsaistīšanu galvas smadzeņu nervu šūnās. Neiromediatoru ir ķīmiskas vielas, kas ļauj nervu šūnām savstarpēji sazināties. Bloķējot atpakaļsaistīšanu, sibutramīns palielina šo neiromediatoru daudzumu galvas smadzenēs.

Sibutramīnu saturošas zāles lieto aptaukošanās ārstēšanā. Palielinātais neiromediatoru līmenis galvas smadzenēs palīdz pacientiem just sāta sajūtu pēc maltītes un līdz ar to mazināt arī uztura patēriņu. Tās kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm lieto pacientiem ar aptaukošanos (izteiktu lieko svaru), kuriem ķermeņa masas indekss (ĶMI) ir 30 kg/m² vai lielāks, kā arī pacientiem, kuriem ir liekais svars (ĶMI 27 kg/m² vai lielāks) un citi ar aptaukošanos saistīti riska faktori, piemēram, 2. tipa cukura diabēts vai dislipidēmija (patoloģisks taukvielu līmenis asinīs).

Sibutramīnu saturošas zāles Eiropas Savienībā (ES) ir reģistrētas kopš 1999. gada. Tās ir pieejamas kapsulās pa 10 mg vai 15 mg sibutramīna ar tirdzniecības nosaukumu *Reductil* un citiem nosaukumiem¹, kā arī kā ģenēriskas zāles.

Kādēļ tika pārskatīta informācija par sibutramīnu?

Sākotnēji Aģentūra sibutramīna lietu pārskatīja 1999. un 2002. gadā, kad bija radušās bažas par tā drošību, jo īpaši par kardiovaskulārām blakusparādībām (paaugstinātu asinsspiedienu un

¹ *Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Redoxade, Zelixa un Zelium.*



paātrinātu sirdsdarbību). Tolaik *CHMP* secināja, ka sibutramīna sniegtais ieguvums aptaukošanās ārstēšanā un pacientiem ar lieko svaru attaisno risku. Taču Komiteja lūdza arī uzņēmumam, kas ražo *Reductil*, *Abbott Laboratories*, sākt sibutramīna pētījumu pacientiem ar kardiovaskulārā riska faktoriem, īpašu uzmanību pievēršot zāļu drošumam. Komiteja lūdza uzņēmumam sniegt jaunāko informāciju par pētījuma norisi ik pēc sešiem mēnešiem.

2002. gadā uzņēmums sāka pētījumu *SCOUT* (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial* (sibutramīna kardiovaskulāro iznākumu pētījums)), lai noteiktu sibutramīna izraisītās ķermeņa masas samazināšanās ietekmi uz kardiovaskulāriem traucējumiem lielā grupā pacientu ar lieko svaru un aptaukošanos, kā arī augstu kardiovaskulāras slimības risku. Pētījumā sibutramīnu salīdzināja ar placebo (fiktīvām zālēm) un vērtēja ne tikai svara zudumu pacientiem, bet arī kardiovaskulāru traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, insulta un sirdsdarbības apstāšanās biežumu. Kopumā līdz sešiem gadiem ilgi novēroja aptuveni 9800 pacientu.

Lai gan visi *SCOUT* pētījuma dati vēl nav izanalizēti, pētījuma Datu drošības uzraudzības padome (neatkarīgu ekspertu institūcija, kas izveidota, lai regulāri pārskatītu klīniskā pētījuma iznākumu) 2009. gada oktobrī informēja Aģentūru par sākotnējiem datiem, kas liecina, ka sibutramīns izraisa vairāk kardiovaskulāru traucējumu nekā placebo.

Ņemot vērā šos datus, Vācijas zāļu aģentūra (*BfArM*) 2009. gada novembrī ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu. Viņi lūdza *CHMP* novērtēt jauno datu ietekmi uz sibutramīna ieguvumu un riska attiecību un sagatavot atzinumu par to, vai sibutramīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt vai pilnībā pārtraukt visā ES.

Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

CHMP pārskatīja uzņēmuma atbildes uz jautājumiem par *SCOUT* pētījumu. Komiteja aplūkoja arī citus pētījumus, kuros vērtēta sibutramīna efektivitāte svara samazināšanā.

Komiteja konsultējās arī ar ekspertiem, kuri specializējušies vielmaiņas slimību ārstēšanā.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

CHMP ņēma vērā, ka *SCOUT* pētījumā konstatēts palielināts nopietnu kardiovaskulāru traucējumu (piemēram, sirdslēkmes vai insulta) risks tiem pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, kuri lieto sibutramīnu.

Lielākajai daļai *SCOUT* pētījuma dalībnieku parastos apstākļos sibutramīns netiktu parakstīts, jo tas ir kontraindicēts pacientiem ar kardiovaskulāru slimību. Tomēr Komiteja uzskatīja, ka palielinātais risks var attiekties arī uz pacientiem, kuriem sibutramīnu var parakstīt, jo pacientiem ar aptaukošanos un lieko svaru ir raksturīgs palielināts kardiovaskulāras slimības risks.

Vērtējot visus pētījumus, kas veikti par sibutramīna lietošanu aptaukošanās ārstēšanā, *CHMP* ņēma vērā, ka ar sibutramīnu sasniegtais svara zudums ir mērens salīdzinājumā ar to, kāds tiek panākts, lietojot placebo, un pacienti zaudē vidēji 2–4 kilogramus vairāk nekā, lietojot placebo. Tāpat Komiteja ņēma vērā, ka nav skaidrs, vai šo svara zudumu iespējams saglabāt, pārtraucot ārstēšanu ar sibutramīnu.

Pamatojoties uz šobrīd pieejamajiem datiem un zinātnisko apspriedi Komitejā, *CHMP* secināja, ka sibutramīnu saturošo zāļu sniegtais ieguvums neattaisno to izraisīto risku un tādēļ ieteica visā ES apturēt sibutramīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. Reģistrācijas apliecību darbība tiks pārtraukta, kamēr uzņēmums spēs sniegt pietiekamus datus, lai noteiktu pacientu grupu, kam sibutramīna sniegtie ieguvumi pārliecinoši pārsniedz radīto risku.

Kādi ir ieteikumi zāļu parakstītājiem un pacientiem?

- Ārstiem jāpārtrauc sibutramīnu saturošu zāļu parakstīšana pacientiem ar aptaukošanos vai lieko svaru. Viņiem arī jāpārskata ārstēšana pacientiem, kurus pašlaik ārstē ar šīm zālēm.
- Farmaceiti vairs nedrīkst izsniegt sibutramīnu saturošas zāles.
- Pacientiem, kuri lieto sibutramīnu saturošas zāles svara zaudēšanai, jāvienojas par ārsta apmeklējumu tuvākā viņiem pieņemamā laikā, lai apspriestu alternatīvus svara zaudēšanas pasākumus. Pacienti, kuri vēlas pārtraukt ārstēšanu pirms ārsta apmeklējuma, var to darīt jebkurā laikā.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2010. gada 6. augustā.