

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Levothyroxine Alapis und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Die vorgeschlagenen Indikationen für Levothyroxine Alapis sind: die Behandlung von Hypothyreose (angeboren oder erworben, einschließlich nichttoxischer diffuser Struma), Hypothyreose-Formen der Hashimoto-Thyreoiditis und Thyreoideakarzinom. Die vorgeschlagenen Patientenpopulationen sind: Erwachsene, Kinder über 12 Jahre (für die Behandlung der nichttoxischen diffusen Struma) sowie Neugeborene und Kleinkinder (mit angeborener Hypothyreose).

Der Wirkstoff Levothyroxin ist ein bewährter Wirkstoff, der im Europäischen Arzneibuch beschrieben ist. Levothyroxine Alapis ist eine Tropflösung zum Einnehmen, die Levothyroxin-Natrium als Wirkstoff enthält (100 µg/ml). Die Hilfsstoffe sind Glycerol, Propylenglykol, Ethanol und gereinigtes Wasser und stehen mit den entsprechenden Monografien des Europäischen Arzneimittelbuchs im Einklang.

Der Antrag auf dezentralisierte Zulassung für das Arzneimittel Levothyroxine ist ein Antrag auf Zulassung aufgrund allgemeiner medizinischer Verwendung gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG. Es handelt sich um einen bibliografischen Antrag, der sich auf die zu einigen Tablettenformulierungen und Lösungen von Levothyroxin vorliegende Literatur bezieht und deshalb keinen Bezug auf eine einzelne spezifische Formulierung nimmt.

Da hinsichtlich der Probleme bezüglich der durch die Art der Anwendung der Tropfen zum Einnehmen bedingten Medikationsfehler und der Unbedenklichkeit der Hilfsstoffe Ethanol und Propylenglykol für Kinder und Jugendliche keine Übereinstimmung erzielt werden konnte, verwies die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel die Angelegenheit gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83 an den CHMP.

Angesichts des Versäumnisses des Antragsstellers, dem CHMP im Rahmen des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 Antworten auf dessen Liste von Fragen vorzulegen, wurde die Bewertung auf der Grundlage der Daten durchgeführt, die im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens und des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel zur Verfügung gestellt worden waren.

Durch das Applikationsgerät (Tropfeinsatz) bedingte Medikationsfehler

Ursprünglich wurden von dem Antragsteller zwei unterschiedliche Tropfeinsätze vorgeschlagen, die zu unterschiedlichen Tropfengrößen führen und mit denen bis zu 40 Tropfen abgezählt würden. Allerdings wurde dies aufgrund des Risikos für Dosierungsfehler nicht akzeptiert.

Der Antragsteller schlug daraufhin vor, Folgendes zu verwenden:

- einen **Tropfeinsatz** für Dosen von 12,5 µg bis 50 µg (5 bis 20 Tropfen) und
- eine 3 ml-**Applikationsspritze für die orale Verabreichung** von Dosen von 50 µg bis 200 µg (0,5 bis 2 ml)

Gemäß der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) wird der Tropfeinsatz hauptsächlich für die Verabreichung an pädiatrische Patienten sowie für die initiale Dosierung bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahre angewendet.

Die Medikationsfehler, die möglicherweise durch den Tropfeinsatz verursacht werden können, wurden vom CHMP diskutiert:

Ungenauigkeiten aufgrund einer unsachgemäßen Ausrichtung des Tropfenzählers

Levothyroxine Alapis ist eine niedrigviskose Lösung und weist somit eine hohe Tropfgeschwindigkeit auf. Daher führt jede Abweichung von der senkrechten Ausrichtung, wie dies beispielsweise beim Versuch, die Tropfgeschwindigkeit zu verlangsamen, der Fall ist, zu einem falschen Tropfenvolumen. In der veröffentlichten Literatur¹ wird bei einer nicht senkrechten Ausrichtung der Flasche die Möglichkeit einer signifikanten Variabilität sowohl der Tropfgeschwindigkeit als auch des Tropfenvolumens von niedrigviskosen Lösungen, wie diesem Arzneimittel, hervorgehoben. Eine Abweichung von der Senkrechtstellung ist wahrscheinlicher in Situationen, in denen der Patient/Pfleger versucht, die Tropfgeschwindigkeit zu steuern bzw. zu verlangsamen, um eine relativ hohe Anzahl von Tropfen abzählen zu können.

Ungenauigkeiten aufgrund von falschem Abzählen

Bedenken bleiben auch hinsichtlich der Dosierungsfehler bestehen, die durch die Schwierigkeit bedingt sind, eine große Anzahl von Tropfen pro Dosis (bis zu 20 Tropfen) der Levothyroxine Alapis-Lösung genau abzuzählen.

