

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI CLOBUTINOLO (CFR. ALLEGATO I)

Il clobutinolo è un sedativo della tosse sintetico non oppioide. È utilizzato per il trattamento di breve durata della tosse irritativa non produttiva.

I medicinali contenenti clobutinolo sono disponibili dal 1961 e sono autorizzati in alcuni Stati membri dell'Unione europea (cfr. l'allegato I per l'elenco dei medicinali contenenti clobutinolo autorizzati nell'Unione europea). Comprendono compresse, soluzioni orali, sciroppi e soluzioni per iniezione e sono disponibili senza prescrizione medica in molti Stati membri dell'Unione europea. Sono disponibili come medicinali generici o registrati, la maggior parte dei quali è commercializzata da Boehringer Ingelheim con la denominazione Silomat. Tutti i medicinali contenenti clobutinolo nell'Unione europea sono autorizzati in conformità con le procedure nazionali.

Il 30 agosto 2007, l'autorità competente tedesca (BfArM) ha rilasciato un allarme rapido per informare gli Stati membri, l'EMA e la Commissione europea, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, della sua decisione di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio in Germania, a partire dal 31 agosto 2007, di tutti i medicinali contenenti clobutinolo, a causa dell'aumentato rischio di gravi aritmie associate al clobutinolo.

La decisione dell'autorità competente tedesca era basata sui nuovi risultati preliminari provenienti da uno studio clinico effettuato da Boehringer Ingelheim, che mostravano un prolungamento dell'intervallo QTc a seguito del trattamento con clobutinolo.

Contemporaneamente alla decisione della BfArM di sospendere in Germania tutti i medicinali contenenti clobutinolo, Boehringer Ingelheim ha deciso di ritirare volontariamente tutti i medicinali contenenti clobutinolo presenti in commercio a livello mondiale.

Il CHMP ha discusso il problema nella sua riunione plenaria del settembre 2007 e la procedura di cui all'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche è stata avviata nel corso della riunione del CHMP del mese di settembre 2007.

#### **Sicurezza**

In seguito alla pubblicazione (Bellocq et al., 2004) del caso di un ragazzo con sindrome del QT lungo congenita, il quale, dopo aver assunto clobutinolo, ha sviluppato sincope e "Torsades de Pointes" (torsioni di punta), l'autorità competente tedesca ha chiesto alla Boehringer Ingelheim di avviare un programma di indagini precliniche e, in un secondo momento, di effettuare uno studio clinico per valutare il rischio di prolungamento del QT.

La Boehringer Ingelheim ha condotto studi elettrofisiologici sia *in vivo* che *in vitro* per caratterizzare ulteriormente il potenziale torsadogenico del clobutinolo. I risultati degli studi non clinici indicano che il clobutinolo ha il potenziale di prolungare l'intervallo QTc.

Per analizzare ulteriormente il potenziale torsadogenico del clobutinolo, la Boehringer Ingelheim ha effettuato uno studio a dosi con incrementi multipli in volontari sani, con dosi eccedenti la massima dose terapeutica raccomandata di 80 mg di clobutinolo t.i.d., ossia per tre volte al giorno. L'obiettivo primario dello studio era di investigare i parametri di sicurezza in volontari maschi e femmine sani, prestando particolare attenzione all'ECG (elettrocardiogramma), alla tollerabilità e alla farmacocines del clobutinolo, dopo la somministrazione orale di una dose di 80 mg e di dosi con incrementi ripetuti di 80 mg t.i.d. (= massima dose terapeutica raccomandata), 160 mg, 240 mg e 320 mg per sette giorni, più una dose finale nella mattinata dell'ottavo giorno (= per otto giorni). Lo studio a dosi con incrementi multipli era in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo all'interno dei gruppi di dosi. Sono stati selezionati 48 volontari sani (maschi e femmine), poi suddivisi in quattro gruppi sequenziali, ognuno costituito da dodici volontari.

L'incremento medio del massimo osservato dell'intervallo QTc in uno dato momento era pari a 32 ms per la dose da 240 mg/die, a 43 ms per la dose da 480 mg/die e a 54 ms per la dose da 720 mg/die. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per il terzo gruppo (gruppo da 720 mg) al giorno 2.

