

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE CLOBUTINOL ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Clobutinol ist ein synthetischer Nichtopioid-Hustenblocker. Es wird zur Kurzzeitbehandlung von Reizhusten ohne Auswurf angewendet.

Arzneimittel, die Clobutinol enthalten, stehen seit 1961 zur Verfügung und sind in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten zugelassen (siehe Auflistung der in der EU zugelassenen Arzneimittel, die Clobutinol enthalten, in Anhang I). Sie sind als Tabletten, Lösungen zum Einnehmen, Sirupe und Injektionslösungen in zahlreichen EU-Mitgliedstaaten ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Es gibt sie als Generika oder Markenarzneimittel, die vor allem von Boehringer Ingelheim unter dem Handelsnamen Silomat vertrieben werden. Alle in der EU zugelassenen Arzneimittel, die Clobutinol enthalten, sind nach nationalen Verfahren zugelassen.

Am 30. August 2007 gab die zuständige deutsche Behörde (BfArM) eine Schnellwarnung heraus und informierte die Mitgliedstaaten, die EMEA und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, über ihre Entscheidung, die Genehmigung für das Inverkehrbringen aller Clobutinol enthaltenden Arzneimittel in Deutschland am 31. August 2007 aufgrund eines erhöhten Risikos einer schweren Arrhythmie im Zusammenhang mit Clobutinol auszusetzen.

Die Entscheidung der zuständigen deutschen Behörde stützte sich auf neu verfügbare vorläufige Ergebnisse einer von Boehringer Ingelheim durchgeführten klinischen Studie, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls unter der Behandlung mit Clobutinol zeigten.

Gleichzeitig mit der Entscheidung des BfArM, die Zulassung aller Clobutinol enthaltenden Arzneimittel in Deutschland auszusetzen, beschloss Boehringer Ingelheim, seine Clobutinol enthaltenden Arzneimittel freiwillig weltweit vom Markt zu nehmen.

Der CHMP erörterte die Angelegenheit in seiner Plenarsitzung im September 2007, und das Verfahren gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, wurde in der Sitzung des CHMP im September 2007 eingeleitet.

Sicherheit

Nach einer Veröffentlichung (Bellocq et al., 2004) des Falles eines kleinen Jungen mit angeborenem Long-QT-Syndrom, der nach Einnahme von Clobutinol Synkopen und Torsades de Pointes entwickelte, forderte die zuständige deutsche Behörde das Unternehmen Boehringer Ingelheim auf, ein präklinisches Forschungsprogramm und – später – eine klinische Studie durchzuführen, um das Risiko einer QT-Verlängerung zu beurteilen.

Boehringer Ingelheim führte elektrophysiologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien durch, um das torsadogene Potenzial von Clobutinol genauer zu charakterisieren. Die nichtklinischen Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Clobutinol ein Potenzial zur Verlängerung des QTc-Intervalls hat.

Um das torsadogene Potenzial von Clobutinol näher zu untersuchen, wurde von Boehringer Ingelheim eine Studie mit mehrfachen ansteigenden Dosen über der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis von 80 mg Clobutinol dreimal täglich bei gesunden Probanden durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheitsparameter mit Schwerpunkt auf dem EKG (Elektrokardiogramm), der Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Clobutinol bei gesunden Frauen und Männern nach oraler Verabreichung einer 80-mg-Einzeldosis und wiederholten ansteigenden Dosen von dreimal täglich 80 mg (= maximale empfohlene therapeutische Dosis), 160 mg, 240 mg und 320 mg über 7 Tage plus eine letzte Dosis am Morgen des 8. Tages (= über 8 Tage). Die Studie mit mehrfachen ansteigenden Dosen war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert innerhalb

der Dosisgruppen. An der Studie sollten 48 gesunde Probanden (Frauen und Männer) in vier sequenziellen Gruppen zu je zwölf Probanden teilnehmen.

Die beobachtete maximale mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls zu einem bestimmten Zeitpunkt betrug 32 ms für die 240-mg-Tagesdosis, 43 ms für die 480-mg-Tagesdosis und 54 ms für die 720-mg-Tagesdosis. Die Studie wurde in der dritten Gruppe (720-mg-Dosisgruppe) am 2. Tag vorzeitig abgebrochen.

