

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Levothyroxine Alapis och associerade namn (se bilaga I)

De föreslagna indikationerna för Levothyroxine Alapis är för behandling av hypotyreos (medfödd eller förvärvad, däribland diffus atoxisk struma), hypotyreosformer av Hashimotos tyreoidit och sköldkörtelcarcinom. De föreslagna patientpopulationerna är vuxna, barn över 12 år (vid behandling av diffus atoxisk struma), samt nyfödda och spädbarn (med medfödd hypotyreos).

Den aktiva substansen levotyroxin är en erkänd aktiv substans som beskrivs i Europeiska farmakopén. Levothyroxine Alapis är en oral dropplösning som innehåller levotyroxinnatrium som aktiv substans (100 µg/ml). Hjälppämnena är glycerol, propylenglykol, etanol och renat vatten, vilket uppfyller kraven i respektive monografier i Europeiska farmakopén.

Den decentraliserade ansökan om godkännande för försäljning för läkemedlet Levothyroxine är en ansökan om väletablerad användning enligt artikel 10 a i direktiv 2001/83/EG. Detta är en bibliografisk ansökan som hänvisar till litteratur som gäller flera tablettberedningar och lösningar av levotyroxin, varför ingen hänvisning görs till en enda unik beredning.

Eftersom inget samförstånd uppnåddes kring frågorna som gällde medicineringsfel till följd av sättet på vilket de orala dropparna administrerades och säkerheten för hjälpämnena etanol och propylenglykol i den pediatrika populationen, hänsköt CMDh frågan till CHMP enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83.

Med anledning av att sökanden inte lämnade in svar på CHMP:s frågelista under hänskjutningen enligt artikel 29.4, utfördes bedömningen med de data som gjordes tillgängliga under det decentraliserade förfarandet och CMDh:s hänskjutningsförfarande.

Medicineringsfel orsakade av administreringsenheten (droppanordning)

Först föreslog sökanden två olika droppanordningar med olika droppstorlekar vilka skulle räkna upp till 40 droppar. Detta godkändes emellertid inte på grund av risken för doseringsfel.

Sökanden föreslog då användning av

- en **droppanordning** för doser mellan 12,5 µg och 50 µg (5 till 20 droppar) och
- en 3 ml **oral spruta** för doser mellan 50 µg och 200 µg (0,5 till 2 ml)

Enligt den föreslagna produktresumén ska droppanordningen främst användas för administrering till pediatrika patienter liksom för initial dosering till vuxna och barn över 12 år.

De möjliga medicineringsfelen till följd av droppanordningen diskuterades av CHMP:

Felaktigheter till följd av olämplig dropporientering

Levothyroxine Alapis är en lågvisköslösning som ger en hög dropphastighet. Därför kommer alla avvikelser från en vertikal orientering, såsom ett försök att få droppet att gå långsammare, att ge en felaktig droppvolym. I den publicerade litteraturen⁽¹⁾ betonas potentialen för betydande variationer i både dropphastigheten och -volymen för lågviskösa lösningar som denna produkt när inte flaskans orientering är vertikal. Avvikelser från en vertikal position är troligare i situationer där

⁽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

patienten/vårdaren försöker påverka/sakta ner dropphastigheten för att möjliggöra räkningen av ett relativt stort antal droppar.

Felaktigheter till följd av felräkning

Doseringsfelen på grund av svårigheten att exakt räkna ett stort antal droppar per dos (upp till 20 droppar) av Levothyroxine Alapis lösning är även fortsättningsvis ett problem.

Det noteras även att den föreslagna bipacksedeln rekommenderar att dropparna inte administreras direkt till patienten, utan först läggs i en sked. Detta är ett opraktiskt sätt att ge doser till spädbarn och små barn, och kommer att ge ytterligare variationer i doseringsvolymerna som är förknippade med användningen av en andra administreringsenhet.

Levothyroxine Alapis, som har beretts som en högkoncentrerad lösning av en mycket potent aktiv substans, är förknippat med oönskade händelser vid stadigvarande överdosering – särskilt kardiovaskulära sådana. Stadigvarande underdosering har följder för barns normala hjärnutveckling.

Sammanfattningsvis anses det, då Levothyroxine Alapis är en högkoncentrerad lösning innehållande 100 µg/ml, att droppanordningen är olämplig till följd av felaktigheter som uppstår genom olämplig dropporientering och felräkning, särskilt för pediatrika initiala doser under 25 µg.

Till följd av bristen på robusta användartester med representativa personer ur allmänheten kan det inte med säkerhet förväntas att denna droppanordning visar sig vara hanterbar och exakt i praktiken.

Säkerhet för hjälpämnen (etanol/propylenglykol) i den pediatrika populationen

De hjälpämnen som används i Levothyroxine Alapis är etanol, propylenglykol, glycerol och vatten, vilket uppfyller kraven i monografierna i Europeiska farmakopén. Både etanol och propylenglykol metaboliseras initialt av alkoholdehydrogenas. Alkoholdehydrogenas metaboliserar företrädesvis etanol innan andra alkoholer metaboliseras, inräknat propylenglykol. Eftersom propylenglykol och etanol delar samma metaboliska väg är kombinationen av etanol och propylenglykol problematisk.

