

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA EMEA:N ESITTÄMÄT MYYNTILUVAN PERUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE KLOBUTINOLIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Klobutinoli on syntetttinen ei-opioidi yskänlääke. Sitä käytetään ärsyttävän kuivan yskän lyhytaikaiseen hoitoon.

Klobutinolia sisältäviä lääkevalmisteita on ollut saatavilla vuodesta 1961 lähtien ja niitä on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa (liitteessä I on luettelo EU:ssa hyväksytyistä klobutinolia sisältävistä lääkevalmisteista). Näitä lääkevalmisteita on saatavilla useissa EU:n jäsenvaltioissa reseptivapaasti tabletteina, oraaliliuoksena, siirappeina ja injektioiliuoksena. Niitä on saatavilla rinnakkaisvalmisteina tai alkuperäisvalmisteina, suurimmaksi osaksi Boehringer Ingelheimin markkinoimana Silomat-nimisenä. Kaikki EU:n jäsenvaltioissa myytävät klobutinolia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty kansallisten menettelyjen mukaisesti.

Saksan toimivaltainen viranomainen (BfArM) antoi 30. elokuuta 2007 nopean hälytyksen, jossa se ilmoitti jäsenvaltioille, Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja Euroopan komissiolle muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti päätöksestään peruuttaa kaikkien klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa Saksassa 31. elokuuta 2007 klobutinoliin liittyvän vakavan rytmihäiriön lisääntyneen riskin vuoksi.

Saksan toimivaltaisen viranomaisen päätös perustui Boehringer Ingelheimin tekemästä uudesta kliinisestä kokeesta saatuihin alustaviin tuloksiin, jotka ovat osoittaneet QTc-ajan pidentyvän klobutinolihoidon aikana.

Samaan aikaan, kun BfArM päätti peruuttaa kaikkien klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat Saksassa, Boehringer Ingelheim päätti vapaaehtoisesti vetää klobutinolia sisältävät lääkevalmisteensa markkinoilta maailmanlaajuisesti.

CHMP keskusteli asiasta syyskuussa 2007 pidetyssä täysistunnossaan, ja muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan mukainen menettely aloitettiin CHMP:n syyskuun 2007 kokouksessa.

Turvallisuus

Saksan toimivaltainen viranomainen pyysi Boehringer Ingelheimia toteuttamaan prekliinisen tutkimusohjelman ja tekemään myöhemmin kliinisen tutkimuksen QT:n pidentymisen riskin arvioimiseksi. Pyyntö seurasi nuoren pojan tapauksen julkaisemista (Bellocq et al., 2004). Pojalle, jolla on synnynnäinen ”pitkä QT” -syndrooma, kehittyi synkopee ja kääntyvien kärkien takykardia.

Boehringer Ingelheim teki sekä *in vitro*- että *in vivo* -elektrofysiologisen tutkimuksen klobutinolin torsadogeenisen mahdollisuuden tarkempaa selvittämistä varten. Ei-kliinisen tutkimuksen tulokset osoittavat, että klobutinoli saattaa pidentää QTc-aikaa.

Boehringer Ingelheim tutki klobutinolin torsadogeenista mahdollisuutta tarkemmin tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin useita suurenevia annoksia, jotka ylittivät klobutinolin suurimman suositellun hoitoannoksen 80 mg t.i.d. (kolmesti päivässä). Tutkimuksen pääasiallisena tarkoituksena oli tutkia turvallisuusparametreja painottaen erityisesti klobutinolin EKG:tä (elektrokardiogrammia), siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa terveillä mies- ja naisvapaaehtoisilla yhden suun kautta annetun 80 mg:n annoksen jälkeen sekä toistettujen seitsemän päivän ajan annettujen suurennettujen annosten 80 mg t.i.d. (= suurin suositeltu hoitoannos), 160 mg, 240 mg ja 320 mg sekä kahdeksannen tutkimuspäivän aamuna annetun viimeisen annoksen jälkeen (= kahdeksan päivän ajalta). Usean suurennetun annoksen koe oli satunnaistettu, annosryhmissä lumelääkekontrolloitu kaksoissokkotutkimus. Tutkimukseen oli suunnitelman mukaan tarkoitus osallistua 48 tervettä vapaaehtoista (miehiä ja naisia) neljänä perättäisenä ryhmänä, joissa kussakin olisi 12 vapaaehtoista.

Yhden tietyn ajankohdan havaittu QTc-ajan suurin keskimääräinen pidentyminen oli 32 ms päivittäisellä 240 milligramman annoksella, 43 ms päivittäisellä 480 milligramman annoksella ja 54 ms päivittäisellä 720 milligramman annoksella. Tutkimus keskeytettiin kolmannessa ryhmässä (720 mg:n annoksen ryhmä) ennenaikaisesti tutkimuksen toisena päivänä.

