

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

MEDICAMENTOS CONTENDO CLOBUTINOL COM AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA UNIÃO EUROPEIA

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Áustria	Silomat - Dragees	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Áustria	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Áustria	Silomat - Hustensaft	40 mg/10 ml	Solução oral	Via oral
Áustria	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Áustria	Silomat - Tropfen	60 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bélgica	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brussels Bélgica	Silomat	40 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brussels Bélgica	Silomat	60mg	Solução oral	Via oral
Bélgica	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brussels Bélgica	Silomat	20 mg/ 5 ml	Xarope	Via oral
República Checa	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemanha	Silomat	20 mg/2 ml	Solução injectável	Via intramuscular ou intravenosa

República Checa	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemanha	Silomat	40 mg / 10 ml.	Xarope	Via oral
República Checa	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemanha	Silomat	900 mg /15 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Clobutinol Kapseln 80 mg	80 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Clobutinol - Tropfen TH	40 mg/ 0.67 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Silomat Ampullen gegen Reizhusten	20 mg/ 2 ml	Solução injectável	Via intramuscular ou intravenosa
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Silomat Saft gegen Reizhusten	40 mg/ 10 ml	Solução	Via oral

Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Alemanha	Silomat Tropfen gegen Reithusten	40 mg/ 0.67 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Clobutinol- Chephasaar Kapsel 40 mg	40 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Clobutinol- Chephasaar Saft 4mg/ml	4 mg/1 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Clobutinol- MIP Kapsel 40 mg	40 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Clobutinol- MIP Tropfen 80 mg/ml	80 mg/ 1 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Rofatuss forte	80 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Rofatuss N	40 mg	Cápsula	Via oral

Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Rofatuss Saft	400 mg/ 100 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Alemanha	Rofatuss Tropfen	80 mg/ 1 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	EMRA-MED Arzneimittel GmbH Otto-Hahn-Str. 11 D-22946 Trittau Alemanha	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	EMRA-MED Arzneimittel GmbH Otto-Hahn-Str. 11 D-22946 Trittau Alemanha	Silomat Saft	40 mg/ 10 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Clobutinol Tropfen	40 mg/ 0.67 ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Tussed Hustenstiller Dragees	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Tussed Hustenstiller Saft	40 mg/ 10 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Tussed Hustenstiller Tropfen	40 mg/ 0.67 ml	Solução	Via oral

Alemanha	Hofmann & Sommer GmbH & Co.KG Chemisch-pharmazeutische Fabrik Lindenstr. 11 D-07426 Königsee Alemanha	Nullatuss Clobutinol Hustentropfen	6 g/ 100 g	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	kohlpharma GmbH Im Holzhau 8 d-66663 Merzig Alemanha	Silomat Tropfen gegen Reithusten	40 mg/ 0.67 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	Pharma Westen GmbH Fixheider Str. 4 D-51381 Leverkusen Alemanha	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Alemanha	Pharma Westen GmbH Fixheider Str. 4 D-51381 Leverkusen Alemanha	Silomat Saft gegen Reizhusten	40 mg/ 10 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Hustenstilller- ratiopharm Clobutinol	20 mg/ 5 ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Hustenstilller- ratiopharm Clobutinol Kapseln	80 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Hustenstilller- ratiopharm Clobutinol Tropfen	80 mg/ 1 ml	Solução oral	Via oral
Grécia	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Grécia	Silomat Compositum (Clobutinol HCl + Orciprenaline Sulfate)	20+5 mg /5ml	Xarope	Via oral

Grécia	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Grécia	Silomat	60 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Grécia	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Grécia	Silomat	20mg/5ml	Xarope	Via oral
Finlândia	Boehringer Ingelheim Finland Ky, Tammasaarekatu 5, 00180 Helsinki, Finlândia	Silomat	4 mg/ml	Solução oral	Via oral
Finlândia	Boehringer Ingelheim Finland Ky, Tammasaarekatu 5, 00180 Helsinki, Finlândia	Silomat	40 mg	Comprimido revestido	Via oral
Finlândia	Orion Corporation, ORION PHARMA, Tengströminkatu 8, P.O.Box 425, 20101 Turku, Finlândia	Mixtus	4 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS França	Silomat	0.40%	Xarope	Via oral
França	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS França	Silomat	20 mg / 2 mL	Solução injectável	Via intramuscular ou intravenosa
França	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS França	Silomat	40 mg	Comprimido revestido	Via oral

França	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS França	Silomat	6%	Gotas orais, solução	Via oral
--------	---	---------	----	----------------------	----------

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS QUE CONTÊM CLOBUTINOL (*vide* Anexo I)

O clobutinol é um antitússico não opiáceo sintético. É utilizado no tratamento de curto prazo de tosse irritativa, não produtiva.