Då inga svar har lämnats in till CHMP:s frågelista ansågs inte den tillgängliga informationen vara tillräcklig för att hantera säkerhetsproblemen vid stadigvarande användning av etanol och propylenglykol, särskilt i den pediatrika populationen.

Etanol

Levothyroxine Alapis innehåller 200 mg/ml etanol per dos. Enligt vägledningen "Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use" ska följande anges i bipacksedeln om halten etanol är 100 mg – 3 g per dos:

"Detta läkemedel innehåller < > vol% etanol (alkohol), dvs. upp till < > mg per dos, motsvarande < > ml öl, < > ml vin per dos.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi."

Nyfödda och barn kan inte metabolisera etanol lika effektivt som vuxna, varför de kan löpa högre risk för både akuta och kroniska alkoholrelaterade förgiftningar. Eftersom det finns begränsad information om säkra etanolkoncentrationer i pediatrika beredningar avsedda för stadigvarande användning finns det farhågor över stadigvarande användning av Levothyroxine Alapis hos nyfödda/barn, eftersom etanol utgör ännu en attack på en hjärnutveckling som redan är nedsatt genom medfödd hypotyreos.

Dessutom finns det farhågor för patienter med leverinsufficiens, epilepsi och utsatta vuxna, t.ex. de som lider av alkoholism.

Eftersom etanol används för att göra levotyroxin lösligt, anses dess användning vara avgörande i denna beredning, baserat på levotyroxins relativt låga löslighetsgrad i etanol vid jämförelse med propylenglykol.

Propylenglykol

Trots att propylenglykol har en omfattande användning som hjälpämne i orala och injicerbara läkemedel, finns det bara sparsamma litteraturuppgifter om dess säkerhet för barn vid stadigvarande administrering. Studien av MacDonald et al⁽²⁾ verkar vara relevant eftersom det i en av studiearmarna studerades dagliga doser av propylenglykol liknande vad som kan förväntas av Levothyroxine Alapis. Två spädbarnsgrupper behandlades med två doser propylenglykol på 0,3 g/dag respektive 3 g/dag i en intravenös multivitaminlösning under två efterföljande 19-månadersperioder i en retrospektiv utformning. Trots bristerna hos denna studie tyder uppgifterna på en dosberoende tendens mot en högre incidens av anfall med högre doser av propylenglykol. Det fanns en signifikant skillnad i antalet kliniska anfall ($P = ,021$). Fler anfall inträffade med den högre dosen av propylenglykol, där 33 procent av spädbarnen drabbades av anfall, mot bara 14 procent av spädbarnen som fick den lägre dosen av propylenglykol.

Kombination av etanol och propylenglykol

Som tidigare nämnts metaboliseras initialt både etanol och propylenglykol av alkoholdehydrogenas. Alkoholdehydrogenas metaboliserar företrädesvis etanol innan andra alkoholer metaboliseras, inräknat propylenglykol. Därför kan samtidig administrering av etanol och propylenglykol leda till förhöjda och potentiellt toxiska halter av den senare.

Av denna anledning finns det stora säkerhetsproblem vid stadigvarande användning av kombinationen etanol och propylenglykol hos nyfödda/barn.

Baserat på ovanstående finner CHMP att de säkerhetsproblem som är förknippade med Levothyroxine Alapis och som togs upp under det decentraliserade förfarandet och CMDh:s hänskjutningsförfarande inte är tillräckligt utredda.

Skäl till avslag

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutande som inleddes av Storbritannien enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data för hantering av den potentiellt allvarliga risken för folkhälsan, särskilt beträffande säkerheten av Levothyroxine Alapis 100 mikrogram/ml oral dropplösning.
- Kommittén anser att droppanordningen gav upphov till en oacceptabel risk för medicineringsfel, där droppanordningens olämpliga orientering skulle leda till en felaktig och varierande droppvolym. Felaktigheter till följd av felräkningen av det stora antalet administrerade droppar bidrar även till risken för medicineringsfel. Levothyroxine Alapis, som är en högkoncentrerad lösning av ett mycket potent läkemedel, är förknippat med oönskade händelser med stadigvarande överdosering – särskilt kardiovaskulära sådana. Stadigvarande underdosering har följder för barns normala hjärnutveckling. Därför ansågs risken för medicineringsfel vara en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.

⁽²⁾ (Pediatrics Vol. 79 No. 4 April 1987)(2)

- Kommittén ansåg att en stadigvarande samtidig administrering av de föreslagna mängderna av hjälpämnenä etanol och propylenglykol till barn förblir ett säkerhetsproblem. Dessutom finns det farhågor för utsatta vuxna patienter, t.ex. de som lider av alkoholism, liksom för patienter med leverinsufficiens och epilepsi.
- Kommittén drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Levothyroxine Alapis därför inte anses vara gynnsamt.

Därför har CHMP rekommenderat att ansökan om godkännandet för försäljning avslås och att de beviljade godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs där så är tillämpligt för Levothyroxine Alapis och associerade namn (se bilaga I).