Näiden alustavien kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat merkittävän QT-ajan pidentymisen mahdollisuuden terveillä vapaaehtoisilla.

ICH:n E14-ohjeen ("Muiden kuin rytmihäiriölääkkeiden aiheuttaman QT/QTc-ajan pidentymisen ja proarytmisen vaikutuksen mahdollisuuden kliininen arviointi", 2005) mukaisesti lääkkeet, "jotka pidentävät keskimääräistä QT/QTc-aikaa > 20 ms, saattavat lisätä merkittävästi proarytmisen vaikutuksen todennäköisyyttä – –". Yhden tietyn ajankohdan havaittu QTc-ajan suurin keskimääräinen pidentyminen oli 32 ms päivittäisellä 240 milligramman annoksella, 43 ms päivittäisellä 480 milligramman annoksella ja 54 ms päivittäisellä 720 milligramman annoksella. Tulokset osoittavat, että QT-/QTc-ajan pidentyminen on selvästi annoksesta riippuvainen. ICH:n E14-raja 20 ms ylittyy selvästi myös suurimmalla suositellulla ja hyväksytyllä annoksella (240 mg).

Näin ollen katsottiin, että klobutinolihoito saattaa aiheuttaa hengenvaarallisen rytmihäiriön vaaran.

Hyöty-riskisuhde

QT-ajan pidentyminen saattaa aiheuttaa hengenvaarallista kääntyvien kärkien takykardiaa.

Alustavien kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat merkittävän QT-ajan pidentymisen mahdollisuuden terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset osoittavat, että QT-/QTc-ajan pidentyminen on selvästi annoksesta riippuvainen. ICH:n E14-raja 20 ms ylittyy selvästi myös suurimmalla suositellulla ja hyväksytyllä annoksella (240 mg).

Klobutinoli on ei-opioidi yskänlääke, ja odotettu hyöty kohdistuu oireisiin. Vaihtoehtoisia lääkevalmisteita on saatavilla. Lisäksi klobutinolia sisältäviä valmisteita käytetään yleensä muualla kuin sellaisissa tiloissa, joissa riittävä valvonta olisi mahdollista QTc-ajan pidentymiseen liittyvien tapahtumien ehkäisemiseksi tai havaitsemiseksi.

Lääkevalmistekomitea otti kaikki nämä seikat huomioon ja kasoi, ettei klobutinolin hyöty-riskisuhdetta voi pitää suotuisana. Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista. Lääkevalmistekomitea kastoi myös, että tilapäisiä toimenpiteitä tarvitaan QT-ajan pidentymiseen liittyvän mahdollisesti hengenvaarallisen riskin vuoksi, ja suosittelee siksi Euroopan komissiolle, että klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden myynti ja käyttö keskeytetään välittömästi kaikissa asianosaisissa EU:n jäsenvaltioissa sillä välin, kun lopullisten toimenpiteiden käyttöönottoa odotetaan.

MYYNTELUPUEN PERUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- lääkevalmistekomitea tarkasti muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisen käsittelypyynnön, joka koski klobutinolia sisältäviä lääkevalmisteita
- saatavilla olevat tiedot tarkastettuaan komitea katsoi, että klobutinoliin liittyy selvä QT-ajan pidentymisen mahdollisuus
- Komitea katsoi, että QT-/QTc-ajan pidentyminen riippuu selvästi annoksesta ja että ICH:n E14-ohjeen mukaiset 20 millisekunnin rajat ylittyvät selvästi jopa suurinta suositeltua ja hyväksyttyä annosta (240 mg) käytettäessä
- komitea katsoi, että klobutinoli on hyväksytty sellaisen sairauden hoitoon, joka ei ole hengenvaarallinen ja jota varten on saatavilla vaihtoehtoisia lääkevalmisteita, ja lisäksi, että odotettu hyöty on vain oireisiin kohdistuva. Lisäksi CHMP otti huomioon, että klobutinolia sisältäviä lääkevalmisteita saattaa olla saatavilla reseptivapaasti.

- Komitea katsoi edellä mainittujen havaintojen perusteella, ettei klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuisa.

Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) laati muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan säännösten mukaisesti 18. lokakuuta 2007 lausunnon, jossa suositellaan kaikkien liitteessä I mainittujen klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista. CHMP suositteli myös, että QT-ajan pitenemiseen liittyvän mahdollisesti hengenvaarallisen riskin vuoksi tarvitaan tilapäisiä toimenpiteitä. Tämän vuoksi komitea suosittelee Euroopan komissiolle, että klobutinolia sisältävien lääkevalmisteiden myynti ja käyttö keskeytetään välittömästi kaikissa asianosaisissa jäsenvaltioissa sillä välin, kun lopullisten toimenpiteiden käyttöönottoa odotetaan.