

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА РАЗРЕШЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ КЛОБУТИНОЛ (виж Приложение I)

Клобутинол е синтетично неопиоидно средство за потискане на кашлицата. Прилага се за краткосрочно лечение на дразнеща, непродуктивна кашлица.

Лекарствени продукти, съдържащи клобутинол, се предлагат от 1961 г. и са разрешени за употреба в няколко държави-членки на ЕС (виж Приложение I за списъка на клобутинол-съдържащите лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС). Те включват таблетки, разтвори за перорална употреба, сиропи и инжекционни разтвори и се предлагат без рецепта в много държави-членки на ЕС. Предлагат се под формата на лекарства с генерични или търговски наименования, най-вече от Boehringer Ingelheim под търговското наименование Silomat. Всички клобутинол-съдържащи лекарствени продукти в ЕС са разрешени за употреба съгласно национални процедури.

На 30 август 2007 г. компетентният орган в Германия (BfArM) издава бързо предупреждение с информация за държавите-членки, ЕМЕА и Европейската комисия, съгласно член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за решението си да преустанови действието на разрешението за употреба на всички клобутинол-съдържащи лекарствени продукти в Германия от 31 август 2007 г. поради повишен риск от сериозни аритмии, свързани с клобутинол.

Решението на компетентния орган в Германия е взето на базата на новополучени предварителни резултати от клинично изпитване, проведено от Boehringer Ingelheim, които доказват удължаване на QTc интервала при лечение с клобутинол. Едновременно с решението на BfArM да забрани всички клобутинол-съдържащи лекарствени продукти в Германия, Boehringer Ingelheim решава доброволно да изтегли своите клобутинол-съдържащи лекарствени продукти от всички световни пазари.

На пленарното си заседание през септември 2007 г. CHMP обсъжда въпроса, а процедурата съгласно член 107, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, е започната на заседанието на CHMP през септември 2007 г.

Безопасност

След публикация (Bellocq et al., 2004) за случай на момче с вроден синдром на удължен QT интервал, което е получило синкопи и торсади (бърза полиморфна камерна тахикардия с характерно „усукване” на QRS комплекса около изоелектричната линия) след прием на клобутинол, компетентният орган в Германия изисква Boehringer Ingelheim да осъществи предклинична изследователска програма, а по-късно и клинично проучване за оценка на риска от удължаване на QT интервала.

Boehringer Ingelheim провежда, както *in vitro*, така и *in vivo* електрофизиологични проучвания с цел да се характеризира по-обстойно торсадогенният потенциал на клобутинола. Резултатите от неклиничното проучване показват, че клобутинолът притежава потенциал да удължава QTc интервала.

С цел по-нататъшно изследване на торсадогенния потенциал на клобутинола Boehringer Ingelheim провежда проучване с многократна повишаваща се доза при здрави доброволци с дози, превишаващи най-високата препоръчвана терапевтична доза от 80 mg клобутинол три пъти дневно. Основната цел на проучването е да се проучат параметрите за безопасност с особено внимание към ЕКГ (електрокардиограмата), поносимостта и фармакокинетиката на клобутинол в здрави доброволци от мъжки и женски пол след перорално приложение на 80 mg еднократна доза и повторни повишаващи се дози от 80 mg три пъти дневно (= максималната препоръчвана терапевтична доза), 160 mg, 240 mg и 320 mg за период от 7 дни плюс една

последна доза сутринта на ден 8-ми (= 8-дневен период). Изпитването с многократна повишаваща се доза е рандомизирано, двойнослепо и плацебо контролирано в групите с определена доза. Планирано е участието на 48 здрави доброволци (мъже и жени) в четири групи от по дванадесет доброволци във всяка.

Наблюдаваното максимално средно увеличаване на QTc интервала в един конкретен момент във времето е 32 ms за дневна доза от 240 mg, 43 ms за дневна доза от 480 mg и 54 ms за дневна доза от 720 mg. Проучването е прекратено преждевременно в ден 2-и при третата група (групата с доза от 720 mg).

