

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAR-REVOKA TA' L-
AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PRODOTTI MEDICINALI LI FIHOM CLOBUTINOL (ara Anness I)

Clobutinol huwa sustanza sintetika mhux opioid li trażżan is-soghla. Huwa jintuża għat-trattament għal żmien qasir ta' sogħla irritabbli, mhux produttiva.

Il-prodotti mediċinali li fihom clobutinol ilhom disponibbli mill-1961 u huma awtorizzati f'għadd ta' Stati Membri ta' l-UE (ara l-Anness I għal-lista ta' prodotti mediċinali li fihom clobutinol awtorizzati fl-UE). Dawn jinkludu pilloli, soluzzjonijiet orali, misturi u soluzzjonijiet għal injezzjoni, u jistgħu jinkisbu bla riċetta f'ħafna Stati Membri ta' l-UE. Huma disponibbli bħala mediċini ġeneriċi jew irregistrati, ikkummerċjati prinċipalment minn Boehringer Ingelheim taht l-isem kummerċjali Silomat. Fl-UE, il-prodotti mediċinali kollha li fihom clobutinol huma awtorizzati skond proċeduri nazzjonali.

Fit-30 ta' Awwissu 2007, l-Awtorità Kompetenti Ġermaniża (BfArM) harġet Twissija Rapida li biha infurmat lill-Istati Membri, lill-EMA u lill-Kummissjoni Ewropea skond l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, dwar id-deċiżjoni tagħha li tissospendi l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti mediċinali kollha li fihom clobutinol fil-Ġermanja fil-31 ta' Awwissu 2007 minhabba riskju akbar ta' aritmija assoċjat ma' clobutinol.

Id-deċiżjoni ta' l-Awtorità Kompetenti Ġermaniża kienet ibbażata fuq riżultati preliminari disponibbli godda minn prova klinika mwettqa minn Boehringer Ingelheim li wrew titwil ta' l-intervall QTc bi trattament bi clobutinol.

Simultanjament mad-deċiżjoni tal-BfArM li jissospendi l-prodotti mediċinali kollha li fihom clobutinol fil-Ġermanja, Boehringer Ingelheim iddeċidiet li tirtira volontarjament mis-suq madwar id-dinja kollha l-prodotti mediċinali tagħha li fihom clobutinol

Il-CHMP iddiskuta l-kwistjoni fil-laqgħa plenarja tiegħu ta' Settembru 2007 u l-proċedura skond l-Artikolu 107(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat giet mibdija fil-laqgħa tal-CHMP ta' Settembru 2007.

Sigurtà

B'referenza għall-pubblikazzjoni (Bellocq et al., 2004) ta' każ ta' tifel żgħir b'Sindrome ta' QT twil kongenitali li żviluppa sinkopi u Torsades de Pointes wara li ha clobutinol, l-Awtorità Kompetenti Ġermaniża tablet lil Boehringer Ingelheim biex twettaq programm investigattiv ta' qabel l-użu kliniku - aktar tard - studju kliniku biex tevalwa r-riskju ta' titwil tal-QT.

Boehringer Ingelheim wettqet studji elettrofizjoloġiċi kemm *in vitro* u anki *in vivo* bil-għan li tikkaratterizza aktar il-potenzjal torsadoġeniku ta' clobutinol. Ir-riżultati ta' l-istudju mhux kliniku jindikaw li clobutinol għandu potenzjal li jtawwal l-intervall QTc.

Sabiex jiġi investigat aktar fid-dettall il-potenzjal torsadoġeniku ta' clobutinol, Boehringer Ingelheim wettqet studju ta' doża inkrimentali multipla f'voluntiera b'saħħithom b'dożi li qabzu l-ogħla doża terapewtika rakkomandata ta' 80 mg clobutinol t.i.d. (tliet darbiet kuljum). L-oġettiv ewlieni ta' l-istudju kien li jiġu investigate l-parametri tas-sigurtà b'enfasi speċjali fuq l-ECG (elettrokardjogramma), it-tollerabilità u l-farmakokinetiċi ta' clobutinol f'voluntiera rġiel u nisa b'saħħithom wara l-ghoti mill-halq ta' doża waħda ta' 80 mg u ta' doži inkrimentali ripetuti ta' t.i.d. 80 mg (= doża terapewtika massima rakkomandata), 160 mg, 240 mg u 320 mg fuq 7 ijiem u doża finali fil-ghodwa ta' jum 8 (= fuq tmint ijiem). Il-prova ta' doża inkrimentali multipla kienet randomizzata, *double-blind* u kkontrollata bil-plaċebo fi gruppi ta' doži. 48 voluntier b'saħħithom (irġiel u nisa) kienu ppjanati biex jipparteċipaw skond erba' gruppi sekwenzjali ta' 12-il volunteer kull wiehed.

