

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER KLOBUTINOL (se bilaga I)

Klobutinol är en syntetisk icke-opioid hostmedicin. Det används för korttidsbehandling av irriterande, icke-produktiv hosta.

Läkemedel innehållande klobutinol har funnits att tillgå sedan 1961 och är godkända i ett antal av EU:s medlemsstater (se förteckningen över läkemedel innehållande klobutinol som är godkända i EU i bilaga I). De finns i form av tabletter, orala lösningar, sirap och injektionsvätskor och säljs receptfritt i många av EU:s medlemsstater. De finns som generiska läkemedel eller märkesläkemedel, och marknadsförs oftast av Boehringer Ingelheim under handelsbeteckningen Silomat. Inom EU är alla läkemedel som innehåller klobutinol godkända enligt nationella förfaranden.

Den 30 augusti 2007 utfärdade den behöriga myndigheten i Tyskland (BfArM) en Rapid Alert för att underrätta medlemsstaterna, EMEA och Europeiska kommissionen i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, om sitt beslut att den 31 augusti 2007 tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av alla läkemedel innehållande klobutinol i Tyskland på grund av den ökade risken för allvarlig arytmi i samband med klobutinol.

Den behöriga tyska myndighetens beslut grundas på preliminära resultat från en klinisk studie utförd av Boehringer Ingelheim som nyligen offentliggjorts, och som visar ett förlängt QTc-intervall under behandling med klobutinol.

Samtidigt som BfArM beslutade att tillfälligt återkalla alla läkemedel innehållande klobutinol i Tyskland beslutade Boehringer Ingelheim att frivilligt dra tillbaka sina läkemedel innehållande klobutinol från marknaden över hela världen.

CHMP diskuterade frågan vid sitt plenarmöte i september 2007, och förfarandet enligt artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse inleddes under CHMP:s möte i september 2007.

Säkerhet

Efter publikationen (Bellocq m.fl., 2004) av ett fall där en ung pojke med kongenital QT-förlängning utvecklade synkope och torsades de pointes efter intag av klobutinol, begärde den behöriga tyska myndigheten att Boehringer Ingelheim skulle genomföra ett prekliniskt undersökningsprogram och - vid ett senare tillfälle - en klinisk studie för att bedöma risken för QT-förlängning.

Boehringer Ingelheim genomförde elektrofysiologiska studier både *in vitro* och *in vivo* för att ytterligare karakterisera klobutinols potential att framkalla torsades de pointes. Den icke-kliniska studieresultaten visar att klobutinol har en potential att förlänga QTc-intervallet.

För att ytterligare undersöka klobutinols potential att framkalla torsades de pointes genomförde Boehringer Ingelheim en flerdosstudie av friska frivilliga med ökande doser som översteg den högsta rekommenderade terapeutiska dosen på 80 mg klobutinol tre gånger dagligen. Huvudsyftet med studien var att undersöka säkerhetsparametrarna, med särskild tonvikt på EKG (elektrokardiogram), klobutinols tolerabilitet och farmakokinetik hos friska frivilliga män och kvinnor efter peroral administrering av en enkeldos på 80 mg och upprepade ökande doser av 80 mg tre gånger dagligen (= den högsta rekommenderade terapeutiska dosen), 160 mg, 240 mg och 320 mg i 7 dagar plus en sista dos på morgonen dag 8 (= mer än 8 dagar). Flerdosstudien med ökande doser var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad inom dosgrupperna. Det planerades att 48 friska frivilliga (män och kvinnor) skulle delta i fyra grupper i följd med tolv frivilliga i vardera.

Den observerade högsta genomsnittliga ökningen av QTc-intervallet vid en bestämd tidpunkt var 32 ms för den dagliga dosen på 240 mg, 43 ms för den dagliga dosen på 480 mg och 54 ms för den dagliga dosen på 720 mg. Studien avbröts i förtid dag 2 i den tredje gruppen (720 mg-gruppen).

