

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE JODCASEIN/THIAMIN ENTHALTEN (siehe Anhang I)**

Jodcasein 125 mg (7,6 % Jod) und Thiamin als Nitrat 12,33 mg sind die Wirkstoffe in Antiadiposo, das in Italien seit 1955 für die Behandlung von durch Stoffwechselstörungen bedingter Adipositas zugelassen ist. Die therapeutische Wirkung von Antiadiposo ist im Wesentlichen auf Jodcasein zurückzuführen, das die Menge des verfügbaren Jods erhöht, die Schilddrüse stimuliert und folglich die Stoffwechselvorgänge aktiviert.

Am 16. September 2009 gab die italienische zuständige Behörde (AIFA) eine Schnellwarnung heraus und informierte die Mitgliedstaaten, die EMEA und die Europäische Kommission im Einklang mit Artikel 107 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG über die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Jodcasein/Thiamin-haltigen Arzneimittels (Antiadiposo) in dem Mitgliedstaat aufgrund schwerer Fälle von Hyperthyreose und Thyreotoxikose.

Der CHMP diskutierte die Angelegenheit auf seiner Plenarsitzung im September 2009, und das Verfahren gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geltenden Fassung wurde eingeleitet.

#### **Sicherheit**

Bei Patienten unter Jodcasein/Thiamin wurden zwölf Fälle von Hyperthyreose und drei Fälle von Thyreotoxikose beschrieben. Diese Krankheitsbilder sind bedingt durch eine Überproduktion und folglich einen Überschuss zirkulierender freier Schilddrüsenhormone mit Wirkungen in allen Gewebearten. Diese Überstimulierung des Stoffwechsels geht darüber hinaus häufig mit Tachykardie, Palpitationen und Beklemmung einher. Alle beschriebenen Fälle, von denen sechs als schwer eingestuft wurden, standen im Zusammenhang mit Jodcasein/Thiamin.

Die Mehrzahl der Fälle trat bei einer Dosis von zwei Tabletten pro Tag auf, was der empfohlenen Tagesdosis entspricht. Allerdings entspricht diese Tagesdosis einer aufgenommenen Jodmenge, die die empfohlene Tagesdosis um das 120-Fache übersteigt.

Es liegen Veröffentlichungen über jodinduzierte Hyperthyreose vor, die bei Patienten mit Jodmangel und Funktionsstörungen der Schilddrüse, aber auch bei Patienten ohne Hinweise auf eine Schilddrüsen-Grunderkrankung auftreten kann.

In der Produktinformation ist Hyperthyreose als Gegenanzeige aufgeführt, und es wird auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle der Schilddrüsenfunktion unter der Behandlung hingewiesen. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung bei auffälligen Testergebnissen bezüglich der Schilddrüsenfunktion in Verbindung mit den Symptomen Hyperthyreose, Tachykardie und Arrhythmie abzusetzen.

Diese Maßnahme ist allerdings nicht ausreichend, um den Risiken einer Hyperthyreose und Thyreotoxikose im Zusammenhang mit der oben beschriebenen Jodcasein/Thiamin-Behandlung entgegen zu wirken.

#### **Nutzen**

Antiadiposo wird zur Behandlung von Adipositas angewendet. Ein Nutzen der Therapie mit Schilddrüsenhormon zur Induzierung eines Gewichtsverlusts bei adipösen Personen unter verminderter Kalorienaufnahme bzw. im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit nicht schilddrüsenbedingten Erkrankungen ist aus den veröffentlichten Daten jedoch nicht eindeutig zu erkennen.

### **Nutzen/Risiko**

Antiadiposo (Jodcasein 125 mg/Thiamin 12,33 mg), das in Italien seit 1955 für die Adipositasbehandlung zugelassen ist, wirkt über eine Erhöhung der Menge des verfügbaren Jods und regt so die Schilddrüse und nachfolgende Stoffwechselvorgänge an. Die pro Tablette abgegebene Jodmenge (9,4 mg) beträgt das 60-Fache der empfohlenen Jod-Tagesdosis von 150 mcg.

Schwere Fälle von Hyperthyreose und Thyreotoxikose im Zusammenhang mit der Jodcasein/Thiamin-Behandlung wurden berichtet. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Dosis von zwei Tabletten pro Tag – der empfohlenen Tagesdosis – auf.

Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um einen Nutzen der Schilddrüsenhormontherapie zur Induzierung eines Gewichtsverlusts bei adipösen Personen unter verminderter Kalorienaufnahme bzw. im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit nicht schilddrüsenbedingten Erkrankungen nachzuweisen. Einige Daten stützen vielmehr den Verdacht, dass eine Schilddrüsenhormontherapie, selbst in physiologischer Dosierung, bei adipösen Personen unter verminderter Kalorienaufnahme sowie bei Patienten mit nicht schilddrüsenbedingten Erkrankungen zu einer subklinischen Hyperthyreose und damit zu einer Gesundheitsschädigung führen kann.

Unter Berücksichtigung aller oben aufgeführten Aspekte und der Tatsache, dass für die Behandlung von Adipositas Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Jodcasein/Thiamin nicht als günstig beurteilt werden kann, und der Ausschuss empfahl die Rücknahme der Genehmigung für das Inverkehrbringen für das in Anhang I genannte Arzneimittel.

### **GRÜNDE FÜR DIE RÜCKNAHME DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Verfahren gemäß Artikel 107 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Jodcasein/Thiamin enthalten.
- Der Ausschuss gelangte nach Prüfung der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass zwischen Jodcasein/Thiamin und schweren Fällen von Hyperthyreose und Thyreotoxikose ein Zusammenhang besteht.
- Der Ausschuss berücksichtigte, dass keine eindeutigen Belege für den Nutzen von Jodcasein/Thiamin bei der Behandlung von Adipositas vorliegen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass Jodcasein/Thiamin für eine Erkrankung zugelassen ist, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.
- In Anbetracht der oben beschriebenen Resultate gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Jodcasein/Thiamin-haltigen Arzneimitteln nicht günstig ist.

Gemäß den Bestimmungen in Artikel 107 Absatz 2 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG legte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur am 22. Oktober 2009 ein Gutachten vor, in dem die Rücknahme der Genehmigung für das Inverkehrbringen für das in Anhang I genannte Jodcasein/Thiamin-haltige Arzneimittel empfohlen wird.