

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΛΟΒΟΥΤΙΝΟΛΗ (Βλ. Παράρτημα Ι)

Το Clobutinol είναι ένα συνθετικό μη ναρκωτικό αντιβηχικό το οποίο χρησιμοποιείται για την βραχυπρόθεσμη καταστολή του ερεθιστικού, μη παραγωγικού βήχα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη βρίσκονται σε κυκλοφορία από το 1961 και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη (ο κατάλογος των εγκεκριμένων στην ΕΕ φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοβουτινόλη παρατίθεται στο Παράρτημα Ι). Κυκλοφορούν υπό μορφή δισκίων, πόσιμοι διαλύματος, σιροπιού και ενέσιμου διαλύματος και πωλούνται χωρίς ιατρική συνταγή σε πολλά κράτη μέλη της ΕΕ. Διατίθενται ως γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα ή ως φαρμακευτικά προϊόντα με συγκεκριμένη ονομασία, ως επί το πλείστον από την Boehringer Ingelheim, με την εμπορική ονομασία Silomat. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη και κυκλοφορούν στην ΕΕ έχουν εγκριθεί σύμφωνα με εθνικές διαδικασίες.

Στις 30 Αυγούστου 2007, η γερμανική αρμόδια αρχή (BfArM) εξέδωσε σήμα έγκαιρης προειδοποίησης με το οποίο ενημέρωσε τα κράτη μέλη, τον ΕΜΕΑ και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με την απόφασή της, της 31ης Αυγούστου 2007, να αναστείλει στη Γερμανία την άδεια κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοβουτινόλη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρής αρρυθμίας ο οποίος σχετίζεται με την κλοβουτινόλη.

Η απόφαση της γερμανικής αρμόδιας αρχής βασίστηκε στα πρόσφατα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής που διεξήχθη από την Boehringer Ingelheim, σύμφωνα με τα οποία διαπιστώθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QTc στους ασθενείς υπό αγωγή με κλοβουτινόλη. Ταυτόχρονα με την απόφαση της BfArM να αναστείλει την κυκλοφορία όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοβουτινόλη στη Γερμανία, η Boehringer Ingelheim αποφάσισε να αποσύρει εθελοντικά, σε παγκόσμιο επίπεδο, όλα τα φαρμακευτικά της προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη.

Η CHMP συζήτησε το θέμα κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Σεπτέμβριο του 2007, στο πλαίσιο της οποίας κινήθηκε η διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Ασφάλεια

Κατόπιν της δημοσίευσης (Bellocq et al., 2004) της περίπτωση ενός νεαρού αγοριού με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, το οποίο εκδήλωσε συγκοπτικές κρίσεις και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου μετά τη λήψη κλοβουτινόλης, η γερμανική αρμόδια αρχή ζήτησε από την Boehringer Ingelheim να διεξαγάγει ένα πρόγραμμα προκλινικής έρευνας και- σε μεταγενέστερο στάδιο – μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Η Boehringer Ingelheim διεξήγαγε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του δυναμικού της κλοβουτινόλης όσον αφορά την πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. Από τα αποτελέσματα της μη κλινικής μελέτης προέκυψε ότι η κλοβουτινόλη μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Για την περαιτέρω διερεύνηση της ικανότητας της κλοβουτινόλης να προκαλεί κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, η Boehringer Ingelheim διεξήγαγε μια μελέτη χορήγησης σε υγιείς εθελοντές πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων οι οποίες υπερέβαιναν τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 80 mg κλοβουτινόλης χορηγούμενης τρεις φορές ημερησίως. Πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση των παραμέτρων ασφάλειας με ιδιαίτερη έμφαση στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα), στην ανεκτικότητα και στην φαρμακοκινητική της κλοβουτινόλης σε υγιείς εθελοντές και εθελόντριες,

κατόπιν από του στόματος χορήγησης εφάπαξ δόσης 80 mg και επαναλαμβανόμενων αυξανόμενων δόσεων, τρεις φορές ημερησίως, 80 mg (= μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση), 160 mg, 240 mg και 320 mg επί διάστημα 7 ημερών, συν μίας τελικής δόσης το πρωί της 8ης ημέρας (= διάστημα 8 ημερών). Η δοκιμή χορήγησης πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων στις δοσολογικές ομάδες ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη προγραμματίστηκε η συμμετοχή 48 υγείων εθελοντών (ανδρών και γυναικών) χωρισμένων σε τέσσερις διαδοχικές ομάδες των δώδεκα εθελοντών έκαστη.

