

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILOA TÜHISTAMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

KLOBUTINOOLI SISALDAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE (VT I LISA)

Klobutinool on sünteetiline mitteopioidne köha vaigistav ravim. Seda kasutatakse kuiva ärritava köha lühiajaliseks raviks.

Klobutinooli sisaldavaid ravimeid on turustatud alates 1961. aastast ning neile on väljastatud müügiluba mitmes ELi liikmesriigis (ELis müügiluba omavate klobutinooli sisaldavate ravimite loetelu on esitatud I lisas). Nende hulgas on tablette, suukaudseid lahuseid, siirupeid ja süstelahuseid ning neid turustatakse paljudes ELi liikmesriikides retseptita. Neid turustatakse geneeriliste või kaubamärgiga ravimitena, enamasti turustab neid Boehringer Ingelheim kaubamärgi Silomat all. Kõikidele klobutinooli sisaldavatele ravimitele on antud ELis müügiluba siseriikliku menetluse tulemusena.

Saksamaa pädev ametiasutus (BfArM) väljastas 30. augustil 2007. aastal kiirhoiatuse, milles teatas liikmesriikidele, Euroopa Ravimiametile ja Euroopa Komisjonile muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt oma otsusest peatada Saksamaal 31. augustil 2007 kõikide klobutinooli sisaldavate ravimite müügiluba klobutinooliga seotud raske arütmia suurenenud ohu tõttu.

Saksamaa pädeva ametiasutuse otsus põhines Boehringer Ingelheimi kliinilise uuringu äsja teatavaks saanud esialgsetel tulemustel, mis näitasid QTc-intervalli pikenemist klobutinooli ravi toimetel. Samaaegselt ametiasutuse BfArM otsusega peatada Saksamaal kõikide klobutinooli sisaldavate ravimite müügiluba otsustas Boehringer Ingelheim oma klobutinooli sisaldavad ravimid vabatahtlikult kogu maailma turgudelt tagasi võtta.

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee arutas seda küsimust oma 2007. aasta septembris toimunud plenaaristungil ning menetlust muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 alusel alustati inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee 2007. aasta septembris toimunud koosolekul.

Ohutus

Pärast kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga noore poisi juhtumi avaldamist (Bellocq et al., 2004), kellel tekkisid pärast klobutinooli manustamist süngoobid ja pöörduvate tippude tahhükardia, palus Saksamaa pädev ametiasutus Boehringer Ingelheimil viia QT-intervalli pikenemise ohu hindamiseks läbi prekliinilise uurimisprogrammi ja hiljem kliinilise uuringu.

Boehringer Ingelheim viis läbi nii *in vitro* kui ka *in vivo* elektrofüsioloogilised uuringud klobutinooli potentsiaalse pöörduvate tippude tahhükardiat esilekutsuva toime täiendavaks iseloomustamiseks. Mittekliinilise uuringu tulemused näitavad, et klobutinool võib QTc-intervalle pikendada.

Klobutinooli potentsiaalse pöörduvate tippude tahhükardiat esilekutsuva toime täiendavaks uurimiseks viis Boehringer Ingelheim tervete vabatahtlikega läbi mitme suureneva annusega uuringu, milles annused ületasid klobutinooli suurimat soovituslikku raviannust 80 mg klobutinooli kolm korda päevas. Uuringu esmane eesmärk oli uurida ohutusparameetreid, pöörates erilist tähelepanu EKG-le ning klobutinooli taluvusele ja farmakokineetikale tervetel mees- ja naisvabatahtlikel pärast ühekordse annuse 80 mg ja korduvate suurenevate annuste 80 mg (= maksimaalne soovituslik raviannus), 160 mg, 240 mg ja 320 mg suukaudset manustamist kolm korda päevas 7 päeva jooksul, lisaks viimane annus 8. päeva hommikul (= 8 päeva jooksul). Mitme suureneva annuse kasutamine toimus annuserühmades randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringuna. Plaanis oli 48 terve (mees- ja nais)vabatahtliku osalemine nelja järjestikuse rühmana, millest igas oli kaksteist vabatahtlikku.

QTc-intervalli täheldatud maksimaalne keskmine pikenemine konkreetsel ajahetkel oli 240 mg päevaannuse puhul 32 ms, 480 mg päevaannuse puhul 43 ms ja 720 mg päevaannuse puhul 54 ms. Uuring katkestati kolmandas rühmas (720 mg annusega rühm) enneaegselt 2. päeval.

