

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO ZHODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH KLOBUTINOL (viz příloha I)

Klobutinol je synteticky vyrobené antitusikum neopioidního typu. Používá se ke krátkodobé léčbě dráždivého neproduktivního kašle.

Léčivé přípravky obsahující klobutinol jsou dostupné od roku 1961 a jsou registrované v řadě členských států EU (seznam léčivých přípravků obsahujících klobutinol registrovaných v EU je uveden v příloze I). Zahrnují tablety, perorálně užívané roztoky, sirupy a injekční roztoky, jež jsou v mnoha členských státech EU dostupné bez receptu, ať už jako generické či značkové přípravky. Většinu z nich dodává na trh společnost Boehringer Ingelheim pod názvem Silomat. Všechny léčivé přípravky obsahující klobutinol dostupné v EU jsou registrované dle národních registračních postupů.

Dne 30. srpna 2007 vydal příslušný německý úřad (BfArM) rychlé varování, v němž v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informoval členské státy, agenturu EMEA a Evropskou komisi o svém rozhodnutí pozastavit v Německu dne 31. srpna 2007 registraci všech léčivých přípravků obsahujících klobutinol, a to z důvodu zvýšeného rizika závažné arytmie, které je s užíváním klobutinolu spojeno.

Rozhodnutí příslušného německého úřadu vycházelo z nově dostupných předběžných výsledků klinické studie prováděné společností Boehringer Ingelheim, které ukázaly, že při léčbě klobutinolem dochází k prodloužení QTc intervalu.

Současně s rozhodnutím úřadu BfArM pozastavit v Německu všechny léčivé přípravky obsahující klobutinol, se společnost Boehringer Ingelheim rozhodla dobrovolně stáhnout své léčivé přípravky obsahující klobutinol z celosvětového trhu.

Výbor CHMP projednal záležitost na svém plenárním zasedání v září 2007 a v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, na zářijovém zasedání výboru bylo zahájeno řízení.

Bezpečnost

Na základě zveřejnění (Bellocq et al., 2004) případu mladého chlapce s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, který u něhož byly po užívání klobutinolu zaznamenány synkopy a komorové tachykardie typu Torsades de Pointes (TdP), příslušný německý orgán požádal společnost Boehringer Ingelheim, aby provedla předklinický výzkumný program, a později i klinickou studii, jež by zhodnotily riziko prodloužení QT intervalu.

Společnost Boehringer Ingelheim provedla elektrofyzilogické studie *in vitro* i *in vivo* dále charakterizovat potenciální účinek klobutinolu na vznik arytmií typu TdP. Výsledky neklinické studie naznačují, že klobutinol má potenciál způsobovat prodloužení QTc intervalu.

Za účelem doplnění výzkumu účinku klobutinolu na vznik arytmií typu TdP společnost Boehringer Ingelheim provedla studii zkoumající zvýšené dávky, a to na zdravých dobrovolnících, kteří užívali násobky nejvyšší doporučené léčebné dávky přípravku, která činí 80 mg klobutinolu třikrát denně. Primárním cílem studie byl výzkum bezpečnostních parametrů se speciálním důrazem na EKG (elektrokardiogram), snášenlivost a farmakokinetické vlastnosti klobutinolu u zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví po perorálním podání jednorázové dávky 80 mg a opakovaných zvýšených dávek: třikrát denně 80 mg (maximální doporučená léčebná dávka), 160 mg, 240 mg a 320 mg po dobu 7 dnů, plus závěrečné dávky 8. den ráno (= po dobu 8 dnů). Studie podávání zvýšených dávek byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a v jednotlivých skupinách kontrolována placebem. Podle plánu se jí mělo účastnit 48 zdravých dobrovolníků (mužů a žen), dvanáct v každé ze čtyř sekvenčních skupin.

Byly zaznamenány tyto maximální průměrné nárůsty QTc intervalu v jednom konkrétním časovém bodě: 32 ms u denní dávky 240 mg, 43 ms u denní dávky 480 mg a 54 ms u denní dávky 720 mg. Ve třetí skupině (denní dávka 720 mg) byla studie předčasně ukončena 2. den.

Tyto předběžné výsledky klinické studie vypovídají o výrazném účinku přípravku na prodloužení QT intervalu u zdravých dobrovolníků.

