

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS TEISĖS PANAIKINIMO PRIEŽASTYS

MOKSLINĖS IŠVADOS

VAISTŲ, KURIUOSE YRA KLOBUTINOLIO, MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDRA SANTRAUKA (žr. I priedą)

Klobutinolis – neopioidinis vaistas nuo kosulio. Jis skiriamas dirginančiam sausam kosuliui gydyti.

Vaistai, kuriuose yra klobutinolio, naudojami nuo 1961 m. ir registruoti daugelyje ES valstybių narių (žr. I priedą, kuriame pateiktas ES valstybėse narėse registruotų vaistų, kuriuose yra klobutinolio, sąrašas). Tai tabletės, geriamieji tirpalai, sirupai ir tirpalai injekcijoms, parduodami be recepto daugelyje ES valstybių narių. Tai gali būti generiniai arba patentuoti vaistiniai preparatai, kuriuos dažniausiai į rinką tiekia bendrovė „Boehringer Ingelheim“ pavadinimu „Silomat“. Visi ES naudojami vaistai, kuriuose yra klobutinolio, registruoti remiantis nacionalinėmis registravimo procedūromis.

2007 m. rugpjūčio 30 d. Vokietijos kompetentinga institucija (BfArM) paskelbė skubų pranešimą dėl pavojaus, kuriame pranešė valstybėms narėms, EMEA ir Europos Komisijai, kad ji, remdamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio nuostatomis, nusprendė panaikinti visų vaistų, kuriuose yra klobutinolio, rinkodaros teisę Vokietijoje nuo 2007 m. rugpjūčio 31 d., kadangi klobutinolis didina sunkios aritmijos pavojų.

Vokietijos kompetentingos institucijos sprendimas buvo pagrįstas turimais pirminiais bendrovės „Boehringer Ingelheim“ atliktų klinikinių tyrimų rezultatais, kurie parodė, kad dėl gydymo klobutiniu gali pailgėti širdies skilvelių repoliarizacijos trukmė (QT intervalas). Tuo pat metu, kai BfArM priėmė sprendimą panaikinti visų vaistų, kuriuose yra klobutinolio, rinkodaros teisę Vokietijoje, bendrovė „Boehringer Ingelheim“ nusprendė savanoriškai išimti iš pasaulinės apyvartos visus savo pagamintus vaistus, kuriuose yra klobutinolio.

CHMP išnagrinėjo šį klausimą 2007 m. rugsėjį surengtame plenariniame posėdyje, kuriame taip pat pradėta iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalyje numatyta procedūra.

Saugumas

Po paskelbtos informacijos (Bellocq et al., 2004 m.) apie berniuką, sergantį įgimtu ilgu QT sindromu kuriam pradėjus vartoti klobutinolį išsivystė alpimo ir *Torsades de Pointes* (polimorfinės skilvelių tachikardijos) simptomai, Vokietijos kompetentinga institucija pareikalavo, kad bendrovė „Boehringer Ingelheim“ atliktų ikiklinikinę tyrimų programą, o vėliau ir klinikinį tyrimą QT intervalo pailginimo pavojui įvertinti.

Bendrovė „Boehringer Ingelheim“ atliko elektrofiziologinius *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, kuriais siekė papildomai apibrėžti klobutinolio torsadogeninį potencialą. Neklinikiniame tyrime gauti rezultatai parodė, kad klobutinolis gali pailginti QT intervalą.

Bendrovė „Boehringer Ingelheim“ atliko papildomą klobutinolio torsadogeninio potencialo tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, kuriems buvo skiriama klobutinolio dozė, viršijanti rekomenduojamą 80 mg klobutinolio dozę t.i.d. (triskart per dieną). Pagrindinis tyrimo uždavinys – nustatyti saugumo parametrus, daugiausia dėmesio skiriant EKG (elektrokardiogramos), toleravimo ir farmakokinetinių savybių rodikliams, kai klobutinolis buvo skiriamas sveikiems savanoriams vyrams ir moterims, t. y. pirmiausia peroraliniu būdu buvo skiriama viena 80 mg dozė, o po to buvo skiriama 80 mg dozė t.i.d. (= didžiausia rekomenduojama terapinė dozė) ir 7 dienas vis didesnė – 160 mg, 240 mg ir 320 mg – dozė, 8 dienos rytą pradėta skirti galutinė dozė (= daugiau kaip 8 dienos). Duomenys buvo surinkti atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo, palyginamojo su placebo daugybinio dozės didinimo suskirstytiems į grupes pacientams tyrimo metu. Buvo numatyta, kad tyrime dalyvaus 48 sveiki savanoriai (vyrai ir moterys), suskirstyti į keturias grupes po dvylika asmenų.

