



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte



# Geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten

82. Routinesitzung, 19. April 2018

# Inhaltsverzeichnis

Geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten eines pharmazeutischen Unternehmers

Hintergrund zur geänderten Formulierung

- Sachstand der DCP-Variation mit  $DE=RMS$

# Geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin- Tabletten

- In der neuen Formulierung wurde Laktose durch Zitronensäure und Mannitol ersetzt.
- Die neue Formulierung verbessert die Stabilität des Arzneistoffs während der Laufzeit des Arzneimittels und erlaubt so die Einhaltung engerer Grenzen (Spezifikationen) für den Arzneistoffgehalt über die gesamte Laufzeit des Arzneimittels (neu 95–105 %).
- Nach der Umstellung auf die neue Formulierung erhalten die Patienten somit ein Arzneimittel, bei welchem die möglichen Schwankungen im Arzneistoffgehalt gegenüber der alten Formulierung verringert sind.
- Beispiel 150 µg Tablette:

Alte Spezifikation am Ende der Laufzeit: 90% = 135,0 µg

Neue Spezifikation am Ende der Laufzeit: 95% = 142,5 µg

Die alte Spezifikation erlaubte einen Abfall des Arzneistoffgehaltes unter den der nächst kleineren, vermarkteten Dosis-Stärke von 137 µg.

# Levothyroxin-Präparate mit einer geänderten Formulierung führten in Frankreich zu Problemen

MERCK IN FRANKREICH

Levothyrox-Nebenwirkungen lösen Polizei-Einsatz aus

STUTTGART / LYON - 04.10.2017, 17:55 UHR



Frankreich: Der Euthyrox-Nachfolger Levothyrox sorgt für Razzia bei Merck in Lyon. (Foto: dpa)

DAZ 04.10.2017



## Schilddrüsen-Medikament mit Nebenwirkungen

Deutschlandfunk - 29.08.2017

Die neue Rezeptur hatte der Hersteller für **Frankreich** auf Bitte der dortigen Behörde für Medikamentensicherheit entwickelt: um die Stabilität des Wirkstoffs **Levothyroxin** zu verbessern. Dafür wurde der Zusatzstoff Laktose durch Zitronensäure und Mannitol ersetzt. **Merck** versichert, die Bioäquivalenz ...



## Frankreich: Patienten siegen im Streit um Schilddrüsenhormone

Deutsches Ärzteblatt - 02.10.2017

Beide Präparate unterscheiden sich nur in den Zusatzstoffen, nicht aber in der Konzentration des Wirkstoffs **L-Thyroxin**. Die Arzneimittelbehörde ANSM hatte **Merck** gebeten, Levothyrox vom Markt zu nehmen, da die Freisetzung des Hormons aus der Tablette stark variieren kann. **Merck** war dem Wunsch ...



## Franzosen decken sich in Deutschland ein APOTHEKE ADHOC ...

APOTHEKE ADHOC - 25.09.2017

Während es in **Frankreich** kaum Alternativen zu Levothyrox von **Merck** gibt, haben deutsche Patienten eine breite Auswahl, beispielsweise von Sanofi. ... Das synthetisch verabreichte **L-Thyroxin** ist in seiner Wirkung dem vom Körper gebildeten Schilddrüsenhormon ähnlich, der ohnehin nicht zwischen den ...



## Merck: 9.000 Beschwerden über Schilddrüsenmedikament

derstandard.de - 06.10.2017

**Merck** kündigte kürzlich an, in **Frankreich** insgesamt 190.000 Dosen des alten Mittels Euthyrox zur Verfügung zu stellen. In Österreich ist die ... **Merck** hat eine Forderung der französischen Arzneimittelbehörde aufgegriffen und eine neue Zusammensetzung seiner **Levothyroxin**-Produkte zu entwickeln.



## Frankreich: Ärger um deutsches Schilddrüsenmedikament

euronews - 22.08.2017

Der Hersteller des Medikaments, **Merck** KGaA aus Darmstadt, schreibt, die Anwendung des neuen Levothyrox bleibe gleich. Lediglich für bestimmte Risikopatienten werden spezielle Vorsorgemaßnahmen empfohlen. Rund drei Millionen Menschen in **Frankreich** leiden an einer Unterfunktion der ...