Тези предварителни резултати от клиничното изпитване показват голям потенциал за удължаване на QT интервала при здрави доброволци. Съгласно Указание E14 на ICH („Клинична оценка на удължаването на QT/QTc интервала и проаритмичен потенциал на неантиаритмични лекарства”, 2005 г.), лекарства, „които удължават средния QT/QTc интервал с > 20 ms, имат значително повишена вероятност да бъдат проаритмични ...”. Наблюдаваното максимално средно увеличаване на QTc интервала в един конкретен момент във времето е 32 ms за дневна доза от 240 mg, 43 ms за дневна доза от 480 mg и 54 ms за дневна доза от 720 mg. Резултатите показват, че удължаването на QT/QTc интервала очевидно зависи от дозата. Ограниченията от 20 ms на ICH E 14 очевидно са превишени дори при терапия с най-високата препоръчвана и одобрена доза (240 mg).

Направено е заключение, че е налице потенциален риск за животозастрашаваща аритмия при лечение с клобутинол.

Полза/риск

Потенциално животозастрашаващи торсади могат да бъдат причинени от удължаване на QT интервала.

Предварителните резултати от клиничното изпитване показват голям потенциал за удължаване на QT интервала при здрави доброволци. Резултатите показват, че удължаването на QT/QTc интервала очевидно зависи от дозата. Ограниченията от 20 ms на ICH E 14 очевидно са превишени дори при терапия с най-високата препоръчвана и одобрена доза (240 mg).

Клобутинолът е неопиоидно средство за потискане на кашлицата и очакваната полза е симптоматична. Налице са алтернативни средства. Освен това клобутинол-съдържащите продукти обикновено се използват извън структури, където може да се провежда съответно наблюдение за превенция или детекция на събития, свързани с удължаване на QTc интервала.

Като взема предвид всички тези елементи, СНМР заключава, че съотношението полза/риск за клобутинол не може да се смята за благоприятно, и препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I. Също така СНМР счита, че е необходимо да се вземат временни мерки предвид потенциалния животозастрашаващ риск, свързан с удължаването на QT интервала, и поради това препоръчва на Европейската комисия незабавно да се прекрати предлагането и прилагането на клобутинол-съдържащи лекарствени продукти във всички засегнати държави-членки на ЕС, очакващи приемането на окончателни законови мерки.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТМЯНА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че

- Комитетът е разгледал процедурата по член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствените продукти, съдържащи клобутинол

- След разглеждане на наличните данни Комитетът заключава, че клобутинолът притежава явен потенциал за удължаване на QT интервала
- Комитетът заключава, че удължаването на QT/QTc очевидно зависи от дозата и че ограниченията от 20 ms на ICH E 14 очевидно са превишени дори при терапия с най-високата препоръчвана и одобрена доза (240 mg)
- Комитетът счита, че клобутинолът е одобрен за състояние, което не е животозастрашаващо и за което има алтернативни лечения, както и че очакваната полза е само симптоматична; освен това СНМР взема предвид факта, че клобутинолът може да се предлага и без рецепта
- В светлината на горните изводи Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за клобутинол-съдържащите лекарствени продукти не е благоприятно.

Съгласно разпоредбите на член 107, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР) на Агенцията изготвя становище на 18 октомври 2007 г., препоръчващо отмяна на разрешенията за употреба на всички клобутинол-съдържащи лекарствени продукти в Приложение I. Също така СНМР счита, че е необходимо да се вземат временни мерки предвид потенциалния животозастрашаващ риск, свързан с удължаването на QT интервала, и поради това препоръчва на Европейската комисия да се прекрати незабавно предлагането и прилагането на клобутинол-съдържащи лекарствени продукти във всички засегнати държави-членки на ЕС, очакващи приемането на окончателни законови мерки.