

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN EMEA IESNIEGTO REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

KLOBUTINOLU /CLOBUTINOL/ SATUROŠO ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Klobutinols ir sintētisks neopioīds klepu nomācošs līdzeklis. To lieto kairinoša, neproduktīva klepus īslaicīgā ārstēšanā.

Klobutinolu saturošās zāles bijušas pieejamas kopš 1961. gada un ir reģistrētas daudzās ES dalībvalstīs (ES reģistrēto klobutinolu saturošo zāļu sarakstu skatīt I pielikumā). Šīs zāles ir tabletes, šķīdumi iekšķīgai lietošanai, sīrupi un šķīdumi injekciju pagatavošanai un daudzās ES dalībvalstīs pieejamas kā bezrecepšu zāles. Tās ir pieejamas kā nepatentētas zāles vai marķētas zāles (ar firmas zīmi), galvenokārt tās tirgo Boehringer Ingelheim, ar tirdzniecības nosaukumu Silomat. Visas klobutinolu saturošās zāles ES ir reģistrētas atbilstoši valstu noteiktajai kārtībai.

Vācijas kompetentā iestāde (BfArM) 2007. gada 30. augustā izdeva steidzamu brīdinājumu, informējot dalībvalstis, EMEA un Eiropas Komisiju saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu par savu lēmumu 2007. gada 31. augustā pārtraukt visu klobutinolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību Vācijā paaugstināta smagas aritmijas riska dēļ, kas saistīts ar klobutinolu.

Vācijas kompetentās iestādes lēmums bija balstīts uz jaunākajiem pieejamajiem klīniska izmēģinājuma pirmrezultātiem; klīnisko izmēģinājumu veica Boehringer Ingelheim, un tajā atklājies, ka ārstēšanas laikā ar klobutinolu notiek QTc intervāla paildzināšanās. Vienlaikus ar BfArM lēmumu pārtraukt visu klobutinolu saturošo zāļu apriti Vācijā Boehringer Ingelheim pieņēma lēmumu brīvprātīgi izņemt no tirdzniecības savas klobutinolu saturošās zāles visā pasaulē.

CHMP apsprieda šo jautājumu savā 2007. gada septembra plenārsēdē, un 2007. gada septembra CHMP sanāksmē tika uzsākta procedūra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu.

Nekaitīgums

Pēc publikācijas (Bellocq et al., 2004.g.) par gadījumu ar jaunu zēnu ar iedzimtu ilgu QT sindromu, kuram pēc klobutinola ieņemšanas attīstījās sinkopes un Torsades de Pointes, Vācijas kompetentā iestāde pieprasīja, lai Boehringer Ingelheim izpildītu pirmsklīnisku pētniecisku programmu un – vēlākā datumā – klīnisku pētījumu, lai izvērtētu QT paildzinājuma risku.

Boehringer Ingelheim veica gan *in vitro*, gan *in vivo* elektrofizioloģiskos pētījumus, lai detalizētāk raksturotu klobutinola torsadogēnisko potenciālu. Neklīniskā pētījuma rezultāti norāda uz to, ka klobutinolam ir potenciāls pagarināt QTc intervālu.

Turpinot pētīt klobutinola torsadogēnisko potenciālu, Boehringer Ingelheim veica daudzkārtīgu palielinātu devu pētījumu, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie un kurā devas pārsniedza maksimālo ieteikto terapeitisko devu, kas ir 80 mg klobutinola t. r. d. (trīs reizes dienā). Pētījuma primārais uzdevums bija izpētīt drošības parametrus ar īpašu uzsvāru uz EKG (elektrokardiogramma), klobutinola panesību un farmakokinētiku veselos vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajos pēc tam, kad iekšķīgi ieņemta 80 mg vienreizēja deva un atkārtotas palielinātas devas t. r. d. 80 mg (= maksimālā ieteiktā terapeitiskā deva), 160 mg, 240 mg un 320 mg 7 dienu laikā ar papildu galīgu devu 8. dienas rītā (= vairāk par 8 dienām). Daudzkārtīgais palielinātās devas izmēģinājums bija randomizēts, dubultakls un placebo kontrolēts devu grupu ietvaros. Tika plānots, ka izmēģinājumā piedalīsies 48 veseli brīvprātīgie (vīrieši un sievietes), attiecīgi četras secīgas grupas, katrā grupā pa divpadsmit brīvprātīgajiem.

Novērotais maksimālais vidējais QTc intervāla palielinājums vienā noteiktā laika punktā bija 32 ms ar 240 mg dienas devu, 43 ms ar 480 mg dienas devu un 54 ms ar 720 mg dienas devu. Trešajā grupā (720 mg devas grupa) pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca 2. dienā.