Metodologický pokyn ICH E14 („Klinické hodnocení prodloužení intervalu QT/QTc a proarytmického potenciálu jiných léčiv než antiarytmik“, 2005) uvádí, že „...pokud lék prodlužuje průměrnou hodnotu QT/QTc intervalu o více než 20 ms, výrazně tím stoupá pravděpodobnost, že bude vykazovat proarytmický účinek...“. Zaznamenané výsledky, tj. maximální průměrné nárůsty QTc intervalu v jednom konkrétním časovém bodě ve výši 32 ms u denní dávky 240 mg, 43 ms u denní dávky 480 mg a 54 ms u denní dávky 720 mg, jasně ukazují, že prodloužení QT/QTc intervalu je přímo závislé na dávce. K překročení hranice 20 mg stanovené metodologickým pokynem ICH E 14 evidentně dochází už při léčbě nejvyšší doporučenou – a tudíž schválenou – denní dávkou (240 mg).

Byl učiněn závěr, že léčba klobutinolem představuje potenciální riziko vzniku život ohrožující arytmie.

Přínos/riziko

Prodloužení QT intervalu může způsobit potenciálně život ohrožující arytmie typu Torsades de Pointes.

Předběžné výsledky klinické studie naznačují, že u zdravých dobrovolníků přípravek vykazuje silný účinek s ohledem na prodloužení QT intervalu. Výsledky též jasně ukazují, že prolongace QT/QTc intervalu je přímo úměrná podané dávce. K překročení hranice 20 mg stanovené metodickým pokynem ICH E 14 evidentně dochází už při léčbě nejvyšší doporučenou – a tudíž schválenou – denní dávkou (240 mg).

Klobutinol je antitusikum neopioidního typu a očekává se od něj přínos symptomatické povahy. Jsou dostupné alternativní možnosti léčby. Přípravky obsahující klobutinol se navíc obvykle používají mimo systémy, kde lze provádět náležité sledování za účelem prevence či zjištění výskytu případů souvisejících s prolongací QTc intervalu.

S ohledem na všechny tyto skutečnosti výbor CHMP došel k závěru, že poměr přínosů a rizik klobutinolu nelze považovat za příznivý, a doporučil zrušit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v příloze I. Výbor CHMP se rovněž vyjádřil v tom smyslu, že je potřeba přijmout dočasná opatření s ohledem na potenciálně život ohrožující riziko léčby klobutinolem, které s sebou nese prodloužení QT intervalu, a proto doporučuje Evropské komisi pozastavit prodej i používání přípravků obsahujících klobutinol ve všech dotčených členských státech EU po dobu čekání na přijetí konečných opatření.

ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP vzal v úvahu postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, pro léky obsahující klobutinol,
- výbor CHMP po prozkoumání dostupných údajů došel k závěru, že klobutinol má zcela jasně potenciál způsobovat prodloužení QT intervalu,
- výbor CHMP shledal, že prodloužení intervalu QT/QTc zcela jasně závisí na dávce a že k překročení limitu 20 ms, stanoveného metodickým pokynem ICH E14, dochází už při léčbě nejvyšší doporučenou – a tudíž schválenou – dávkou (240 mg),
- výbor CHMP zvážil, že klobutinol je schválen k léčbě onemocnění, které nepatří mezi život ohrožující a k jehož léčbě jsou dostupné alternativní prostředky, že se od něj očekává pouze

- přínos symptomatické povahy; výbor CMHP vzal na vědomé rovněž skutečnost, že klobutinol by mohl být dostupný bez předpisu,
- výbor CHMP vzhledem k výše uvedeným zjištěním došel k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících klobutinol není příznivý.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zřízený v rámci Evropské agentury pro léčivé přípravky v souladu s ustanoveními čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, dne 18. října 2007 vypracoval stanovisko, ve kterém doporučil zrušení rozhodnutí o registraci všech přípravků obsahujících klobutinol, uvedených v příloze I. Výbor CHMP dále uvedl, že je potřeba přijmout dočasná opatření s ohledem na potenciálně život ohrožující riziko léčby klobutinolem, které s sebou nese prodloužení QT intervalu, a proto doporučuje Evropské komisi pozastavit prodej i používání přípravků obsahujících klobutinol ve všech dotčených členských státech EU po dobu čekání na přijetí konečných opatření.