# Levothyroxin-Präparate mit einer geänderten Formulierung führten in Frankreich zu Problemen

- In Frankreich gab es nach der Einführung im März 2017 eine gehäufte Berichterstattung über mögliche Nebenwirkungen von Levothyroxin-haltigen Arzneimitteln der Firma Merck Serono (Levothyrox).
- Als mögliche Nebenwirkungen der neuen Formulierung wurden u.a. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Haarausfall genannt. Das sind die Art von Nebenwirkungen, die auch unter der alten Arzneimittelzusammensetzung auftraten, die Anzahl der Nebenwirkungsmeldungen für die neue Formulierung war jedoch "beispiellos", wie die französische Arzneimittelagentur ANSM feststellte.
- In einer Petition mit der Forderung, zur alten Zusammensetzung zurückzukehren, konnten in Frankreich Anfang September 2017 über 170.000 Unterschriften gesammelt werden.
- Angesichts des Ausmaßes der Bewegung hatte die französische Gesundheitsministerin Agnès Buzyn am 15. September 2017 angekündigt, dass die alte Zusammensetzung vorübergehend erneut erhältlich sein würde.

# Levothyroxin-Präparate mit einer geänderten Formulierung führten in Frankreich zu Problemen

- Ein Bericht der ANSM vom 30. Januar 2018 informierte darüber, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die neue Formulierung gut verträgt (0,75% der 2,3 Millionen behandelten Patienten meldeten Nebenwirkungen, mögliches Over- oder Underreporting ist allerdings nicht quantifizierbar).
- Laut des Berichtes könnte sich die "(...) *völlig unerwartete Meldehäufigkeit*" von möglichen Nebenwirkungen durch die "*Multiplikatorwirkung des Meldeportals (online verfügbar, damit betroffene Patientinnen und Patienten ihren Fall registrieren lassen können) und sozialer Netzwerke*" erklären lassen.

# Sachstand der dezentralen Variation zu einer analogen Formulierungsänderung mit DE als RMS

- Das BfArM hat für die Bewertung der eingereichten Variation die regulatorischen Standards für die Zulassung von Generika angelegt. Die neue Formulierung hatte in der BE-Studie Ergebnisse innerhalb von protokollgemäß engeren Bioäquivalenz-Grenzen von 90-111% aufzeigt (üblicherweise regulatorisch geforderten Grenzen: 80-125%).
- Die Patienten müssen, analog zur Umstellung auf ein Generikum, von den behandelnden Ärzten nach der Umstellung auf die neue Formulierung klinisch-symptomatisch und labormedizinisch monitoriert werden, um sicherzustellen, dass die verordnete Dosis adäquat geblieben ist.
- In Deutschland ist, anders als in Frankreich, nur ein kleiner Teil der Patienten auf dieses Präparat eingestellt und Patienten können auch auf andere Levothyroxin-haltige Arzneimittel ausweichen. Dies könnte erforderlich sein, wenn Patienten nach der Umstellung unter Nebenwirkungen leiden sollten, die nicht durch eine Dosisanpassung zu beheben sind.
- Mögliche langfristige Vorteile für die Patienten liegen in einer reduzierten Schwankung des Arzneistoffgehaltes während der Haltbarkeit des Arzneimittels und in einer möglicherweise stabileren Versorgungslage (Vermeidung von Lieferengpässen<sup>1</sup>).

<sup>1</sup>KURZE HALTBARKEIT, SCHLECHTERE LIEFERFÄHIGKEIT? L-Thyroxin-Präparate mit Stabilitätsproblemen; DAZ.online vom 07.04.2015)

# Sachstand der dezentralen Variation zu einer analogen Formulierungsänderung mit DE als RMS

- Eine adäquate Kommunikation an das medizinische Fachpersonal und die Patienten vor und während der Umstellung ist notwendig, um das potentielle Risiko eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone und assoziierter Nebenwirkungen zu minimieren und jegliche Verwirrung unter den betroffenen Patienten zu vermeiden.
- Geplante Verteilung relevanter Informationen an Patienten, Ärzte und Apotheker (Rote-Hand-Brief, Patienten-Information).
- Details der Kommunikationsstrategie sind von der Firma vor Einführung der neuen Formulierung mit den jeweils verantwortlichen nationalen Behörden abzustimmen.