Os medicamentos que contêm clobutinol estão disponíveis desde 1961 e encontram-se autorizados em vários Estados-Membros da UE (*vide* Anexo I para a lista de medicamentos autorizados na UE que contêm clobutinol). Incluem comprimidos, soluções orais, xaropes e soluções injectáveis, com estatuto de dispensa de medicamento não sujeito a receita médica em muitos Estados-Membros da UE. Estão disponíveis como medicamentos genéricos ou de marca, sendo principalmente comercializados pela Boehringer Ingelheim sob a designação comercial Silomat. Todos os medicamentos que contêm clobutinol na UE encontram-se autorizados de acordo com procedimentos nacionais.

Em 30 de Agosto de 2007, a autoridade competente alemã (BfArM) emitiu um alerta rápido informando os Estados-Membros, a EMEA e a Comissão Europeia, em conformidade com o artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender a Autorização de Introdução no Mercado de todos os medicamentos contendo clobutinol na Alemanha, em 31 de Agosto de 2007, devido ao risco aumentado de arritmia grave associado ao clobutinol.

A decisão da autoridade competente alemã baseou-se em novos resultados preliminares de um ensaio clínico efectuado pela Boehringer Ingelheim, que demonstraram que a utilização do clobutinol está associada a um prolongamento do intervalo QTc.

Em simultâneo com a decisão da BfArM de suspender todos os medicamentos contendo clobutinol na Alemanha, a Boehringer Ingelheim decidiu retirar voluntariamente todos os seus medicamentos contendo clobutinol do mercado, a nível mundial.

O CHMP discutiu esta questão na sua reunião plenária de Setembro de 2007, iniciando um procedimento em conformidade com o n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, na sua reunião de Setembro de 2007.

Segurança

Na sequência da publicação de um caso de um rapaz com síndrome de QT longo congénita que desenvolveu síncope e taquicardia ventricular atípica (“Torsades de Pointes”) na sequência de um tratamento com clobutinol (Bellocq *et al.*, 2004), a autoridade competente alemã solicitou à Boehringer Ingelheim que conduzisse um programa de investigação pré-clínica e – posteriormente – um estudo clínico, de modo a avaliar o risco de prolongamento do intervalo QT.

A Boehringer Ingelheim efectuou estudos electrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* para caracterizar o potencial pró-arrítmico do clobutinol. Os resultados do estudo não clínico indicam que o clobutinol tem o potencial de prolongar o intervalo QTc.

De modo a investigar de forma mais aprofundada o potencial pró-arrítmico do clobutinol, a Boehringer Ingelheim conduziu um estudo de doses múltiplas aumentadas excedendo a dose máxima recomendada de 80 mg de clobutinol t.i.d (três vezes por dia), em voluntários saudáveis. O principal objectivo do estudo foi investigar os parâmetros de segurança, com ênfase especial nos resultados de ECG (electrocardiogramas), a tolerância e a farmacocinética do clobutinol, em voluntários saudáveis do sexo feminino e masculino, na sequência da administração oral de uma dose única de 80 mg e de doses repetidas aumentadas de 80 mg t.i.d. (= dose terapêutica máxima recomendada), 160 mg, 240 mg e 320 mg, durante 7 dias, seguidas por uma dose final na manhã do dia 8 (= mais de 8 dias). O ensaio de doses múltiplas aumentadas foi aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo nos grupos das doses. Planeou-se a participação de 48 voluntários saudáveis (homens e mulheres), compondo quatro grupos sequenciais de doze voluntários cada.

