

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EMEA ÁLTALI VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A KLOBUTINOL TARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK (lásd I. Melléklet) ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA

A klobutinol egy szintetikus nem opioid köhögéscsillapító. Az irritábilis nem produktív köhögés rövid távú kezelésére használják.

A klobutinol tartalmú gyógyszerek 1961 óta vannak forgalomban, és számos EU tagállamban engedélyezettek (az EU-ban engedélyezett klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmények listáját lásd az I. Mellékletben). A készítmények között vannak tabletták, belsőleges oldatok, szirupok és injekciós oldatok, és számos EU tagállamban recept nélkül kaphatók. Kaphatók generikus vagy márkaneves készítményként, főként a Boehringer Ingelheim forgalmazza Silomat kereskedelmi néven. Valamennyi klobutinol tartalmú gyógyszerkészítményt nemzeti eljárás keretében engedélyezték az EU-ban.

2007. augusztus 30-án a Német Illetékes Hatóság (BfArM) egy Gyors Riasztást tett közzé, melyben a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének megfelelően arról a döntéséről tájékoztatta a Tagállamokat, az Európai Gyógyszer Ügynökséget (EMA) és az Európai Bizottságot, hogy 2007. augusztus 31-én Németországban felfüggeszti valamennyi klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyét a klobutinol alkalmazásához társuló súlyos arrhythmia megnövekedett kockázata miatt.

A Német Illetékes Hatóság döntése a Boehringer Ingelheim által végzett klinikai vizsgálatból származó nem régóta rendelkezésre álló előzetes eredményen alapult, ami a QTc intervallum klobutinol kezelés alatti megnyúlását mutatta.

A BfArM valamennyi klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmény németországi felfüggesztésére vonatkozó döntésével egyidejűleg a Boehringer Ingelheim a klobutinol tartalmú gyógyszerkészítményeinek a világpiacon történő önkéntes visszavonása mellett döntött.

A CHMP az ügyet a 2007. szeptemberi plenáris ülésén vitatta meg, és a 2007. szeptemberi ülésén megindította a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke (2) bekezdése szerinti eljárást.

Biztonságosság

Hivatkozva egy veleszületett megnyúlt QT szindrómában szenvedő fiatal fiú esetét leíró publikációra (Bellocq et al., 2004), akinél a klobutinol bevitelét követően hirtelen ájulás és Torsades de Pointes lépett fel, a Német Illetékes Hatóság arra kérte a Boehringer Ingelheimet, hogy hajtson végre egy preklinikai vizsgálati programot – és később – végezzen egy klinikai vizsgálatot a QT megnyúlás kockázatának értékelésére.

A Boehringer Ingelheim *in vitro* és *in vivo* elektrofiziológiai vizsgálatokat végzett azzal a céllal, hogy részletesebben jellemezze a klobutinol torsadogén potenciálját. A nem klinikai vizsgálatok eredményei azt jelzik, hogy a klobutinol rendelkezik QTc intervallum megnyújtó potenciállal.

A klobutinol torsadogén potenciáljának további vizsgálatait során a Boehringer Ingelheim többszörösen megnövelte, a naponta háromszor 80 mg legmagasabb ajánlott klobutinol terápiás adagot meghaladó adaggal végzett vizsgálatot önkéntes felnőtteken. A vizsgálat elsődleges célja a biztonságossági paraméterek tanulmányozása volt, különös tekintettel az EKG-ra (elektrokardiogram), a tolerálhatóságra, valamint a klobutinol farmakokinetikájára egészséges férfi és női önkénteseken 80 mg egyszeri és a naponta háromszor, ismételt megemelt 80 mg-os (=legnagyobb ajánlott terápiás adag), 160, 240 és 320 mg-os adag szájon át 7 napon keresztül, plusz egy utolsó adagnak a 8. nap reggelén (= 8 napig) történő alkalmazását követően. A többszörösen megemelt adaggal végzett vizsgálat randomizált, kettős vak és placebóval ellenőrzött volt a dóziscsoportokon belül. 48 egészséges önkéntes (férfi és nő) részvétele volt tervbe véve, négy egymás utáni, egyenként 12 önkéntest tartalmazó csoportban.

A QTc intervallum megfigyelt legnagyobb átlagos növekedése egy meghatározott időpontban 32 ms volt 240 mg napi adag, 43 ms 480 mg napi adag és 54 ms 720 mg napi adag esetén. A vizsgálat idő előtt, a 2. napon megszakadt a harmadik csoportban (a 720 mg adagú csoport).

