

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚILOR DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN CLOBUTINOL (a se vedea anexa I)

Clobutinol este un antitusiv sintetic non-opioid. Este utilizat pentru tratamentul de scurtă durată al tusei iritabile, neproductive.

Produsele medicamentoase care conțin clobutinol sunt disponibile începând din anul 1961 și sunt autorizate într-un număr de state membre ale UE (vezi anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin clobutinol autorizate în UE). Aceste medicamente sunt comprimate, soluții orale, siropuri și soluții injectabile și sunt disponibile fără prescripție medicală în multe state membre ale UE. Ele sunt disponibile ca medicamente generice sau ca medicamente patentate, majoritatea fiind comercializate de către Boehringer Ingelheim sub denumirea de Silomat. Toate produsele medicamentoase care conțin clobutinol din UE sunt autorizate în conformitate cu procedurile naționale.

Pe 30 august 2007, autoritatea competentă germană (BfArM) a emis o alertă rapidă pentru informarea statelor membre, EMEA și a Comisiei Europene în conformitate cu articolul 107 al Directivei 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, asupra deciziei sale de a suspenda autorizația de introducere pe piață a tuturor produselor medicamentoase care conțin clobutinol în Germania, pe data de 31 august 2007, datorită unui risc crescut de aritmii grave asociate cu administrarea clobutinolului.

Decizia autorității competente germane s-a bazat pe noile rezultate preliminare disponibile provenite de la un studiu clinic efectuat de Boehringer Ingelheim care au demonstrat o prelungire a intervalului QTc în cursul tratamentului cu clobutinol.

Concomitent cu decizia luată de BfArM cu privire la suspendarea tuturor produselor medicamentoase cu conținut de clobutinol în Germania, Boehringer Ingelheim a decis, în mod voluntar, să-și retragă produsele cu conținut de clobutinol de pe piața din întreaga lume.

CHMP a discutat această chestiune în cadrul întâlnirii sale plenare din septembrie 2007, iar procedura în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) al Directivei 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, a fost începută în cadrul întâlnirii din septembrie 2007.

Siguranța

Ca urmare a unei publicări (Bellocq et al., 2004) privind cazul unui băiețel cu sindrom QT prelungit congenital care a dezvoltat sincopă și torsade de vârfuri după ce i s-a administrat clobutinol, autoritatea competentă germană a solicitat Boehringer Ingelheim să efectueze un program de investigare preclinică și - mai târziu - un studiu clinic pentru a evalua riscul prelungirii QT.

Boehringer Ingelheim a efectuat studii electrofiziologice *in vitro* și *in vivo* pentru a caracteriza mai detaliat potențialul torsadogenic al clobutinolului. Rezultatele studiului non-clinic indică faptul că substanța clobutinol prezintă un potențial de prelungire a intervalului QTc.

Pentru investigarea suplimentară a potențialului torsadogenic al clobutinolului, Boehringer Ingelheim a efectuat un studiu cu doze crescătoare multiple la voluntari sănătoși cu doze care depășeau doza terapeutică cea mai mare recomandată, de 80 mg clobutinol t.i.d (de trei ori pe zi). Obiectivul primar al studiului a fost să investigheze parametrii de siguranță, cu accent special pe EKG (electrocardiogramă), farmacocinetica și tolerabilitatea clobutinolului la bărbați și femei, voluntari sănătoși, ulterior administrării orale a unei doze unice de 80 mg și a unor doze crescătoare repetate de 80 mg t.i.d. (=doza terapeutică maximă recomandată), 160 mg, 240 mg și 320 mg timp de 7 zile plus o doză finală în dimineața zilei a opta (= timp de 8 zile). Studiul cu doze crescătoare multiple a fost randomizat, dublu orb și controlat cu placebo la grupurile care au primit aceste doze. 48 de voluntari sănătoși (bărbați și femei) au fost planificați să participe în patru grupuri secvențiale de câte doisprezece voluntari fiecare.

Creșterea medie maximă observată a intervalului QTc la un anumit moment a fost de 32 ms pentru doza zilnică de 240 mg, 43 ms pentru doza zilnică de 480 mg și 54 ms pentru doza zilnică de 720 mg. În cazul celui de-al treilea grup (grupul cărui i s-a administrat doza de 720 mg), studiul a fost întrerupt prematur în a doua zi.

