



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer
S. Verteiler

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (01888) 307 -

Bonn

75-3822-V9830-201618/07

3232

31.08.2007

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel; Stufe II

Hier: Clobutinol-haltige Arzneimittel
Arzneimittel s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

1. Für die o. g. Arzneimittel wird mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung angeordnet. Gemäß § 30 Absatz 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.
2. Diese Anordnung ist vorläufig befristet bis zum 30.06.2008.

Begründung

Die oben genannte Maßnahme wird gemäß § 30 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) vom 20.07.2007 (BGBl. I S. 1574), angeordnet. Auf § 30 Abs. 3 Satz 1 2. Alt. AMG wird Bezug genommen.

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 5 Abs.2 und § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG für nicht vertretbar, dass die o. g. Arzneimittel weiterhin in den Verkehr gebracht werden, da der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Diese Anordnung ist demnach zur Vermeidung der möglichen Gefahren, die mit der Anwendung der o. g. Arzneimittel verbunden sind, geboten.



Clobutinol ist ein synthetisches Antitussivum. Entsprechend der Mustertextvorgaben des BfArM besteht die Indikation für orale Darreichungsformen in der Kurzzeitbehandlung von Reizhusten, wobei die Anwendungsdauer 5-7 Tage nicht übersteigen darf. Der Wirkstoff wird seit Jahrzehnten eingesetzt, die Markteinführung erfolgte 1961. Clobutinol wurde bisher als hinreichend sicher in der Anwendung eingestuft.

Im Jahr 2004 wurde der Fall eines Jungen mit einem Long-QT-Syndrom (LQT) publiziert, der nach Einnahme von Clobutinol eine Synkope und Torsades de pointes entwickelte (1). Die Autoren führten präklinische Untersuchungen zur Frage des torsadogenen Potentials von Clobutinol durch und zeigten, dass Clobutinol dosisabhängig zu einer Blockade der hERG-Kanäle führt. Auf der Grundlage ihrer Untersuchungen und der klinischen Erfahrungen mit dem Stoff schlussfolgerten die Autoren seinerzeit, dass Clobutinol eher als ein Stoff, der bei Patienten mit LQT vermieden werden sollte denn als Stoff, der mit einem Risiko zur Auslösung von Torsades de pointes behaftet ist, eingestuft werden sollte. Auf der Grundlage dieser Publikation wurden die Musterangaben zu Clobutinol geändert (Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 der Fachinformation und korrespondierende Abschnitte der Gebrauchsinformation).

Im Rahmen eines Verlängerungsverfahrens für ein Clobutinol-haltiges Arzneimittel wurden als Auflage Ergebnisse aus präklinischen und klinischen Untersuchungen zu der Frage QT-Verlängerung durch Clobutinol angefordert. Die präklinischen Studienergebnisse ergaben ein Signal für einen QT-verlängernden Effekt von Clobutinol (2). In der von der Firma Boehringer Ingelheim durchgeführten klinischen Studie mit Clobutinol an gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich eine deutliche Verlängerung des QTc-Intervalls, die aufgrund der präklinischen Ergebnisse und der bisherigen gesamten Datenlage in diesem Ausmaß nicht zu erwarten war.

In der Studie wurden mehrere Untersuchungsgruppen zu je 12 Probanden (8 Verum, 4 Placebo) mit unterschiedlich hohen Tagesdosen von Clobutinol therapiert (240 mg, 480 mg, 720 mg; geplant waren auch 960 mg) (2). In der Untersuchungsgruppe, die die maximal zugelassene Clobutinoldosis von 240 mg/Tag erhielt, betrug die durchschnittliche Verlängerung des QTc-Intervalls nach 8 Therapietagen im Vergleich zum Ausgangswert 32 ms. In einer weiteren Studiengruppe, die mit 480 mg/Tag behandelt wurde, betrug die durchschnittliche QTc-Verlängerung 43 ms. Während der Untersuchungen zur 720 mg-Dosierung trat bei einem Probanden eine schwerwiegende Nebenwirkung auf (Grand mal-Anfall), in deren Folge die Studie abgebrochen wurde. Ein Proband wies bei dieser Dosierung eine QTc-Verlängerung von 61 ms auf. Der „Expert Report“ der Firma Boehringer Ingelheim mit einer Zusammenfassung der ersten Ergebnisse ist als Anlage beigefügt.