Ezek az előzetes vizsgálati eredmények erős QT megnyúlási potenciált mutatnak egészséges önkénteseken.

Az ICH E14 irányelv (A QT/QTc intervallum megnyúlásának és a nem antiarrhythmias hatású gyógyszerek proarrhythmias potenciáljának klinikai értékelése, 2005) szerint azok a gyógyszerek, amelyek „az átlagos QT/QTc intervallumot > 20 ms-mal hosszabbítják meg, jelentősen megnövelik a proarrhythmia valószínűségét...”. A QTc intervallum megfigyelt legnagyobb átlagos növekedése egy meghatározott időpontban 32 ms volt 240 mg napi adag, 43 ms 480 mg napi adag és 54 ms 720 mg napi adag esetén. Az eredmények azt mutatják, hogy a QT/QTc megnyúlása egyértelműen dóziszfüggő. A 20 ms-os ICH E 14 határértékeket a legnagyobb ajánlott és engedélyezett adaggal (240 mg) végzett terápia alatt is egyértelműen meghaladják még.

Azt a következtetést vonták le, hogy a klobutinolal végzett kezelés alatt fennáll az életet veszélyeztető arrhythmia potenciális kockázata.

Előny/kockázat

A potenciálisan az életet veszélyeztető torsades de pointes-okat valószínűleg a QT megnyúlása okozza.

Az előzetes klinikai vizsgálati eredmények erős QT megnyújtási potenciált jeleznek egészséges önkénteseken. Az eredmények azt mutatják, hogy a QT/QTc megnyúlása egyértelműen dóziszfüggő. A 20 ms-os ICH E 14 határértékeket egyértelműen túllépik még a legnagyobb ajánlott és engedélyezett adaggal (240 mg) végzett terápia alatt is.

A klobutinol egy nem opioid köhögéscsillapító és a várható előnyei tünetiek. Léteznek alternatív kezelési lehetőségek is. Ezen túlmenően a klobutinol tartalmú készítményeket olyan struktúrákon kívül alkalmazzák, ahol megfelelő ellenőrzési lehetőségek állnak rendelkezésre a QTc megnyúlásával összefüggő események megelőzésére vagy kimutatására.

Mindezeket az elemeket figyelembe véve a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a klobutinol előny/kockázat aránya nem tekinthető kedvezőnek és az I. Mellékletben említett gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta. A CMHP ajánlásában az is szerepel, hogy tekintettel a QT megnyúlásával járó potenciálisan az életet fenyegető kockázatokra, ideiglenes intézkedésekre van szükség, és ezért azt javasolja az Európai Bizottságnak, hogy a klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmények forgalmazását és alkalmazását haladéktalanul függeszse fel a záró intézkedés elfogadására váró valamennyi érintett EU Tagállamban.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA

Tekintettel arra, hogy

- a Bizottság a klobutinol tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozóan tekintetbe vette a módosított 2001/83/EK irányelv 107 cikke szerinti eljárást;
- a rendelkezésre álló adatok áttekintése után a Bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a klobutinol egyértelműen QT megnyújtási potenciállal rendelkezik;
- a Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a QT/QTc megnyúlás egyértelműen dóziszfüggő és hogy a 20 ms-os ICH E14 határértékeket a legmagasabb ajánlott és engedélyezett adaggal (240 mg) végzett kezelés alatt is egyértelműen túllépik;
- a Bizottság figyelembe vett, hogy a klobutinolt egy olyan, nem az életet fenyegető betegség kezelésére engedélyezték, melyre alternatív kezelési lehetőségek is vannak és a várható előnyök

csak tünetiek; továbbá a CHMP azt is figyelembe vette, hogy a klobutinol recept nélkül kapható;

- a Bizottság a fenti megállapítások fényében azt a következtetést vonta le, hogy a klobutinolt tartalmazó gyógyszerkészítmények előny/kockázat aránya nem kedvező.

A módosított 2001/83/EK irányelv 107 cikke (2) bekezdése szerinti rendelkezést követve az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) 2007. október 18-án az I. Mellékletben szereplő valamennyi klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének a visszavonását javasló szakvéleményt készített. A CMHP ajánlásában az is szerepel, hogy tekintettel a QT megnyúlásával járó, potenciálisan az életet fenyegető kockázatokra, ideiglenes intézkedésekre van szükség, és ezért azt javasolja az Európai Bizottságnak, hogy a klobutinol tartalmú gyógyszerkészítmények forgalmazását és alkalmazását haladéktalanul függessze fel a záró intézkedés elfogadására váró valamennyi érintett EU tagállamban.