I risultati di questi studi clinici preliminari mostrano un forte potenziale di prolungamento del QT nei volontari sani.

In base alle linee guida ICH E14 ("Valutazione clinica del prolungamento dell'intervallo QT/QTc e del potenziale proaritmico per farmaci non antiaritmici", 2005) i farmaci "che prolungano l'intervallo QT/QTc medio di un valore >20 ms hanno un'aumentata e sostanziale probabilità di essere proaritmici...". L'incremento medio massimo osservato dell'intervallo QTc in un dato momento era pari a 32 ms per la dose di 240 mg/die, a 43 ms per la dose da 480 mg/die e a 54 ms per la dose da 720 mg/die. I risultati mostrano che il prolungamento del QT/QTc è chiaramente dose-dipendente. I limiti di 20 ms specificati nelle ICH E 14 vengono chiaramente superati anche nel caso di una terapia con la dose massima raccomandata e approvata (240 mg).

Si è giunti alla conclusione che, per i trattamenti con clobutinolo, sussiste un rischio potenziale di aritmia pericolosa per la vita.

### **Rischi/benefici**

Potenzialmente le torsioni di punta pericolose per la vita possono essere causate dal prolungamento del QT.

I risultati degli studi clinici preliminari mostrano un forte potenziale di prolungamento del QT nei volontari sani. I risultati mostrano che il prolungamento del QT/QTc è chiaramente dose-dipendente. I limiti di 20 ms specificati nelle ICH E 14 vengono chiaramente superati anche nel caso di una terapia con la dose massima raccomandata e approvata (240 mg).

Il clobutinolo è un sedativo della tosse non oppioide e il beneficio atteso è sintomatico. Sono disponibili opzioni alternative. Inoltre, i prodotti contenenti clobutinolo sono di solito utilizzati all'esterno di strutture in cui è possibile effettuare un adeguato monitoraggio per prevenire o rilevare gli eventi correlati al prolungamento del QTc.

Prendendo in considerazione tutti questi elementi, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per il clobutinolo non è considerato favorevole e raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali riportati nell'allegato I. Inoltre, il CHMP ha raccomandato che siano adottate misure temporanee in vista di un potenziale rischio di pericolo per la vita associato con il prolungamento del QT. Pertanto, il CHMP raccomanda alla Commissione europea che la commercializzazione e l'utilizzo di medicinali contenenti clobutinolo siano immediatamente sospesi in tutti gli Stati membri dell'Unione europea interessati, in attesa dell'adozione di misure definitive.

### **MOTIVI DELLA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Considerato che

- il Comitato ha preso in esame la procedura avviata ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti clobutinolo;
- il Comitato ha concluso, dopo aver revisionato i dati disponibili, che il clobutinolo ha un evidente potenziale di prolungamento del QT;
- il Comitato ha concluso che il prolungamento del QT/QTc è chiaramente dose-dipendente e che i limiti di 20 ms menzionati nelle ICH E14 vengono chiaramente superati, anche con una terapia con la dose massima raccomandata e approvata (240 mg);
- il Comitato ha considerato che il clobutinolo è approvato per una patologia che non è pericolosa per la vita e per la quale sono disponibili trattamenti alternativi e che il beneficio atteso è solo

- sintomatico; inoltre, il CHMP ha tenuto conto del fatto che il clobutinolo può essere disponibile senza prescrizione medica;
- il Comitato, alla luce di tali elementi, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti clobutinolo non è favorevole.

Il 18 ottobre 2007, conformemente alle disposizioni dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha preparato un parere con cui raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti clobutinolo elencati nell'allegato I. Inoltre, il CHMP ha raccomandato che siano adottate misure temporanee in vista di un potenziale rischio di pericolo per la vita associato con il prolungamento del QT. Pertanto, il CHMP raccomanda alla Commissione europea che la commercializzazione e l'utilizzo di medicinali contenenti clobutinolo siano immediatamente sospesi in tutti gli Stati membri dell'Unione europea interessati, in attesa dell'adozione di misure definitive.