Die verfügbaren Nebenwirkungsdaten spiegeln diese QT-Problematik nicht adäquat wieder. Neben dem o. g., publizierten Fall gibt es einen weiteren Bericht zu Torsades de pointes unter Clobutinoleinnahme bei einer 50jährigen Patientin aus Frankreich. In der nationalen Datenbank des BfArM liegen keine Berichte zu Torsades de pointes vor. 12 Meldungen zu Arrhythmien bzw. damit im Zusammenhang stehenden klinischen Anzeichen sind verzeichnet, in denen die folgenden Symptome (n) berichtet werden: Bradykardie (1), abnormales EKG (2), Bewußtseinsverlust (3), Palpitationen (1), Synkope (3) und Tachycardie (5). In einem Fall weisen die Symptome auf eine QT-Problematik hin: Der Patient erlitt nach Clobutinolanwendung eine Bradykardie und einen Kreislaufkollaps und wurde nachfolgend mit einem Schrittmacher versorgt.

Insgesamt ist bei dieser relativ alten Substanz und dem OTC-Status von einem erheblichen under-reporting auszugehen.

Zusammenfassung

Neue klinische Untersuchungsergebnisse belegen eine deutliche dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls nach Clobutinoleinnahme bei gesunden Patienten bereits bei therapeutischer Dosierung. Verlängerungen des QTc-Intervalls können zu Arrhythmien und lebensbedrohlichen Torsades de pointes und somit zum plötzlichen Herztod führen. Für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen haben (z.B. bei Hypokaliämie oder LQT), ist ein noch größeres

Gefährdungspotential anzunehmen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Clobutinol nicht verschreibungspflichtig ist. Flüssige Darreichungsformen, bei deren Anwendung relativ schnell (versehentliche) Überdosierungen auftreten können, werden insbesondere bei Kindern angewendet. Speziell bei dieser Patientengruppe ist somit mit Überdosierungen und einem erhöhten Risiko für QT-Verlängerungen zu rechnen.

Clobutinol wird zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten eingesetzt. In dieser Indikation ist ein derartiges kardiales Risiko medizinisch nicht vertretbar. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass es in dieser Indikation therapeutische Alternativen gibt. Auch wenn Anzahl und Inhalt der Nebenwirkungsberichte kein erhebliches kardiales Risiko widerspiegeln, ist aufgrund der klinischen Studienergebnisse, der Indikation und der therapeutischen Alternativen das Nutzen-Risiko-Verhältnis eindeutig negativ.

Aufgrund der bereits in therapeutischen Dosierungen beobachteten signifikanten Verlängerung des QTc-Intervalls, die deutlich höher ist als die in einer internationalen ICH-Richtlinie (E14) festgelegten Grenzwerte, muss von einer erheblichen Gefahr für den Patienten ausgegangen werden, der eine sofortige Marktrücknahme erforderlich macht. Aus diesem Grund wird von einer vorherigen Anhörung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 30 Abs. 3 Satz 1 2. Alt. AMG abgesehen.

Gemäß dieser internationalen Richtlinie (ICH-E14: "Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential of non-antiarrhythmic drugs) haben Arzneimittel, die das QTc-Intervall um weniger als 5 ms verlängern, kein torsadogenes Potential. Arzneimittel, die das QTc-Intervall um über 20 ms verlängern, haben gemäß der Richtlinie ein erheblich erhöhtes arrhythmogenes Potential.

Der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim, der die o. g. Untersuchungen auf Veranlassung des BfArM durchgeführt hat, hat seine betroffenen Arzneimittel mit sofortiger Wirkung vom Markt gezogen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlagen

Literatur:

(1) Belloq C, Wilders R, Schott J-J, Louerat-Oriou B, Boisseau P, Le Marec H, Escande D, Baro I: A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrom². Mol Pharmacol 66:1-10. 2004

(2) Grün, von der D, Guth B, Koenen-Bergmann: Expert statement on the non-clinical and clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT intervall prolongation) by clobutinol. Boehringer Ingelheim 2007