Need kliiniliste uuringute esialgsed tulemused näitavad tugevat QT-intervalli pikenemise potentsiaali tervetel vabatahtlikel.

Rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunise E14 („Mittearütmiaavastaste ravimite QT/QTc-intervalli pikenemise ja arütmia esilekutsumise potentsiaali kliiniline hindamine”, 2005) kohaselt on ravimitel, „mis pikendavad keskmist QT/QTc-intervalli >20 ms võrra, oluliselt suurem arütmia põhjustamise tõenäosus ...”. QTc-intervalli täheldatud maksimaalne keskmine pikenemine oli 240 mg päevaannuse puhul 32 ms, 480 mg päevaannuse puhul 43 ms ja 720 mg päevaannuse puhul 54 ms. Tulemused näitavad, et QT/QTc pikenemine on selgelt annusest sõltuv. Rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunises E14 ettenähtud piirmäär 20 ms on selgelt ületatud ka ravimisel suurima soovitusliku ja heakskiidetud annusega (240 mg).

Järeldati, et klobutinooliga ravimisega kaasneb potentsiaalne eluohtliku arütmia oht.

Kasulikkuse ja riski suhe

QT-intervalli pikenemine võib põhjustada potentsiaalselt eluohtlikku pöörduvate tippude tahhükardiat.

Kliiniliste uuringute esialgsed tulemused näitavad tugevat QT-intervalli pikenemise potentsiaali tervetel vabatahtlikel. Tulemused näitavad, et QT/QTc pikenemine on selgelt annusest sõltuv. Rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunises E14 ette nähtud piirmäär 20 ms on selgelt ületatud ka ravimisel suurima soovitusliku ja heakskiidetud annusega (240 mg).

Klobutinool on mitteopioidne köha vaigistav ravim ja selle eeldatav kasulikkus on sümptomaatiline. On olemas ka alternatiivseid ravivõimalusi. Peale selle kasutatakse klobutinooli sisaldavaid ravimeid tavaliselt väljaspool asutusi, kus võiks patsienti piisavalt jälgida QTc-intervalli pikenemisega seotud nähtude ennetamiseks või avastamiseks.

Kõiki neid elemente arvestades jõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsusele, et klobutinooli kasulikkuse ja sellega kaasnevate riskide suhet ei saa soodsaks pidada, ning soovitas I lisas viidatud ravimite müügiloa tühistada. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas ka võtta ajutisi meetmeid, pidades silmas QT-intervalli pikenemise võimalikku eluohtlikkust, ning soovitas seepärast Euroopa Komisjonil peatada kohe klobutinooli sisaldavate ravimite turustamine ja kasutamine kõikides asjaomastes ELi liikmesriikides, kus oodatakse lõplike meetmete vastuvõtmist.

MÜÜGILUBADE TÜHISTAMISE ALUSED

Arvestades, et:

- komitee vaatas läbi muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt esitatud esildise klobutinooli sisaldavate ravimite kohta;
- komitee otsustas pärast kättesaadavate andmete läbivaatamist, et klobutinoolil on ilmne potentsiaal pikendada QT-intervalli;
- rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunises E14 ettenähtud piirmäär 20 ms on selgelt ületatud ka ravimisel suurima soovitusliku ja heakskiidetud annusega (240 mg);
- komitee leidis, et klobutinooli kasutamine on heaks kiidetud seisundi puhul, mis ei ole eluohtlik ja millele on olemas alternatiivsed ravimid ning et ravimi eeldatav kasulikkus on vaid sümptomaatiline; inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võttis arvesse ka klobutinooli võimalikku kättesaadavust ilma retseptita;
- seepärast jõudis komitee eelnimetatud tulemuste põhjal otsusele, et klobutinooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja nendega seotud ohtude suhe ei ole soodne.

Raviameti inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee koostas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 sätete alusel 18. oktoobril 2007 arvamuse, milles soovitas kõikide I lisas viidatud klobutinooli sisaldavate ravimite müügiload tühistada. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas ka võtta ajutisi meetmeid, pidades silmas QT-intervalli pikenemise võimalikku eluohtlikkust, ning soovitab seepärast Euroopa Komisjonil peatada kohe klobutinooli sisaldavate ravimite turustamine ja kasutamine kõikides asjaomastes ELi liikmesriikides, kus oodatakse lõplike meetmete vastuvõtmist.