Aceste rezultate ale studiului clinic preliminar demonstrează un potențial ridicat de prelungire a QT la voluntarii sănătoși.

Conform Liniilor directoare E14 ICH („Evaluarea clinică a prelungirii intervalului QT/QTc și a potențialului proaritmice al unor medicamente nonantiaritmice, 2005), medicamentele „care prelungesc intervalul mediu QT/QTc cu > 20 ms prezintă un potențial substanțial de a fi proaritmice...”. Creșterea medie maximă observată a intervalului QTc la un anumit moment a fost de 32 ms pentru doza zilnică de 240 mg, 43 ms pentru doza zilnică de 480 mg și 54 ms pentru doza zilnică de 720 mg. Rezultatele demonstrează clar că prelungirea QT/QTc este dependentă de doza administrată. Limitele ICH E 14 de 20 ms sunt în mod clar depășite chiar și în cadrul terapiei cu doza cea mai mare recomandată și aprobată (240 mg).

S-a ajuns la concluzia că, în cursul tratamentului cu clobutinol, există un risc potențial de aritmie cu posibil sfârșit fatal.

Beneficiu/risc

Torsadele de vârf cu potențial letal pot fi provocate de prelungirea QT.

Rezultatele studiului clinic preliminar demonstrează un potențial ridicat de prelungire a QT la voluntarii sănătoși. Rezultatele demonstrează clar că prelungirea QT/QTc este dependentă de doza administrată. Limitele ICH E 14 de 20 ms sunt în mod clar depășite chiar și în cadrul terapiei cu doza cea mai mare recomandată și aprobată (240 mg).

Clobutinol este un antitusiv non-opioid și beneficiul estimat este simptomatic. Există și opțiuni alternative. Mai mult, produsele cu conținut de clobutinol sunt utilizate de regulă în afara structurilor spitalicești, unde se poate realiza o monitorizare adecvată pentru prevenirea sau detectarea evenimentelor legate de prelungirea QTc.

Având în vedere toate aceste elemente, CHMP a ajuns la concluzia că raportul beneficiu-risc pentru clobutinol nu este considerat favorabil și a recomandat revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase menționate în anexa I. De asemenea, CHMP a recomandat luarea unor măsuri temporare privind riscul potențial letal asociat cu prelungirea QT și prin urmare recomandă Comisiei Europene să suspende din acest moment introducerea pe piață și utilizarea produselor medicamentoase cu conținut de clobutinol în toate statele membre UE în cauză, în așteptarea adoptării măsurilor definitive.

MOTIVE PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Întrucât,

- Comitetul a luat în considerare procedura în conformitate cu articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin clobutinol
- Comitetul a concluzionat, după examinarea datelor disponibile, că există un potențial clar de prelungire a QT în cazul clobutinolului
- Comitetul a concluzionat că prelungirea QT/QTc este dependentă în mod clar de doza administrată și că limitele ICH E14 de 20 ms sunt evident depășite în cursul terapiei cu cea mai mare doză recomandată și aprobată (240 mg)
- Comitetul a considerat că substanța clobutinol este aprobată pentru o afecțiune care nu amenință viața și pentru care există tratamente alternative, iar beneficiul estimat este doar simptomatic; mai mult, CHMP a luat în considerare faptul că medicamentul poate fi eliberat fără rețetă.
- Comitetul, în lumina rezultatelor de mai sus, a ajuns la concluzia că raportul beneficiu/risc nu este favorabil pentru produsele medicamentoase cu conținut de clobutinol.

Conform prevederilor articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al Agenției a pregătit un aviz pe data de 18 octombrie 2007, prin care recomandă revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase cu conținut de clobutinol menționate în anexa I. CHMP a mai recomandat necesitatea luării unor măsuri privind riscul potențial fatal asociat cu prelungirea QT și prin urmare recomandă Comisiei Europene ca introducerea pe piață și utilizarea produselor medicamentoase cu conținut de clobutinol să fie suspendată din acest moment în toate țările membre UE în cauză, în așteptarea adoptării măsurilor definitive.