

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CLOBUTINOL (se bilag I)

Clobutinol er et syntetisk hostestillende middel i gruppen ikke-opioider. Det anvendes til korttidsbehandling af irritativ, ikke-produktiv hoste.

Lægemidler indeholdende clobutinol har været på markedet siden 1961 og er godkendt i en række EU-medlemsstater (bilag I indeholder en liste over EU-godkendte clobutinolpræparater). Præparaterne omfatter tabletter, orale opløsninger, sirupper og injektionsvæsker, der i mange EU-medlemsstater fås i håndkøb. De findes i form af generiske præparater og medicinske specialiteter, hvoraf de fleste markedsføres af Boehringer Ingelheim under navnet Silomat. Alle clobutinolholdige lægemidler i EU er godkendt efter nationale procedurer.

Den 30. august 2007 udsendte den kompetente tyske myndighed (BfArM) en hastemeddelelse, hvori den i overensstemmelse med artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, underrettede medlemsstaterne, EMEA og Europa-Kommissionen om sin beslutning om at suspendere markedsføringstilladelsen for alle clobutinolholdige lægemidler i Tyskland den 31. august 2007 på grund af øget risiko for alvorlige arytmier i forbindelse med clobutinol.

De tyske kompetente myndigheds beslutning var baseret på, at nye foreløbige resultater af en klinisk undersøgelse foretaget af Boehringer Ingelheim havde vist forlængelse af QTc-intervallet ved behandling med clobutinol.

Samtidig med BfArM's beslutning om at suspendere markedsføringstilladelsen for alle clobutinolholdige lægemidler i Tyskland traf Boehringer Ingelheim beslutning om en frivillig tilbagetrækning af firmaets clobutinolholdige lægemidler fra markedet over hele verden.

På CVMP's plenarmøde i september 2007 blev sagen drøftet og CVMP's procedure indledt i overensstemmelse med artikel 107, stk. 2, direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

Sikkerhed

På baggrund af en publikation (Bellocq et al., 2004) om et tilfælde, hvor en ung dreng med kongenit langt QT-syndrom udviklede synkoper og torsades de pointes efter indtagelse af clobutinol, anmodede de tyske kompetente myndigheder Boehringer Ingelheim om at gennemføre et præklinisk undersøgelsesprogram og – senere – en klinisk undersøgelse, med henblik på vurdering af risikoen for QT-forlængelse.

Boehringer Ingelheim udførte elektrofysiologiske undersøgelser både *in vitro* og *in vivo* til yderligere karakterisering af clobutinols torsades-fremkaldende potentiale. Den ikke-kliniske undersøgelse viser, at clobutinol har potentiale for at forlænge QTc-intervallet.

For nærmere at belyse clobutinols torsades-fremkaldende potentiale foretog firmaet en undersøgelse, hvor raske forsøgspersoner fik gentagne administrationer med stigende dosis, der oversteg den anbefalede højeste terapeutiske dosis, som er 80 mg clobutinol tre gange dagligt. Det primære formål med denne undersøgelse var at undersøge sikkerhedsparametre for clobutinol, med særlig vægt på EKG, tolerabilitet og farmakokinetik, hos raske mandlige og kvindelige frivillige efter oral administration af en enkelt dosis på 80 mg og ved gentagne, stigende doser, hvor deltagerne tre gange dagligt fik 80 mg (= anbefalet maksimal terapeutisk dosis), 160 mg, 240 mg og 320 mg gennem 7 dage plus en afsluttende dosis om morgenen på dag 8 (= i løbet af 8 dage). Undersøgelsen med stigende doser var randomiseret, dobbeltblind og placebokontrolleret inden for dosisgrupperne. Der var planlagt deltagelse af 48 raske forsøgspersoner (mandlige og kvindelige) i fire sekventielle grupper på 12 personer hver.