A média do aumento máximo observado do intervalo QTc, num ponto específico do estudo, foi de 32 ms na dose diária de 240 mg, 43 ms na dose diária de 480 mg e 54 ms na dose diária de 720 mg. O estudo foi interrompido prematuramente no terceiro grupo (grupo da dose de 720 mg), no dia 2.

Estes resultados preliminares do ensaio clínico demonstraram um forte potencial de prolongamento do intervalo QT em voluntários saudáveis.

De acordo com a orientação ICH E14 (“The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs” [Avaliação clínica do prolongamento do intervalo QT/QTc e do potencial pró-arrítmico de medicamentos não antiarrítmicos], 2005), os medicamentos “que prolongam o intervalo médio QT/QTc em mais de 20 ms têm uma probabilidade substancialmente aumentada de serem pró-arrítmicos ...”. A média do aumento máximo observado do intervalo QTc, num ponto específico do estudo, foi de 32 ms na dose diária de 240 mg, 43 ms na dose diária de 480 mg e 54 ms na dose diária de 720 mg. Os resultados mostram que o prolongamento do intervalo QT/QTc é claramente dependente da dose. Os limites de 20 ms da orientação ICH E14 são claramente excedidos, mesmo na terapêutica com a dose máxima recomendada e aprovada de 240 mg.

Concluiu-se que existe um risco potencial de arritmia, que põe em risco a vida, associado ao tratamento com clobutinol.

Benefício/risco

O prolongamento do intervalo QT pode causar taquicardia ventricular atípica (“Torsades de Pointes”) potencialmente fatal.

Os resultados preliminares do ensaio clínico demonstram um forte potencial de prolongamento do intervalo QT em voluntários saudáveis. Os resultados mostram que o prolongamento do intervalo QT/QTc é claramente dependente da dose. Os limites de 20 ms da orientação ICH E14 são claramente excedidos, mesmo na terapêutica com a dose máxima recomendada e aprovada de 240 mg.

O clobutinol é um antitússico não opiáceo e os benefícios esperados são sintomáticos. Existem alternativas terapêuticas disponíveis. Além disso, os medicamentos que contêm clobutinol são habitualmente utilizados fora de estruturas onde é possível conduzir uma vigilância adequada de modo a prevenir ou a detectar eventos relacionados com o prolongamento do intervalo QTc.

Tendo todos estes elementos em consideração, o CHMP concluiu que o perfil de benefício/risco do clobutinol não é considerado favorável e recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos enumerados no Anexo I. O CHMP considerou ainda serem necessárias medidas temporárias, devido ao risco potencial para a vida associado ao prolongamento do intervalo QT, pelo que recomenda à Comissão Europeia que a comercialização e a utilização de medicamentos que contêm clobutinol sejam imediatamente suspensas em todos os Estados-Membros da UE em causa, enquanto se aguarda a adopção de medidas definitivas.

FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que:

- O Comité considerou o procedimento previsto no artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, no que respeita a medicamentos que contêm clobutinol.
- O Comité concluiu, depois da revisão dos dados disponíveis, que o clobutinol tem um potencial evidente de causar o prolongamento do intervalo QT.
- O Comité concluiu que o prolongamento do intervalo QT/QTc é claramente dependente da dose e que os limites de 20 ms da orientação ICH E14 são claramente excedidos mesmo na terapêutica com a dose máxima recomendada e aprovada (240 mg).
- O Comité considerou que o clobutinol está aprovado para uma patologia que não põe em risco a vida e para a qual existem alternativas terapêuticas disponíveis, sendo o benefício esperado

apenas sintomático. Além disso, o CHMP teve em conta que a dispensa de clobutinol não necessita de receita médica.

- O Comité, à luz das informações mencionadas acima, concluiu que o perfil de benefício/risco de medicamentos que contêm clobutinol é desfavorável.

Em conformidade com as disposições do n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência elaborou, em 18 de Outubro de 2007, um parecer recomendando a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos que contêm clobutinol enumerados no Anexo I. O CHMP considerou ainda serem necessárias medidas temporárias, devido ao risco potencial para a vida associado ao prolongamento do intervalo QT, pelo que recomenda à Comissão Europeia que a comercialização e a utilização de medicamentos que contêm clobutinol sejam imediatamente suspensas em todos os Estados-Membros da UE em causa, enquanto se aguarda a adopção de medidas definitivas.