

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA REVOCACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN CLOBUTINOL (véase Anexo I)

El clobutinol es un antitusígeno sintético no opiáceo. Se usa para tratar a corto plazo la tos irritativa y no productiva.

Los medicamentos que contienen clobutinol se comercializan desde 1961 y están autorizados en varios Estados miembros de la UE (véase en el Anexo I la lista de medicamentos que contienen clobutinol autorizados en la UE). Se presentan en comprimidos, soluciones orales, jarabes y soluciones inyectables, y se dispensan sin receta en muchos Estados miembros de la UE. Se trata de medicamentos genéricos o de marca, comercializados en su mayoría por Boehringer Ingelheim con el nombre comercial de Silomat. Todos los medicamentos de la UE que contienen clobutinol están autorizados en virtud de procedimientos nacionales.

El 30 de agosto de 2007, las autoridades competentes de Alemania (BfArM) publicaron una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, la EMEA y la Comisión Europea, en cumplimiento del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, de su decisión de suspender la autorización de comercialización de todos los medicamentos que contienen clobutinol en Alemania, el 31 de agosto de 2007, a causa de un mayor riesgo de arritmias graves asociado al clobutinol.

La decisión de las autoridades competentes alemanas se basó en los resultados preliminares, recién obtenidos, de un ensayo clínico realizado por Boehringer Ingelheim, en el que se ha observado una prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con clobutinol.

De forma simultánea a la decisión tomada por el BfArM de suspender todos los medicamentos con clobutinol en Alemania, Boehringer Ingelheim decidió retirar voluntariamente del mercado sus productos con clobutinol en todo el mundo.

El CHMP debatió el asunto en su sesión plenaria de septiembre de 2007 y en la sesión del CHMP de septiembre de 2007 se inició el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

Seguridad

A raíz de la publicación (Bellocq y cols., 2004) del caso de un muchacho con síndrome congénito del intervalo QT prolongado, que presentó síncope y taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*) tras haber ingerido clobutinol, las autoridades competentes alemanas instaron a Boehringer Ingelheim para que llevase a cabo un programa de investigación preclínico y —más adelante— un estudio clínico con el fin de evaluar el riesgo de prolongación del QT.

Boehringer Ingelheim realizó estudios electrofisiológicos tanto *in vitro* como *in vivo* para caracterizar mejor el potencial torsadogénico del clobutinol. Los resultados de los estudios no clínicos indican que el clobutinol puede prolongar el intervalo QTc.

Para investigar más a fondo el potencial torsadogénico del clobutinol, Boehringer Ingelheim realizó un estudio de dosis múltiples crecientes con voluntarios sanos a los que se administraron dosis superiores a la máxima dosis terapéutica recomendada de 80 mg de clobutinol 3 veces al día. El objetivo principal del estudio fue investigar los parámetros de seguridad haciendo especial hincapié en el ECG (electrocardiograma), la tolerabilidad y la farmacocinética del clobutinol en voluntarios sanos de ambos sexos tras la administración oral de una dosis única de 80 mg y de dosis múltiples crecientes de 80 mg (= dosis terapéutica máxima recomendada), 160 mg, 240 mg y 320 mg, todas ellas 3 veces al día, durante 7 días, más una dosis final por la mañana del día 8 (= durante 8 días). El ensayo de dosis múltiples crecientes fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo dentro de los grupos de dosis. Se previó que participasen 48 voluntarios sanos (varones y mujeres) en cuatro grupos secuenciales de doce voluntarios cada uno.

La prolongación media máxima observada del intervalo QTc en un punto temporal concreto fue de 32 ms con la dosis de 240 mg diarios, de 43 ms con la dosis de 480 mg diarios y de 54 ms con la dosis de 720 mg diarios. El estudio fue interrumpido prematuramente el día 2 en el tercer grupo (tratado con la dosis de 720 mg).

Estos resultados preliminares del ensayo clínico muestran un marcado potencial de prolongación del QT en los voluntarios sanos.

De acuerdo con la Directriz E14 de la ICH (“Evaluación clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y potencial proarrítmico de los fármacos no antiarrítmicos”, 2005) los fármacos “que prolongan el intervalo QT/QTc medio en >20 ms tienen una probabilidad considerablemente mayor de ser proarrítmicos...”. La prolongación media máxima del intervalo QTc observada en cualquier punto temporal concreto fue de 32 ms con la dosis de 240 mg diarios, de 43 ms con la dosis de 480 mg diarios y de 54 ms con la dosis de 720 mg diarios. Los resultados muestran que la prolongación del QT/QTc depende claramente de la dosis. Los límites de 20 ms que propugna la ICH E14 se superan claramente, incluso cuando se administra la dosis máxima recomendada y aprobada (240 mg).

Se concluyó que existe un posible riesgo de arritmias potencialmente mortales durante el tratamiento con clobutinol.

Relación entre beneficio y riesgo

Las taquicardias ventriculares en entorchado potencialmente mortales pueden estar causadas por la prolongación del QT.

Los resultados preliminares del ensayo clínico muestran un marcado potencial de prolongación del QT en los voluntarios sanos. Los resultados indican que la prolongación del QT/QTc depende claramente de la dosis. Los límites de 20 ms que propugna la ICH E14 se superan claramente, incluso cuando se administra la dosis máxima recomendada y aprobada (240 mg).

El clobutinol es un antitusígeno no opiáceo y el beneficio esperado es sintomático. Hay otras opciones disponibles. Además, los productos que contienen clobutinol suelen usarse fuera de los ámbitos en que podría aplicarse suficiente vigilancia como para prevenir o detectar episodios relacionados con la prolongación del QTc.

Teniendo en cuenta todos estos factores, el CHMP concluyó que la relación entre beneficios y riesgos del clobutinol no puede considerarse favorable y recomendó revocar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos citados en el Anexo I. El CHMP recomendó también que se tomaran medidas temporales de cara al riesgo potencialmente mortal que se asocia a la prolongación del QT y recomienda, por tanto, a la Comisión Europea la suspensión de la comercialización y la utilización de los medicamentos que contengan clobutinol en todos los Estados miembros de la UE afectados, a la espera de la adopción de medidas finales.

MOTIVOS PARA REVOCAR LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que el Comité ha examinado el procedimiento conforme al artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen clobutinol;
- que el Comité concluyó, después de haber revisado los datos disponibles, que el clobutinol tiene un claro potencial de prolongación del intervalo QT
- que el Comité concluyó que la prolongación del QT/QTc depende claramente de la dosis y que los límites de 20 ms propugnados por la ICH E14 se superan claramente incluso cuando se administra la dosis máxima recomendada y aprobada (240 mg)

- que el Comité consideró que el clobutinol está aprobado para una dolencia que no pone en peligro la vida y para la que existen tratamientos alternativos y que el beneficio esperado es únicamente sintomático; además, el CHMP tuvo en cuenta que el clobutinol podía adquirirse sin receta médica
- que el Comité, a la luz de los resultados citados, concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen clobutinol no es favorable.

De acuerdo con lo estipulado en el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia preparó un dictamen el 18 de octubre de 2007 para recomendar la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contienen clobutinol citados en el Anexo I. El CHMP también recomendó que se tomaran medidas temporales de cara al riesgo potencialmente mortal asociado a la prolongación del QT y, en consecuencia, recomendó a la Comisión Europea la suspensión inmediata de la comercialización y la utilización de los productos que contengan clobutinol en todos los Estados miembros de la UE afectados, a la espera de la adopción de medidas finales.