Den iagttagne maksimale gennemsnitlige forøgelse af QTc-intervallet på et givet tidspunkt var 32 ms ved en daglig dosis på 240 mg, 43 ms ved en daglig dosis på 480 mg og 54 ms ved en daglig dosis på 720 mg. Undersøgelsen blev standset før tid på dag 2 i den tredje gruppe (720 mg).

Denne indledende kliniske undersøgelse viser udtalt potentiale for QT-forlængelse hos raske forsøgspersoner.

Ifølge guideline E14 fra Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) ("The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs", 2005) er der for lægemidler, "der forlænger det gennemsnitlige QT/QTc-interval med > 20 ms, væsentligt øget sandsynlighed for, at de er proarytmiske ...". Den iagttagne maksimale gennemsnitlige forøgelse af QTc-intervallet på et givet tidspunkt var 32 ms ved en daglig dosis på 240 mg, 43 ms ved en daglig dosis på 480 mg og 54 ms ved en daglig dosis på 720 mg. Resultaterne viser klar dosisafhængig QT/QTc-forlængelse. Den i ICH E 14 angivne grænse på 20 ms overskrides klart, selv ved den højeste anbefalede og godkendte dosis (240 mg).

Det blev konkluderet, at behandling med clobutinol medfører potentiel risiko for livstruende arytmier.

Benefit/risk-forhold

QT-forlængelse har potentiale for at fremkalde livstruende torsades de pointes.

Resultaterne af denne indledende kliniske undersøgelse viser udtalt potentiale for QT-forlængelse hos raske forsøgspersoner. Resultaterne viser klar dosisafhængig QT/QTc-forlængelse. Den i ICH E 14 angivne grænse på 20 ms overskrides klart, selv ved den højeste anbefalede og godkendte dosis (240 mg).

Clobutinol er et syntetisk hostestillende middel i gruppen af ikke-opioider, og den forventede fordel ved lægemidlet er symptomatisk. Der findes behandlingsalternativer. Desuden anvendes clobutinolholdige produkter sædvanligvis uden for de rammer, i hvilke den fornødne overvågning til forebyggelse eller opdagelse af hændelser knyttet til QTc-forlængelse må formodes at ville finde sted.

På baggrund af alle disse elementer konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for clobutinol ikke kan anses for gunstigt, og anbefalede tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for de i bilag ! nævnte lægemidler. CHMP fandt det desuden nødvendigt med midlertidige foranstaltninger i lys af den potentielle livsfare forbundet med QT-forlængelse. Udvalget anbefalede derfor Europa-Kommissionen omgående at suspendere markedsføring og brug af clobutinolholdige lægemidler i alle berørte medlemsstater, indtil endelige foranstaltninger er vedtaget.

BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Idet

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende clobutinol,
- udvalget efter gennemgang af de foreliggende oplysninger konkluderede, at clobutinol har klart potentiale for QT-forlængelse,
- udvalget konkluderede, at QT/QTc-forlængelsen er klart dosisafhængig, og at der er tale om klar overskridelse af den i ICH E 14 angivne grænse på 20 ms, selv ved den højeste anbefalede og godkendte dosis (240 mg),
- udvalget fandt, at clobutinol er godkendt til behandling af en ikke livstruende tilstand, som der findes behandlingsalternativer for, og at der kun kan forventes fordele af symptomatisk art; udvalget tog endvidere i betragtning, at clobutinol kan sælges i håndkøb, konkluderede udvalget på baggrund af ovenstående, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende clobutinol ikke er gunstigt.

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, afgav agenturets Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) den 18. oktober 2007 en udtalelse, der anbefaler tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for alle de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende clobutinol. CHMP fandt det derudover nødvendigt med midlertidige foranstaltninger på baggrund af den potentielle livsfare forbundet med QT-forlængelse, og anbefalede derfor til Europa-Kommissionen, at markedsføring og brug af lægemidler indeholdende clobutinol omgående suspenderes i alle berørte medlemsstater, indtil endelige foranstaltninger er vedtaget.