Darüber hinaus sei angemerkt, dass in der vorgeschlagenen Packungsbeilage empfohlen wird, die Tropfen den Patienten nicht direkt zu verabreichen, sondern sie zuerst auf einen Löffel zu applizieren. Dies stellt ein unpraktisches Mittel für die Dosisverabreichung an Säuglinge und Kleinkinder dar und geht mit einer zusätzlichen Variabilität des Dosiervolumens einher, die mit der Verwendung eines zweiten Applikationsgeräts verbunden ist.

Levothyroxine Alapis, das als hoch konzentrierte Lösung eines sehr starken Wirkstoffs formuliert ist, ist bei einer langfristigen Überdosierung mit unerwünschten, insbesondere kardiovaskulären, Ereignissen verbunden. Eine langfristige Unterdosierung wirkt sich bei Kindern auf die normale Entwicklung des Gehirns aus.

Abschließend wird angesichts dessen, dass es sich bei Levothyroxine Alapis um eine hoch konzentrierte Lösung mit einem Gehalt von 100 µg/ml handelt, die Tropfvorrichtung aufgrund von Ungenauigkeiten, die aus einer unsachgemäßen Ausrichtung des Tropfenzählers und falschem Abzählen resultieren, als ungeeignet erachtet, insbesondere für die Verabreichung von Initialdosen von weniger als 25 µg an pädiatrische Patienten.

Durch das Fehlen von aussagekräftigen Benutzertests mit repräsentativen Mitgliedern der breiten Öffentlichkeit ist keine Gewissheit darüber gegeben, ob sich diese Tropfvorrichtung in der Praxis als handlich und präzise erweisen wird.

Unbedenklichkeit der Hilfsstoffe (Ethanol/Propylenglykol) bei Kindern und Jugendlichen

Die in Levothyroxin Alapis enthaltenen Hilfsstoffe sind Ethanol, Propylenglykol, Glycerol und gereinigtes Wasser und stehen mit den Monografien des Europäischen Arzneimittelbuchs im Einklang. Sowohl Ethanol als auch Propylenglykol werden zunächst durch Alkoholdehydrogenase metabolisiert. Die Alkoholdehydrogenase metabolisiert vorzugsweise zuerst Ethanol, bevor sie andere Alkohole, einschließlich Propylenglykol, metabolisiert. Da sich Propylenglykol und Ethanol einen gemeinsamen metabolischen Pfad teilen, ist die Kombination von Ethanol und Propylenglykol bedenklich.

¹ An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers, A.J. Nunn et al.; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 521–529.

Angesichts des Versäumnisses, dem CHMP Antworten auf die Liste von Fragen vorzulegen, wurden die vorliegenden Daten nicht als ausreichend erachtet, um die Sicherheitsbedenken hinsichtlich der langfristigen Anwendung von Ethanol und Propylenglykol insbesondere in Bezug auf Kinder und Jugendliche auszuräumen.

Ethanol

Levothyroxine Alapis enthält 200 mg/ml Ethanol pro Dosis. In dem Leitfaden „Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use“ („Leitlinie über auf dem Etikett und in der Packungsbeilage von Arzneimitteln für die Anwendung beim Menschen erwähnte Hilfsstoffe“) ist angeführt, dass im Fall eines Ethanol-Gehalts von 100 mg bis 3 g pro Dosis folgender Hinweis in der Packungsbeilage enthalten sein muss:

„Dieses Arzneimittel enthält < > Vol.-% Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu < > mg pro Dosis, entsprechend < > ml Bier, < > ml Wein pro Dosis.

Es ist für Alkoholranke gefährlich.

Dies sollte auch bei Schwangeren, stillenden Müttern, Kindern und Hochrisikogruppen wie z. B. Leberkranken oder Epileptikern beachtet werden.“

Neugeborene und Kinder sind nicht in der Lage, Ethanol genauso effizient zu metabolisieren, wie Erwachsene. Sie sind daher u. U. einem höheren Risiko für akute und chronische Alkohol-assoziierte Toxizitäten ausgesetzt. Da nur begrenzte Daten zu sicheren Ethanolkonzentrationen in pädiatrischen Formulierungen vorliegen, die für eine langfristige Anwendung bestimmt sind, bestehen Bedenken hinsichtlich der langfristigen Anwendung von Levothyroxine Alapis bei Neugeborenen/Kindern, zumal Ethanol für eine bereits durch angeborene Hypothyreose beeinträchtigte Entwicklung des Gehirns eine zusätzliche Schädigung darstellt.