Dessa preliminära resultat från den kliniska studien visar en stark potential för QT-förlängning hos friska frivilliga.

Enligt ICH:s riktlinje E14 ("Klinisk utvärdering av förlängt QT/QTc-intervall och proarytmisk potential för icke-antiarytmiska läkemedel", 2005) har läkemedel "som förlänger det genomsnittliga QT/QTc-intervallet med > 20 ms en kraftigt ökad sannolikhet för att vara proarytmiska ...". Den observerade högsta genomsnittliga ökningen av QTc-intervallet vid en bestämd tidpunkt var 32 ms för den dagliga dosen på 240 mg, 43 ms för den dagliga dosen på 480 mg och 54 ms för den dagliga dosen på 720 mg. Resultaten visar att QT/QTc-förlängningen helt klart är dosberoende. 20 ms-gränserna i ICH:s riktlinje E 14 överstigs tydligt även vid behandling med den högsta rekommenderade och godkända dosen (240 mg).

Slutsatsen var att det finns en potentiell risk för livshotande arythmi under behandling med klobutinol.

Nytta-risk-förhållande

QT-förlängning kan orsaka potentiellt livshotande torsades de pointes.

De preliminära resultaten från den kliniska studien visar en stark potential för QT-förlängning hos friska frivilliga. Resultaten visar att QT/QTc-förlängningen helt klart är dosberoende. 20 ms-gränserna i ICH:s riktlinje E 14 överskrids tydligt även vid behandling med den högsta rekommenderade och godkända dosen (240 mg).

Klobutinol är en icke-opioid hostmedicin och den förväntade nyttan är symtomatisk. Möjlighet finns att välja andra alternativ. Dessutom används produkter som innehåller klobutinol oftast inom inrättningar där tillfredsställande övervakning för att förhindra eller upptäcka händelser relaterade till QTc-förlängning inte är möjlig.

Med beaktande av alla dessa faktorer fann CHMP att nytta-risk-förhållandet för klobutinol inte anses gynnsamt och rekommenderade att godkännandena för försäljning av de läkemedel som avses i bilaga I återkallas. CHMP rekommenderade också att tillfälliga åtgärder vidtas med tanke på den potentiellt livshotande risken i samband med QT-förlängning och föreslår därför för Europeiska kommissionen att försäljningen och användningen av läkemedel innehållande klobutinol omedelbart stoppas i alla berörda medlemsstater i EU i avvaktan på att de slutliga åtgärderna antas.

SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

Eftersom

- kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för läkemedel som innehåller klobutinol
- kommittén, efter att ha granskat tillgängliga data, har funnit att klobutinol har en klar potential för QT-förlängning
- kommittén har funnit att QT/QTc-förlängningen helt klart är dosberoende och att 20 ms-gränserna i ICH:s riktlinje E 14 överskrids tydligt även vid behandling med den högsta rekommenderade och godkända dosen (240 mg)
- kommittén ansåg att klobutinol är godkänt för ett tillstånd som inte är livshotande och för vilket det finns alternativ behandling, och den förväntade nyttan är enbart symtomatisk; och dessutom har beaktat att klobutinol kan säljas receptfritt
- kommittén, mot bakgrund av ovanstående iakttagelser, har funnit att nytta-risk-balansen för läkemedel som innehåller klobutinol inte är gynnsam.

I enlighet med bestämmelserna i artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, utarbetade byråns kommitté för humanläkemedel (CHMP) den 18 oktober 2007 ett yttrande i vilket den rekommenderade att godkännandena för försäljning av alla läkemedel innehållande klobutinol i bilaga I återkallas. CHMP rekommenderade också att tillfälliga åtgärder vidtas med tanke på den

potentiellt livshotande risken i samband med QT-förlängning och föreslår därför för Europeiska kommissionen att försäljningen och användningen av läkemedel innehållande klobutinol omedelbart stoppas i alla berörda medlemsstater i EU i avvaktan på att de slutliga åtgärderna antas.