

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYCOFANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH KLOBUTINOL (zob. Aneks I)

Klobutinol jest syntetycznym, nieopiodowym lekiem przeciwkaszlowym. Stosuje się go w krótkotrwałym leczeniu drażniącego, nieproduktywnego kaszlu.

Produkty lecznicze zawierające klobutinol są dostępne od 1961 r. i są dopuszczone do obrotu w wielu państwach członkowskich UE (lista produktów leczniczych zawierających klobutinol dopuszczonych do obrotu w UE jest przedstawiona w Aneksie I). Należą do nich tabletki, roztwory doustne, syropy i roztwory do wstrzykiwań. Preparaty te są dostępne bez recepty w wielu państwach członkowskich UE. Są one dostępne jako leki generyczne lub opatentowane, w większości produkowane przez firmę Boehringer Ingelheim pod nazwą handlową Silomat. Wszystkie produkty lecznicze zawierające klobutinol są dopuszczone do obrotu w UE w procedurach krajowych.

W dniu 30 sierpnia 2007 r. właściwy niemiecki organ (BfArM) wydał szybkie ostrzeżenie informujące państwa członkowskie, EMEA i Komisję Europejską, zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, o swojej decyzji w sprawie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych zawierających klobutinol w Niemczech w dniu 31 sierpnia 2007 r. z powodu podwyższonego ryzyka poważnych zaburzeń rytmu serca związanych z klobutinolem.

Decyzja właściwego niemieckiego organu była oparta na nowych, wstępnych wynikach badania klinicznego przeprowadzonego przez firmę Boehringer Ingelheim, które wykazało wydłużenie odcinka QTc podczas leczenia klobutinolem.

Równocześnie z decyzją BfArM o zawieszeniu wszystkich produktów leczniczych zawierających klobutinol w Niemczech, firma Boehringer Ingelheim postanowiła z własnej inicjatywy wycofać swoje produkty lecznicze zawierające klobutinol z rynku na całym świecie.

CHMP omówił tę kwestię podczas sesji plenarnej we wrześniu 2007 r., a podczas sesji CHMP we wrześniu 2007 r. rozpoczęto procedurę zgodnie z art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

Bezpieczeństwo

Po publikacji (Bellocq i wsp., 2004), dotyczącej przypadku młodego chłopca z wrodzonym zespołem długiego odcinka QT, u którego wystąpiły omdlenia i zaburzenia rytmu serca pod postacią „torsades de pointes” po przyjęciu klobutinolu, właściwy niemiecki organ zażądał od firmy Boehringer Ingelheim przeprowadzenia programu badań przedklinicznych oraz – w późniejszym czasie – badania klinicznego w celu oceny wydłużenia odcinka QT.

Firma Boehringer Ingelheim przeprowadziła badania elektrofizjologiczne zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, w celu dodatkowej oceny ryzyka wywoływania zaburzeń rytmu serca przez klobutinol. Wyniki badania nieklinicznego wskazują na to, że klobutinol może wydłużać odcinek QTc.

Aby dodatkowo ocenić ryzyko wywoływania zaburzeń rytmu serca przez klobutinol, firma Boehringer Ingelheim przeprowadziła badanie wielu rosnących dawek, z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymywali dawki przekraczające najwyższą zalecaną dawkę terapeutyczną dawkę wynoszącą 80 mg klobutinolu trzy razy na dobę. Podstawowym celem tego badania była ocena parametrów bezpieczeństwa ze szczególnym uwzględnieniem wyników badania EKG (elektrokardiogramu), tolerancji i farmakokinetyki klobutinolu u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej po podaniu doustnym dawki pojedynczej 80 mg i powtarzanych, rosnących, podawanych trzy razy na dobę dawek: 80 mg (=maksymalna zalecana dawka terapeutyczna), 160 mg, 240 mg i 320 mg przez 7 dni plus dawka końcowa rano 8. dnia (= ponad 8 dni). Badanie wielu rosnących dawek było randomizowane, podwójnie ślepe i kontrolowane za pomocą placebo w grupach dawkowania. Zaplanowano udział 48 zdrowych ochotników (płci męskiej i żeńskiej) w czterech sekwencyjnych grupach po dwunastu ochotników w każdej z nich.

Zaobserwowane maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTc w jednym określonym punkcie czasowym wynosiło 32 ms dla dawki dobowej 240 mg, 43 ms dla dawki dobowej 480 mg i 54 ms dla dawki dobowej 720 mg. Badanie przerwano przedterminowo w dniu 2 w trzeciej grupie (grupa dawki 720 mg).