Darüber hinaus bestehen auch Bedenken im Hinblick auf Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Epilepsie sowie auf gefährdete Erwachsene, wie beispielsweise Alkoholranke.

Da Ethanol zur Auflösung von Levothyroxin verwendet wird, wird es in dieser Formulierung aufgrund der relativ schwachen Löslichkeit von Levothyroxin in Ethanol im Vergleich zu Propylenglykol als nicht erforderlich erachtet.

Propylenglykol

Obwohl Propylenglykol in oralen und injizierbaren Arzneimitteln häufig als Hilfsstoff benutzt wird, liegen nur wenige Literaturdaten zu dessen Unbedenklichkeit bei der langfristigen Anwendung bei Kindern vor. Die Studie von MacDonald et al², scheint relevant zu sein, da in einem der Studienarme tägliche Dosen von Propylenglykol untersucht wurden, die denen ähneln, die bei der Anwendung von Levothyroxine Alapis erwartet werden können. Es wurden zwei Kindergruppen mit zwei Dosen Propylenglykol behandelt; 0,3 g/Tag und 3 g/Tag in einer intravenösen Multivitamin-Lösung. Die Studie war im retrospektiven Design ausgelegt und wurde über zwei aufeinanderfolgende Zeiträume von jeweils 19 Monaten durchgeführt. Ungeachtet der Mängel in dieser Studie legen die Daten einen dosisabhängigen Trend zu einer erhöhten Inzidenz von Krampfanfällen bei höheren Dosen von Propylenglykol nahe. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Vorkommen von klinischen Krampfanfällen (P= 0,021). Es traten mehr Krampfanfälle im Zusammenhang mit der höheren Dosis von Propylenglykol auf, unter der 33 % der Kinder Krampfanfälle erlitten, verglichen mit nur 14 % der Kinder, die die niedrigere Dosis von Propylenglykol erhielten.

² (Pediatrics Bd. 79 Nr. 4 April 1987)(2).

Kombination von Ethanol und Propylenglykol

Wie bereits erwähnt, werden sowohl Ethanol als auch Propylenglykol zunächst durch Alkoholdehydrogenase metabolisiert. Die Alkoholdehydrogenase metabolisiert vorzugsweise zuerst Ethanol, bevor sie andere Alkohole, einschließlich Propylenglykol, metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von Ethanol und Propylenglykol zu erhöhten und potenziell toxischen Konzentrationen von Propylenglykol führen.

Aufgrund der langfristigen Anwendung der Kombination von Ethanol und Propylenglykol bei Neugeborenen/Kindern bestehen deshalb wesentliche Sicherheitsbedenken.

Gestützt auf die obigen Ausführungen gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass den im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens und des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel aufgeworfenen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Levothyroxine Alapis nicht ausreichend Rechnung getragen wurde.

Gründe für die Versagung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Bekanntmachung des Verfahrens, das vom Vereinigten Königreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet wurde.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten, um dem potenziellen ernsthaften Risiko für die öffentliche Gesundheit Rechnung zu tragen, insbesondere hinsichtlich der Unbedenklichkeit von Levothyroxine Alapis 100 Mikrogramm/ml Tropflösung zum Einnehmen.
- Der Ausschuss vertrat die Ansicht, dass aufgrund des Tropfeinsatzes ein unannehmbares Risiko für Medikationsfehler bestehe, da eine unsachgemäße Ausrichtung des Tropfeinsatzes zu einem ungenauen und variablen Tropfenvolumen führen würde. Darüber hinaus trägt die Ungenauigkeit, die durch ein falsches Abzählen der großen Anzahl der abgegebenen Tropfen bedingt ist, zu dem Risiko für Medikationsfehler bei. Levothyroxine Alapis, das als hoch konzentrierte Lösung eines sehr wirkungsstarken Arzneimittels formuliert ist, ist bei einer langfristigen Überdosierung mit unerwünschten, insbesondere kardiovaskulären, Ereignissen verbunden. Eine langfristige Unterdosierung wirkt sich bei Kindern auf die normale Entwicklung des Gehirns aus. Daher wurde das Risiko für Medikationsfehler als ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die öffentliche Gesundheit betrachtet.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass hinsichtlich der langfristigen gleichzeitigen Verabreichung der vorgeschlagenen Mengen der Hilfsstoffe Ethanol und Propylglykol an Kindern weiterhin Sicherheitsbedenken bestehen. Darüber hinaus bestehen auch Bedenken im Hinblick auf gefährdete Erwachsene, wie beispielsweise Alkoholranke sowie auf Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Epilepsie.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Levothyroxine Alapis nicht als günstig einzustufen ist –

empfohl der CHMP die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die Levothyroxine Alapis und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) betreffen.