Tam tikru laikotarpiu buvo nustatytas QTc intervalas, kuris pailgėjo iki 32 ms, kai buvo skirta 240 mg dienos dozė, iki 43 ms, kai buvo skirta 480 mg dienos dozė, ir iki 54 ms, kai buvo skirta 720 mg

dienos dozė. Trečiojoje grupėje (kurios dalyviams buvo skiriama 720 mg dozė) 2-ą dieną tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko.

Šių klinikinių tyrimų pirminiai rezultatai parodė, kad gydymas klobutinoliu turėjo didelę įtaką sveikų savanorių QT intervalo pailgėjimui.

Remiantis ICH E14 rekomendacija ("The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs", [vert. – „QT/QTc intervalo pailgėjimas ir širdies ritmo sutrikimo nuo ne aritmijai gydyti skirtų vaistų pavojus“, 2005 m.), vaistai, „kurie pailgina vidutinį QT/QTc intervalą > 20 ms, didina širdies ritmo sutrikimo pavojų[...]“. Tam tikru laikotarpiu buvo nustatytas QTc intervalas, kuris pailgėjo iki 32 ms, kai buvo skirta 240 mg dienos dozė, iki 43 ms, kai buvo skirta 480 mg dienos dozė, ir iki 54 ms, kai buvo skirta 720 mg dienos dozė. Taigi, buvo aiškiai peržengta ICH E14 rekomendacijoje nustatyta 20 ms trukmės intervalo riba net tuomet, kai buvo skiriama didžiausia patvirtinta rekomenduojama dozė (240 mg).

Buvo priimta išvada, kad gydymas klobutinoliu kelia aritmijos grėsmę.

Naudos ir rizikos santykis

Dėl QT intervalo pailgėjimo gali pasireikšti gyvybei pavojingi *torsades de pointes* simptomai.

Klinikinių tyrimų pirminiai rezultatai parodė, kad gydymas klobutinoliu turėjo didelę įtaką sveikų savanorių QT intervalo pailgėjimui. Rezultatai aiškiai parodė, kad QT/QTc intervalo pailgėjimas priklauso nuo vaisto dozės. Buvo aiškiai peržengta ICH E14 rekomendacijoje nustatyta 20 ms trukmės intervalo riba net tuomet, kai buvo skiriama didžiausia patvirtinta rekomenduojama dozė (240 mg).

Klobutinolis – neopioidinis vaistas nuo kosulio ir tikėtina jo nauda yra tik simptominio pobūdžio. Be to, vaistai, kuriuose yra klobutinolio, naudojami už įstaigų, kuriuose gali būti taikomos tinkamos stebėsenos priemonės, skirtos su QT intervalo pailgėjimu susijusių reiškinių profilaktikai arba nustatymui, ribų.

Atsižvelgdamas į tai, Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad klobutinolio naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, ir rekomendavo panaikinti I priede išvardytų vaistų, kuriuose yra klobutinolio, rinkodaros teisę. Be to, CHMP pasiūlė laikinas priemones, reikalingas atsižvelgiant į gyvybei pavojų galintį kelti QT intervalo pailgėjimą, ir todėl rekomendavo Europos Komisijai nedelsiant visose susijusiose valstybėse narėse sustabdyti prekybą vaistais, kuriuose yra klobutinolio, ir jų vartojimą, kol bus priimtos galutinės priemonės.

RINKODAROS TEISĖS PANAIKINIMO PRIEŽASTYS

Kadangi

- Komitetas apsvairstė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį atliktą procedūrą dėl medicininių produktų, kuriuose yra klobutinolio;
- Komitetas, peržiūrėjęs turimus duomenis, nusprendė, kad klobutinolis tikrai gali pailginti QT intervalą;
- Komitetas nusprendė, kad QT/QTc intervalo pailgėjimas priklauso nuo dozės ir kad buvo aiškiai peržengta ICH E14 rekomendacijoje nustatyta 20 ms trukmės intervalo riba net tuomet, kai buvo skiriama didžiausia patvirtinta rekomenduojama dozė (240 mg);
- Komitetas nusprendė, kad klobutinolis registruotas gydyti gyvybei nepavojingoms indikacijoms, kurioms yra gydymo alternatyvų, ir kad tikėtina nauda yra tik simptominio pobūdžio; be to, CHMP atsižvelgė į tai, kad klobutinolis galėtų būti parduodamas be recepto;
- Komitetas nusprendė, kad remiantis ankstesnėmis išvadomis vaistų, kuriuose yra klobutinolio, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalies nuostatas 2007 m. spalio 18 d. Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) parengė nuomonę, kurioje

rekomendavo panaikinti I priede išvardytų vaistų, kuriuose yra klobutinolio, rinkodaros teisę. Be to, CHMP pasiūlė laikinas priemones, reikalingas atsižvelgiant į gyvybei pavojų galintį kelti QT intervalo pailgėjimą, ir todėl rekomendavo Europos Komisijai nedelsiant visose susijusiose valstybėse narėse sustabdyti prekybą vaistais, kuriuose yra klobutinolio, ir jų vartojimą, kol bus priimtos galutinės priemonės.