Diese vorläufigen klinischen Studienergebnisse zeigen ein starkes QT-Verlängerungspotenzial bei gesunden Probanden.

Gemäß der ICH E14-Guideline (“Die klinische Beurteilung der Verlängerung des QT/QTc-Intervalls und des proarrhythmischen Potenzials bei nicht-antiarrhythmischen Arzneimitteln”, 2005) sind Arzneimittel, “die das mittlere QT/QTc-Intervall um >20 ms verlängern, mit beträchtlich erhöhter Wahrscheinlichkeit proarrhythmisch ...”. Die beobachtete maximale mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls zu einem bestimmten Zeitpunkt betrug 32 ms für die 240-mg-Tagesdosis, 43 ms für die 480-mg-Tagesdosis und 54 ms für die 720-mg-Tagesdosis. Die Ergebnisse zeigen, dass die QT/QTc-Verlängerung eindeutig dosisabhängig ist. Der Grenzwert der ICH E14-Guideline von 20 ms wird bereits unter der Therapie mit der höchsten empfohlenen und zugelassenen Dosis (240 mg) deutlich überschritten.

Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass unter der Behandlung mit Clobutinol ein potenzielles Risiko einer lebensbedrohlichen Arrhythmie besteht.

Nutzen/Risiko

Durch eine QT-Verlängerung können potenziell lebensbedrohliche Torsades de Pointes verursacht werden.

Die vorläufigen klinischen Studienergebnisse zeigen ein starkes QT-Verlängerungspotenzial bei gesunden Probanden. Die Ergebnisse zeigen, dass die QT/QTc-Verlängerung eindeutig dosisabhängig ist. Der Grenzwert der ICH E14-Guideline von 20 ms wird bereits unter der Therapie mit der höchsten empfohlenen und zugelassenen Dosis (240 mg) deutlich überschritten.

Clobutinol ist ein Nichtopioid-Hustenblocker mit erwartetem symptomatischem Nutzen. Es stehen alternative Therapieoptionen zur Verfügung. Außerdem werden Clobutinol enthaltende Arzneimittel normalerweise außerhalb von Strukturen angewendet, unter denen eine angemessene Überwachung durchgeführt werden könnte, um durch eine QTc-Verlängerung bedingte Ereignisse zu verhindern oder zu erkennen.

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Clobutinol nicht als günstig zu betrachten ist, und empfahl den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel. Der CHMP hält außerdem angesichts des potenziell lebensbedrohlichen Risikos, das mit einer QT-Verlängerung verbunden ist, vorübergehende Maßnahmen für erforderlich und empfiehlt daher der Europäischen Kommission, den Vertrieb und die Anwendung von Clobutinol enthaltenden Arzneimitteln in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten unverzüglich auszusetzen, bis endgültige Maßnahmen getroffen werden.

BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Clobutinol enthalten.

- Der Ausschuss gelangte nach Prüfung der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass Clobutinol ein eindeutiges Potenzial für eine QT-Verlängerung hat.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die QT/QTc-Verlängerung eindeutig dosisabhängig ist und der Grenzwert der ICH E14-Guideline von 20 ms bereits unter der Therapie mit der höchsten empfohlenen und zugelassenen Dosis (240 mg) deutlich überschritten wird.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Clobutinol für eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, für die Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, zugelassen ist und nur einen symptomatischen Nutzen verspricht; außerdem berücksichtigte der CHMP, dass Clobutinol ohne ärztliche Verschreibung erhältlich ist.
- Der Ausschuss kam in Anbetracht der obigen Erkenntnisse zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Clobutinol enthalten, nicht günstig ist.

Gemäß den Bestimmungen in Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur am 18. Oktober 2007 ein Gutachten ab und empfahl den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, die Clobutinol enthalten. Der CHMP hält außerdem angesichts des potenziell lebensbedrohlichen Risikos, das mit einer QT-Verlängerung verbunden ist, vorübergehende Maßnahmen für erforderlich und empfiehlt daher der Europäischen Kommission, den Vertrieb und die Anwendung von Clobutinol enthaltenden Arzneimitteln in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten unverzüglich auszusetzen, bis endgültige Maßnahmen getroffen werden.