Te wstępne wyniki badania klinicznego wykazują wyraźne ryzyko wydłużenia odcinka QT u zdrowych ochotników.

Według wytycznych ICH E14 („Ocena kliniczna wydłużenia odcinka QT/QTc i ryzyka wywoływania zaburzeń rytmu serca przez leki inne niż przeciwarytmiczne”, 2005), leki, które wydłużają średni odcinek QT/QTc o > 20 ms są związane z istotnym podwyższeniem ryzyka wywoływania zaburzeń rytmu serca...”. Zaobserwowane maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTc w jednym określonym punkcie czasowym wynosiło 32 ms dla dawki dobowej 240 mg, 43 ms dla dawki dobowej 480 mg i 54 ms dla dawki dobowej 720 mg. Wyniki te świadczą o tym, że wydłużenie odcinka QT/QTc jest wyraźnie zależne od dawki. Określone w wytycznych ICH E14 ograniczenie do 20 ms zostało wyraźnie przekroczone nawet podczas leczenia najwyższą zalecaną i zatwierdzoną dawką (240 mg).

Uznano, że leczenie klobutinolem jest związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.

Stosunek korzyści do ryzyka

Wydłużenie odcinka QT może powodować potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca pod postacią „torsades de pointes”.

Wyniki wstępnego badania klinicznego wykazują wyraźne ryzyko wydłużenia odcinka QT u zdrowych ochotników. Wyniki te świadczą o tym, że wydłużenie odcinka QT/QTc jest wyraźnie zależne od dawki. Określone w wytycznych ICH E14 ograniczenie do 20 ms zostało wyraźnie przekroczone nawet podczas leczenia najwyższą zalecaną i zatwierdzoną dawką (240 mg).

Klobutinol jest nieopioidowym lekiem przeciwkaszlowym, a oczekiwane korzyści są objawowe. Dostępne są alternatywne opcje. Ponadto produkty zawierające klobutinol są zazwyczaj stosowane poza placówkami, w jakich można prowadzić odpowiednie monitorowanie w celu uniknięcia lub wykrycia zdarzeń związanych z wydłużeniem odcinka QTc.

Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla klobutinolu jest niekorzystny i zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I. CHMP uznał także za konieczne podjęcie tymczasowych działań związanych z potencjalnie zagrażającym życiu ryzykiem związanym z wydłużeniem odcinka QT, w związku z czym zalecił Komisji Europejskiej niezwłoczne zawieszenie sprzedaży i stosowania produktów leczniczych zawierających klobutinol we wszystkich państwach członkowskich UE, których to dotyczy, w oczekiwaniu na podjęcie ostatecznych działań.

PODSTAWY DO WYCOFANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w sprawie produktów leczniczych zawierających klobutinol;
- po przeanalizowaniu dostępnych danych Komitet uznał, że klobutinol może wyraźnie wydłużać odcinek QT;
- Komitet uznał, że wydłużenie odcinka QT/QTc jest wyraźnie zależne od dawki oraz że określone w wytycznych ICH E14 ograniczenie do 20 ms zostało wyraźnie przekroczone nawet podczas leczenia najwyższą zalecaną i zatwierdzoną dawką (240 mg);
- Komitet uznał, że klobutinol jest zatwierdzony do leczenia choroby, która nie jest zagrażająca życiu i dla której dostępne są alternatywne metody leczenia, a oczekiwane korzyści mają charakter jedynie objawowy; Komitet uwzględnił także fakt, iż klobutinol może być dostępny bez recepty;

- w świetle powyższych obserwacji Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających klobutinol nie jest korzystny.

Zgodnie z postanowieniami art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, w dniu 18 października 2007 r. Komitet Agencji ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) przygotował opinię zalecającą wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych zawierających klobutinol wymienionych w Aneksie I. CHMP uznał także za konieczne podjęcie tymczasowych działań związanych z potencjalnie zagrażającym życiu ryzykiem związanym z wydłużeniem odcinka QT, w związku z czym zalecił Komisji Europejskiej niezwłoczne zawieszenie sprzedaży i stosowania produktów leczniczych zawierających klobutinol we wszystkich państwach członkowskich UE, których to dotyczy, w oczekiwaniu na podjęcie ostatecznych działań.