

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN,
ARTEN DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL, DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

CLOBUTINOL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL MIT ZULASSUNGEN IN DER EUROPÄISCHEN UNION

Mitgliedsstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Österreich	Silomat - Dragees	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Österreich	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Österreich	Silomat - Hustensaft	40 mg/10 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Österreich	Boehringer Ingelheim Austria GmbH Dr.Boehringer-Gasse 5-11 A-1121 Wien Österreich	Silomat - Tropfen	60 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Belgien	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brüssel Belgien	Silomat	40 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Belgien	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brüssel Belgien	Silomat	60mg	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Belgien	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V., Avenue Ariane 16 B-1200 Brüssel Belgien	Silomat	20 mg/ 5 ml	Sirup	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland	Silomat	20 mg/2 ml	Injektionslösung	Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung

Tschechische Republik	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland	Silomat	40 mg / 10 ml.	Sirup	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland	Silomat	900 mg /15 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Clobutinol Kapseln 80 mg	80 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Clobutinol - Tropfen TH	40 mg/ 0.67 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Silomat Ampullen gegen Reizhusten	20 mg/ 2 ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Silomat Saft gegen Reizhusten	40 mg/ 10 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Deutschland	Silomat Tropfen gegen Reizhusten	40 mg/ 0.67 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Clobutinol- Chephasaar Kapsel 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Clobutinol- Chephasaar Saft 4mg/ml	4 mg/1 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Clobutinol- MIP Kapsel 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Clobutinol- MIP Tropfen 80 mg/ml	80 mg/ 1 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Rofatuss forte	80 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

Deutschland	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Rofatuss N	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Rofatuss Saft	400 mg/ 100 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH Mühlstr. 50 D-66386 Sankt Ingbert Deutschland	Rofatuss Tropfen	80 mg/ 1 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	EMRA-MED Arzneimittel GmbH Otto-Hahn-Str. 11 D-22946 Trittau Deutschland	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	EMRA-MED Arzneimittel GmbH Otto-Hahn-Str. 11 D-22946 Trittau Deutschland	Silomat Saft	40 mg/ 10 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Deutschland	Clobutinol Tropfen	40 mg/ 0.67 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Deutschland	Tussed Hustenstiller Dragees	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen

Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Deutschland	Tussed Hustenstiller Saft	40 mg/ 10 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Deutschland	Tussed Hustenstiller Tropfen	40 mg/ 0.67 ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	Hofmann & Sommer GmbH & Co.KG Chemisch-pharmazeutische Fabrik Lindenstr. 11 D-07426 Königsee Deutschland	Nullatuss Clobutinol Hustentropfen	6 g/ 100 g	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Deutschland	kohlpharma GmbH Im Holzhau 8 D-66663 Merzig Deutschland	Silomat Tropfen gegen Reithusten	40 mg/ 0.67 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharma Westen GmbH Fixheider Str. 4 D-51381 Leverkusen Deutschland	Silomat Dragees gegen Reizhusten	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharma Westen GmbH Fixheider Str. 4 D-51381 Leverkusen Deutschland	Silomat Saft gegen Reizhusten	40 mg/ 10 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Deutschland	Hustenstiller- ratiopharm Clobutinol	20 mg/ 5 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Deutschland	Hustenstiller- ratiopharm Clobutinol Kapseln	80 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Deutschland	Hustenstillerratiopharm Clobutinol Tropfen	80 mg/ 1 ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Griechenland	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Griechenland	Silomat Compositum (Clobutinol HCl + Orciprenaline Sulfate)	20+5 mg /5ml	Sirup	Zum Einnehmen
Griechenland	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Griechenland	Silomat	60 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Griechenland	Boehringer Ingelheim Hellas S.A. 2 Ellinikou str. Athens 167 77 Griechenland	Silomat	20mg/5ml	Sirup	Zum Einnehmen
Finnland	Boehringer Ingelheim Finland Ky, Tammasaarekatu 5, 00180 Helsinki, Finnland	Silomat	4 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Finnland	Boehringer Ingelheim Finland Ky, Tammasaarekatu 5, 00180 Helsinki, Finnland	Silomat	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Finnland	Orion Corporation, ORION PHARMA, Tengströminkatu 8, P.O.Box 425, 20101 Turku, Finnland	Mixtus	4 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS Frankreich	Silomat	0.40%	Sirup	Zum Einnehmen

Frankreich	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS Frankreich	Silomat	20 mg / 2 ml	Injektionslösung	Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung
Frankreich	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS Frankreich	Silomat	40 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Frankreich	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE 37-39, rue Boissière 75116 PARIS Frankreich	Silomat	6%	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen

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.