

## **BIJLAGE II**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE CLOBUTINOL BEVATTEN (zie bijlage I)

Clobutinol is een synthetisch niet-opioïd antitussivum (hoestdempend middel). Het wordt gebruikt voor de kortetermijnbehandeling van irriterende, niet productieve hoest.

Geneesmiddelen die clobutinol bevatten zijn reeds sinds 1961 op de markt en zijn in een aantal Europese lidstaten geregistreerd (zie bijlage I voor de lijst van clobutinol-bevattende geneesmiddelen die geregistreerd zijn in de Europese Unie). Ze zijn in veel Europese lidstaten vrij verkrijgbaar in de vorm van tabletten, oplossingen voor oraal gebruik, siropen en oplossingen voor injectie. Ze zijn beschikbaar als generische of merkgeneesmiddelen, meestal verkocht door Boehringer Ingelheim onder de handelsbenaming Silomat. Alle clobutinol-bevattende geneesmiddelen in de Europese Unie zijn goedgekeurd volgens de nationale procedures.

Op 30 augustus 2007 publiceerde de Duitse bevoegde autoriteit (BfArM) een Rapid Alert (snelle waarschuwing) waarin de lidstaten, het EMEA en de Europese Commissie in overeenstemming met artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EC, als gewijzigd, werden geïnformeerd over haar besluit om de vergunning voor het in de handel brengen van clobutinol-bevattende geneesmiddelen in Duitsland in te trekken op 31 augustus 2007 omwille van een verhoogd risico op ernstige hartritimestoornissen geassocieerd met clobutinol.

De beschikking van de Duitse bevoegde autoriteit was gebaseerd op pas beschikbare voorlopige resultaten van een klinische studie uitgevoerd door Boehringer Ingelheim, waaruit gebleken is dat een behandeling met clobutinol een verlenging van het QTc-interval kan veroorzaken. Gelijktijdig met de beschikking van het BfArM om de handelsvergunning van alle clobutinol-bevattende geneesmiddelen in Duitsland in te trekken, besliste Boehringer Ingelheim om zijn clobutinol-bevattende geneesmiddelen wereldwijd vrijwillig van de markt te halen.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) besprak de kwestie op de plenaire zitting van september 2007 en de procedure in overeenstemming met artikel 107(2) van Richtlijn 2001/83/EC, als gewijzigd, werd opgestart op de CHMP-meeting van september 2007.

### Veiligheid

Na de publicatie (Bellocq et al., 2004) van een geval van een jongen met een aangeboren lang-QT-syndroom die syncopes en torsades de pointes ontwikkelde na inname van clobutinol, vroeg de Duitse bevoegde autoriteit Boehringer Ingelheim om een preklinisch onderzoeksprogramma uit te voeren en – in een latere fase – een klinische studie om het risico van QT-verlenging te beoordelen.

Boehringer Ingelheim voerde zowel *in vitro* als *in vivo* elektrofysiologische studies uit om het torsadogene potentieel van clobutinol verder in kaart te brengen. Uit de niet-klinische studieresultaten is gebleken dat clobutinol het QTc-interval kan verlengen.

Om het torsadogene potentieel van clobutinol verder te onderzoeken, voerde Boehringer Ingelheim een meervoudige stijgende-dosisstudie uit bij gezonde vrijwilligers met doseringen die de hoogste aanbevolen therapeutische dosis van 80 mg clobutinol t.i.d. (driemaal daags) overschreden. De primaire doelstelling was het onderzoeken van de veiligheidsparameters met speciale nadruk op ECG (elektrocardiogram), tolerabiliteit en farmacokinetiek van clobutinol bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers na orale toediening van een eenmalige dosis van 80 mg en van herhaalde stijgende doses van t.i.d. 80 mg (= aanbevolen maximale therapeutische dosis), 160 mg, 240 mg en 320 mg over 7 dagen plus een laatste dosis de ochtend van dag 8 (= over 8 dagen). De meervoudige stijgende-dosisstudie was gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd binnen dosisgroepen. De studieomzet omvatte de deelname van 48 gezonde vrijwilligers (mannen en vrouwen) in vier opeenvolgende groepen van elk twaalf vrijwilligers.

De waargenomen maximale gemiddelde toename van het QTc-interval op één specifiek tijdpunt bedroeg 32 ms voor de dagdosis van 240 mg, 43 ms voor de dagdosis van 480 mg en 54 ms voor de dagdosis van 720 mg. In de derde groep (groep met dosis van 720 mg) werd de studie op dag 2 vroegtijdig stopgezet.