Η μέγιστη μέση αύξηση του διαστήματος QTc που διαπιστώθηκε για μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ήταν 32 ms για την ημερήσια δόση των 240 mg, 43 ms για την ημερήσια δόση των 480 mg και 54 ms για την ημερήσια δόση των 720 mg. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα στην τρίτη ομάδα (ομάδα της δόσης των 720 mg) την 2η ημέρα.

Τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ένα έντονο δυναμικό επιμήκυνσης του διαστήματος QT στους υγιείς εθελοντές. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή E14 της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH) ("The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs" [Κλινική αξιολόγηση της επιμήκυνσης του διαστήματος QT/QTc και του δυναμικού αρρυθμογένεσης για μη αντιαρρυθμιακά φάρμακα], 2005), τα φάρμακα «που επιμηκύνουν το μέσο διάστημα QT/QTc κατά περισσότερο από 20 ms έχουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες να είναι αρρυθμογόνα ...». Η μέγιστη μέση αύξηση του διαστήματος QTc που διαπιστώθηκε για μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ήταν 32 ms για την ημερήσια δόση των 240 mg, 43 ms για την ημερήσια δόση των 480 mg και 54 ms για την ημερήσια δόση των 720 mg. Από τα αποτελέσματα προκύπτει σαφώς ότι η επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc είναι δοσοεξαρτώμενη. Υπάρχει σαφής υπέρβαση του ορίου των 20 ms που προβλέπεται από την κατευθυντήρια γραμμή E 14 της ICH, ακόμη και όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη και εγκεκριμένη δόση (240 mg).

Συνήχθη το συμπέρασμα ότι η αγωγή με κλοβουτινόλη ενέχει τον κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να προκαλέσει δυνητικά απειλητική για τη ζωή κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ένα έντονο δυναμικό επιμήκυνσης του διαστήματος QT σε υγιείς εθελοντές. Από τα αποτελέσματα προκύπτει σαφώς ότι η επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc είναι δοσοεξαρτώμενη. Υπάρχει σαφής υπέρβαση του ορίου των 20 ms που προβλέπεται από την κατευθυντήρια γραμμή E 14 της ICH, ακόμη και όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη και εγκεκριμένη δόση (240 mg).

Το Clobutinol είναι ένα μη ναρκωτικό αντιβηχικό και το αναμενόμενο όφελός του είναι συμπτωματικό. Εναλλακτικές θεραπείες υπάρχουν. Επιπλέον, προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη δεν λαμβάνονται συνήθως εντός δομών που διαθέτουν τη δυνατότητα κατάλληλης παρακολούθησης για την πρόληψη ή τον εντοπισμό επιδράσεων που σχετίζονται με την επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω στοιχεία, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για την κλοβουτινόλη είναι αρνητική και εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Ι. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης, δεδομένου του δυνητικά απειλητικού για τη ζωή κινδύνου που σχετίζεται με την επιμήκυνση του διαστήματος QT, τη λήψη προσωρινών μέτρων και, ως εκ τούτου, συνιστά στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας και της χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοβουτινόλη σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ, εν αναμονή της θέσπισης οριστικών μέτρων.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη
- η επιτροπή διαπίστωσε σαφώς, κατόπιν εξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, την ύπαρξη δυναμικού επιμήκυνσης του διαστήματος QT στην κλοβουτινόλη
- η επιτροπή αποφάσισε ότι η επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc είναι σαφώς δοσοεξαρτώμενη και ότι υπάρχει σαφής υπέρβαση του ορίου των 20 ms που προβλέπεται από την κατευθυντήρια γραμμή E 14 της ICH, ακόμη και όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη και εγκεκριμένη δόση (240 mg)
- η επιτροπή έλαβε υπόψη το γεγονός ότι η κλοβουτινόλη έχει εγκριθεί για μια μη απειλητική για τη ζωή πάθηση με συμπτωματικό όφελος, για την οποία διατίθενται εναλλακτικές θεραπείες· επιπλέον η CHMP έλαβε υπόψη το γεγονός ότι η κλοβουτινόλη μπορεί να διατεθεί χωρίς ιατρική συνταγή
- βάσει των ανωτέρω πορισμάτων, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη είναι αρνητική.

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού εξέδωσε στις 18 Οκτωβρίου 2007 γνώμη με την οποία εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλοβουτινόλη και αναφέρονται στο Παράρτημα I. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης, δεδομένου του δυνητικά απειλητικού για τη ζωή κινδύνου που σχετίζεται με την επιμήκυνση του διαστήματος QT, τη λήψη προσωρινών μέτρων και, ως εκ τούτου, συνιστά στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας και της χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοβουτινόλη σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ, εν αναμονή της θέσπισης οριστικών μέτρων.