Iż-żieda massima medja osservata ta' l-intervall QTc f'punt tal-hin wiehed speċifiku kienet ta' 32 ms għad-doża ta' 240 mg kuljum, 43 ms għad-doża ta' 480 mg kuljum u 54 ms għad-doża ta' 720 mg kuljum. L-istudju għe mwaqqaf qabel il-waqt fit-tieni jum fit-tielet grupp (il-grupp b'doża ta' 720 mg).

Dawn ir-riżultati mill-prova klinika preliminari juru potenzjal qawwi ta' titwil tal-QT f'voluntiera b'saħħithom.

Skond il-Linja gwida ICH E14 ("L-evalwazzjoni klinika tat-titwil ta' l-intervall QT/QTc u l-potenzjal pro-arritmiku tal-medicini mhux anti-arritmiċi", 2005), il-medicini "li jtaqlu l-intervall QT/QTc medju b' > 20 ms għandhom probabbiltà sostanzjali akbar li jkunu pro-arritmiċi ...". Iż-żieda massima medja osservata ta' l-intervall QTc f'punt tal-hin wiehed speċifiku kienet ta' 32 ms għad-doża ta' 240 mg kuljum, 43 mg għad-doża ta' 480 mg kuljum u 54 ms għad-doża ta' 720 mg kuljum. Ir-riżultati juru li t-titwil tal-QT/QTc huwa dipendenti b'mod ċar fuq id-doża. Il-limiti ICH E 14 ta' 20 ms jinqabzu b'mod ċar anki taht terapija bl-oghla doża rakkomandata u approvata (240 mg).

Għe konkluz li hemm riskju potenzjali ta' aritmija ta' periklu għall-ħajja bi trattament bi clobutinol.

Benefiċċju/riskju

Torsades de pointes potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jistgħu jkunu kkawżati minn titwil tal-QT.

Ir-riżultati tal-prova klinika preliminari juru potenzjal qawwi ta' titwil tal-QT f'voluntiera b'saħħithom. Ir-riżultati juru li t-titwil tal-QT/QTc huwa dipendenti b'mod ċar fuq id-doża. Il-limiti ICH E 14 ta' 20 ms jiġu maqbuża b'mod ċar anki b'terapija bl-oghla doża rakkomandata u approvata (240 mg).

Clobutinol huwa sustanza mhux tal-loppju li trazzan is-soghla u l-benefiċċju mistenni huwa sintomatiku. Jeżistu għażliet alternattivi. Barra minn hekk, il-prodotti li fihom clobutinol ġeneralment jintużaw barra strutturi fejn jista' jsir monitoraġġ adegwat biex jiġu evitati jew rilevati episodji relatati mat-titwil tal-QTc.

Wara li qies dawn l-elementi kollha, il-CHMP ikkonkluda li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju għal clobutinol mhux meqjus favorevoli u rakkomanda r-revoka ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I. Il-CHMP irrakkomanda wkoll li hemm bżonn ta' miżuri temporanji minħabba r-riskju potenzjalment ta' theddida għall-ħajja assoċjat ma' titwil tal-QT u għalhekk irrakkomanda lill-Kummissjoni Ewropea sabiex it-tqegħid fis-suq u l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom clobutinol jiġi sospiz immedjatament fl-Istati Membri kollha konċernati ta' l-UE sakemm jiġu adottati l-miżuri finali.

RAĠUNIJIET GHAR-REVOKA TA' L-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skond l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, għal prodotti mediċinali li fihom clobutinol
- Wara li eżamina l-informazzjoni kollha disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda li clobutinol għandu potenzjal ċar għal titwil tal-QT
- Il-Kumitat ikkonkluda li t-titwil tal-QT/QTc huwa dipendenti b'mod ċar fuq id-doża u li l-limiti ICH E14 ta' 20 ms jiġu maqbuża b'mod ċar anki taht terapija bl-oghla doża rakkomandata u approvata (240 mg)
- Il-Kumitat qies li clobutinol huwa approvat għal kundizzjoni li mhijiex ta' periklu għall-ħajja u li għaliha jeżistu trattamenti alternattivi, u l-benefiċċju mistenni huwa biss sintomatiku; barra minn hekk il-CHMP ikkunsidra li clobutinol jista' jkun disponibbli mingħajr riċetta
- Fid-dawl tas-sejbiet ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tal-prodotti mediċinali li fihom clobutinol mhuwiex favorevoli.

B'mod konformi mad-dispożizzjonijiet skond l-Artikolu 107(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, il-Kumitat ta' l-Aġenzija dwar Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) hejja

opinjoni fit-18 ta' Ottubru 2007 fejn irrakkomanda r-revoka ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-prodotti mediċinali kollha li fihom clobutinol imsemmija fl-Anness I. Il-CHMP irrakkomanda wkoll li hemm bżonn ta' miżuri temporanji minhabba r-riskju li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja assoċjat ma' titwil tal-QT u għalhekk irrakkomanda lill-Kummissjoni Ewropea sabiex it-tqeghid fis-suq u l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom clobutinol jiġi sospiż immedjatement fl-Istati Membri kollha konċernati ta' l-UE sakemm jiġu adottati l-miżuri finali.