

PRÍLOHA II

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH KLOBUTINOL (pozri prílohu I)

Klobutinol je syntetický neopioidný prostriedok proti kašľu. Používa sa na krátkodobú liečbu dráždivého neproduktívneho kašľa.

Lieky obsahujúce klobutinol sú dostupné od roku 1961 a sú schválené v niekoľkých členských štátoch EÚ (zoznam liekov obsahujúcich klobutinol a schválených v EÚ sa nachádza v prílohe I). Tieto lieky zahŕňajú tablety, perorálne roztoky, sirupy a injekčné roztoky a v mnohých členských štátoch EÚ sú voľne predajné. Sú dostupné ako generické alebo značkové lieky a väčšinou ich predáva spoločnosť Boehringer Ingelheim pod obchodným názvom Silomat. Všetky lieky obsahujúce klobutinol sú v EÚ schválené na základe vnútroštátnych postupov.

Dňa 30. augusta 2007 vydal príslušný úrad v Nemecku (BfArM) rýchlu výstrahu informujúcu členské štáty, agentúru EMEA a Európsku komisiu v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v platnom znení o svojom rozhodnutí pozastaviť dňa 31. augusta 2007 platnosť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce klobutinol v Nemecku z dôvodu zvýšeného rizika závažnej arytmie spojenej s klobutinolom.

Rozhodnutie príslušného úradu v Nemecku bolo založené na nových dostupných predbežných výsledkoch klinickej skúšky, ktorú uskutočnila spoločnosť Boehringer Ingelheim a ktorá dokázala predĺženie intervalu QTc pri liečbe klobutinolom. V rovnakom čase, ako úrad BfArM v Nemecku rozhodol o pozastavení všetkých liekov obsahujúcich klobutinol, sa spoločnosť Boehringer Ingelheim rozhodla dobrovoľne na celom svete stiahnuť z trhu svoje lieky obsahujúce klobutinol.

Výbor CHMP túto záležitosť prediskutoval v septembri 2007 na svojej plenárnej zasadnutia a v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v platnom znení sa v septembri 2007 na zasadnutí výboru CHMP začalo konanie.

Bezpečnosť

Pokiaľ ide o zverejnenie (Bellocq et al., 2004) prípadu chlapca s vrodeným syndrómom predĺženého intervalu QT, v prípade ktorého sa po užití klobutinolu vyskytli synkopy a torsades de pointes, príslušný úrad v Nemecku požiadal spoločnosť Boehringer Ingelheim, aby uskutočnila predklinický výskumný program a neskôr aj klinickú štúdiu na vyhodnotenie rizika predĺženia intervalu QT.

Spoločnosť Boehringer Ingelheim uskutočnila elektrofyziológické štúdie *in vitro* aj *in vivo* s cieľom podrobnejšie charakterizovať torsadogénny potenciál klobutinolu. Z výsledkov neklinickej štúdie vyplýva, že klobutinol má potenciál predĺžiť interval QTc.

Pokiaľ ide o ďalší výskum torsadogénneho potenciálu klobutinolu, spoločnosť Boehringer Ingelheim uskutočnila štúdiu skúmajúcu viaceré stúpajúce dávky v prípade zdravých dobrovoľníkov, pričom dávky prekročili najvyššiu odporúčanú terapeutickú dávku 80 mg klobutinolu t.i.d. (trikrát denne). Primárnym cieľom štúdie bolo preskúmať parametre bezpečnosti s mimoriadnym dôrazom na EKG (elektrokardiogram), tolerovateľnosť a farmakokinetiku klobutinolu v prípade zdravých dobrovoľníkov, mužov i žien, po perorálnom podaní jedinej dávky 80 mg a po opakovaných stúpajúcich dávkach 80 mg t.i.d. (= maximálna odporúčaná terapeutická dávka), 160 mg, 240 mg a 320 mg počas 7 dní plus posledná ranná dávka na 8. deň (= počas 8 dní). Skúška skúmajúca viaceré stúpajúce dávky v dávkovacích skupinách bola randomizovaná, dvojito zaslepená a kontrolovaná placebom. Podľa plánu sa na skúške zúčastnilo 48 zdravých dobrovoľníkov (muži a ženy) v štyroch postupných skupinách, pričom v každej skupine bolo dvanásť dobrovoľníkov.