Deze voorlopige klinische studieresultaten wijzen op een sterk potentieel van QT-verlenging bij gezonde vrijwilligers.

Volgens de ICH E14-Richtlijn ("The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs", 2005) hebben geneesmiddelen "die het gemiddelde QT-/QTc-interval verlengen met > 20 ms een aanzienlijk hogere kans om proaritmisch te zijn ...". De waargenomen maximale gemiddelde toename van het QTc-interval op één specifiek tijdpunt bedroeg 32 ms voor de dagdosis van 240 mg, 43 ms voor de dagdosis van 480 mg en 54 ms voor de dagdosis van 720 mg. Uit de resultaten blijkt dat de QT-/QTc-verlenging duidelijk dosisafhankelijk is. De ICH E 14-limieten van 20 ms worden duidelijk overschreden, zelfs onder behandeling met de hoogste aanbevolen en goedgekeurde dosis (240 mg).

Men kwam tot de conclusie dat er een potentieel risico bestaat van levensbedreigende ritmestoornissen onder behandeling met clobutinol.

### **Baten-risicoverhouding**

Door QT-verlenging kunnen potentieel levensbedreigende torsades de pointes worden veroorzaakt.

De voorlopige klinische studieresultaten wijzen op een sterk potentieel van QT-verlenging bij gezonde vrijwilligers. Uit de resultaten blijkt dat de QT-/QTc-verlenging duidelijk dosisafhankelijk is. De ICH E 14-limieten van 20 ms worden duidelijk overschreden, zelfs onder behandeling met de hoogste aanbevolen en goedgekeurde dosis (240 mg).

Clobutinol is een niet-opioïd antitussivum en het verwachte voordeel is symptomatisch. Er zijn alternatieve mogelijkheden beschikbaar. Bovendien worden clobutinol-bevattende producten doorgaans gebruikt buiten structuren waar een aangepaste controle zou kunnen worden uitgevoerd om voorvallen gerelateerd aan QTc-verlenging te detecteren.

Rekening houdend met al deze elementen kwam het CHMP tot de conclusie dat de risico-/batenverhouding voor clobutinol niet als gunstig wordt beschouwd. Het Comité raadde dan ook de intrekking aan van de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen beschreven in bijlage I. Het CHMP oordeelde ook dat tijdelijke maatregelen noodzakelijk zijn met het oog op het potentieel levensbedreigende risico geassocieerd met QT-verlenging en raadt de Europese Commissie dan ook aan om de verkoop en het gebruik van clobutinol-bevattende geneesmiddelen onmiddellijk op te schorten in alle betrokken Europese lidstaten in afwachting van de invoering van definitieve maatregelen.

### **REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat,

- het Comité de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die clobutinol bevatten, bestudeerd heeft;
- het Comité tot de conclusie is gekomen, na controle van de beschikbare gegevens, dat clobutinol een duidelijk potentieel voor QT-verlenging heeft;
- het Comité tot de conclusie is gekomen dat de QT-/QTc-verlenging duidelijk dosisafhankelijk is en dat de ICH E14-limieten van 20 ms duidelijk worden overschreden, zelfs onder behandeling met de hoogste aanbevolen en goedgekeurde dosis (240 mg);
- het Comité van oordeel was dat clobutinol goedgekeurd is voor een aandoening die niet levensbedreigend is en waarvoor alternatieve behandelingen beschikbaar zijn en dat het verwachte voordeel uitsluitend symptomatisch is; verder hield het CHMP rekening met het feit dat clobutinol vrij verkrijgbaar was;

- het Comité in het licht van de bovenvermelde bevindingen, tot de conclusie is gekomen dat de baten-/risicoverhouding van clobutinol-bevattende geneesmiddelen niet gunstig is,

bereidde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) volgens de bepalingen krachtens artikel 107(2) van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, op 18 oktober 2007 een advies voor waarin de intrekking wordt aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen van alle clobutinol-bevattende geneesmiddelen in bijlage I. Het CHMP oordeelde ook dat tijdelijke maatregelen noodzakelijk zijn met het oog op het potentieel levensbedreigende risico geassocieerd met QT-verlenging en raadt de Europese Commissie daarom aan om de verkoop en het gebruik van clobutinol-bevattende geneesmiddelen in alle betrokken Europese lidstaten onmiddellijk op te schorten in afwachting van de goedkeuring van definitieve maatregelen.