Šie iepriekšēja klīniskā izmēģinājuma rezultāti uzrāda spēcīgu QT paildzinājuma potenciālu veselos brīvprātīgajos.

Saskaņā ar ICH E14 priekšrakstu („Neantiaritmisko zāļu iedarbības rezultātā vērojamā QT/QTc intervāla paildzinājuma un proaritmiskā potenciāla klīniskais novērtējums” / “The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs”, 2005) zālēm, „kas paildzina vidējo QT/QTc intervālu par > 20 ms, ir būtiski pieaugoša ticamība, ka tās ir proaritmiskas ...”. Novērotais maksimālais QTc intervāla palielinājums vienā noteiktā laika punktā bija 32 ms ar 240 mg dienas devu, 43 ms ar 480 mg dienas devu un 54 ms ar 720 mg dienas devu. Rezultāti rāda, ka QT/QTc paildzinājums nepārprotami ir atkarīgs no devas. ICH E 14 noteiktās 20 ms robežas ir nepārprotami pārsniegtas pat terapijā ar maksimālo ieteikto un apstiprināto devu (240 mg).

Tika secināts, ka ārstēšanā ar klobutinolu pastāv potenciāls dzīvību apdraudošas aritmijas risks.

Iegumuvs/risks

QT paildzinājums var izraisīt potenciālus dzīvību apdraudošus torsades de pointes.

Iepriekšēja klīniskā izmēģinājuma rezultāti uzrāda spēcīgu QT paildzinājuma potenciālu veselos brīvprātīgajos. Rezultāti rāda, ka QT/QTc paildzinājums ir nepārprotami atkarīgs no devas. ICH E 14 noteiktās 20 ms robežas ir nepārprotami pārsniegtas pat terapijā ar maksimālo ieteikto un apstiprināto devu (240 mg).

Klobutinols ir neopioīds klepu nomācošs līdzeklis, un gaidāmais labums ir simptomātisks. Ir pieejamas alternatīvas iespējas. Turklāt klobutinolu saturošās zāles parasti lieto ārpus struktūrām, kurās varētu veikt atbilstošu uzraudzību, lai novērstu vai noteiktu gadījumus saistībā ar QTc paildzinājumu.

Ņemot vērā visus šos elementus, CHMP secināja, ka klobutinola ieguvuma/riska samērs nav uzskatāms par labvēlīgu, un ieteica atsaukt I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību. Turklāt CHMP ieteica veikt pagaidu pasākumus, kas nepieciešami, ņemot vērā ar QT paildzinājumu saistīto potenciāli dzīvību apdraudošo risku, un tādēļ iesaka Eiropas Komisijai, gaidot galīgo pasākumu pieņemšanu, nekavējoties pārtraukt klobutinolu saturošu zāļu tirdzniecību un lietojumu visās attiecīgajās ES dalībvalstīs.

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKUMA PAMATOJUMS

Ievērojot to, ka

- Komiteja ņēma vērā procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu attiecībā uz klobutinolu saturošām zālēm;
- pēc pieejamo datu izskatīšanas Komiteja secināja, ka klobutinolam ir nepārprotams QT paildzināšanas potenciāls;
- Komiteja secināja, ka QT/QTc paildzinājums ir nepārprotami atkarīgs no devas un ka ICH E 14 noteiktās 20 ms robežas ir nepārprotami pārsniegtas pat terapijā ar maksimālo ieteikto un apstiprināto devu (240 mg);
- Komiteja ņēma vērā, ka klobutinols ir apstiprināts slimībai, kas neapdraud dzīvību un kurai ir pieejama alternatīva ārstēšana, un ka gaidāmais labums ir tikai simptomātisks; turklāt CHMP ņēma vērā, ka klobutinols ir pieejams bez receptes;
- Komiteja, ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, secināja, ka klobutinolu saturošu zāļu ieguvuma/riska samērs nav labvēlīgs.

Ievērojot grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punkta noteikumus, Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2007. gada 2. oktobrī sagatavoja atzinumu, rekomendējot I pielikumā uzskaitīto visu klobutinolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšanu. Turklāt CHMP ieteica veikt pagaidu pasākumus, kas nepieciešami, ņemot vērā ar QT paildzinājumu saistīto potenciāli dzīvību apdraudošo risku, un tādēļ iesaka Eiropas Komisijai, gaidot galīgo pasākumu pieņemšanu, nekavējoties pārtraukt klobutinolu saturošu zāļu tirdzniecību un lietojumu visās attiecīgajās ES dalībvalstīs.