Pozorvané maximálne priemerné predĺženie intervalu QTc v jednom konkrétnom časovom bode bolo 32 ms v prípade dennej dávky 240 mg, 43 ms v prípade dennej dávky 480 mg a 54 ms v prípade dennej dávky 720 mg. Štúdia bola v tretej skupine predčasne ukončená na 2. deň (skupina s dávkou 720 mg).

Tieto predbežné výsledky klinickej skúšky dokazujú silný potenciál predĺženia intervalu QT v prípade zdravých dobrovoľníkov.

Podľa usmernenia ICH E14 ("The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: *Klinické hodnotenie predĺženia intervalu QT/QTc a proarytmický potenciál neantiarytmických liekov*" 2005) lieky „ktoré predlžujú priemerný interval QT/QTc o > 20 ms, sú s podstatne vyššou pravdepodobnosťou proarytmické...“. Zistené maximálne priemerné predĺženie intervalu QTc v jednom konkrétnom časovom bode bolo 32 ms v prípade dennej dávky 240 mg, 43 ms v prípade dennej dávky 480 mg a 54 ms v prípade dennej dávky 720 mg. Z výsledkov vyplýva, že predĺženie intervalu QT/QTc jednoznačne závisí od dávky. Limity usmernenia ICH E14 20 ms sú jasne prekročené, dokonca aj pri liečbe najvyššou odporúčanou a schválenou dávkou (240 mg).

Dospelo sa k záveru, že pri liečbe klobutinolom existuje potenciálne riziko život ohrozujúcej arytmie.

Prínos/riziko

Potenciálne život ohrozujúce torsades de pointes môžu byť zapríčinené predĺžením intervalu QT.

Predbežné výsledky klinickej skúšky dokazujú silný potenciál predĺženia intervalu QT v prípade zdravých dobrovoľníkov. Z výsledkov vyplýva, že predĺženie intervalu QT/QTc jednoznačne závisí od dávky. Limity usmernenia ICH E14 20 ms sú jasne prekročené, dokonca aj pri liečbe najvyššou odporúčanou a schválenou dávkou (240 mg).

Klobutinol je neopioidný prostriedok proti kašľu a očakávaný prínos je symptomatický. Sú dostupné alternatívne možnosti liečby. Lieky obsahujúce klobutinol sa okrem toho používajú mimo štruktúr, v rámci ktorých by sa mohlo uskutočniť primerané sledovanie na prevenciu alebo zistenie udalostí spojených s predĺžením intervalu QTc.

Po zohľadnení všetkých týchto skutočností výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre klobutinol sa nepovažuje za priaznivý a odporučil zrušiť povolenie na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I. Výbor CHMP tiež odporučil dočasné opatrenia, ktoré sú potrebné vzhľadom na potenciálne riziko ohrozujúce život spojené s predĺžením intervalu QT, a preto Európskej komisii odporučil, aby bolo neodkladne zrušené povolenie na uvedenie na trh a používanie liekov obsahujúcich klobutinol vo všetkých príslušných členských štátoch EÚ očakávajúcich prijatie konečných opatrení.

ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v platom znení pre lieky obsahujúce klobutinol,
- výbor po preskúmaní dostupných údajov dospel k záveru, že klobutinol má jasný potenciál na predĺženie intervalu QT,
- výbor dospel k záveru, že predĺženie intervalu QT/QTc jednoznačne závisí od dávky a že limity usmernenia ICH E14 20 ms sú jasne prekročené, dokonca aj pri liečbe najvyššou odporúčanou a schválenou dávkou (240 mg),
- výbor vzal do úvahy, že klobutinol je schválený pre život neohrozujúce ochorenie, pre ktoré existujú dostupné alternatívne možnosti liečby a že očakávaný prínos je len symptomatický; výbor CHMP okrem toho vzal do úvahy, že klobutinol by mohol byť dostupný aj bez lekárskeho predpisu,

- výbor vzhľadom na vyššie uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich klobutinol nie je priaznivý.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) na základe ustanovení článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v platnom znení pripravil dňa 18. októbra stanovisko odporúčajúce zrušenie povolenia na uvedenie na trh všetkých liekov obsahujúcich klobutinol, ktoré sú uvedené v prílohe I. Výbor CHMP tiež odporučil dočasné opatrenia, ktoré sú potrebné vzhľadom na potenciálne riziko ohrozenia života spojené s predĺžením intervalu QT, a preto odporučil Európskej komisii, aby bolo neodkladne zrušené povolenie na uvedenie na trh a používanie liekov obsahujúcich klobutinol vo všetkých príslušných členských štátoch EÚ očakávajúcich prijatie konečných opatrení.