

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Levothyroxine Alapis a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Navrhované indikace přípravku Levothyroxine Alapis jsou: léčba hypotyreózy (vrozené nebo získané, včetně difuzní netoxické strumy), forem Hashimotovy strumy s hypotyreózou a karcinomu štítné žlázy. Navrhovanými populacemi pacientů jsou: dospělí, děti starší 12 let (při léčbě difuzní netoxické strumy) a novorozenci a kojenci (s vrozenou hypotyreózou).

Léčivá látka levothyroxin je zavedená léčivá látka popsaná v Evropském lékopise. Přípravek Levothyroxine Alapis je perorální roztok pro použití ve formě kapek, obsahující jako léčivou látku levothyroxin sodný (100 mcg/ml). Pomocnými látkami jsou glycerol, propylenglykol, etanol a purifikovaná voda, což je v souladu s příslušnými požadavky monografií v rámci Evropského lékopisu (Ph.Eur).

V rámci žádosti o registraci decentralizovaným postupem pro léčivý přípravek Levothyroxin je žádáno o dobře známé použití podle čl. 10 písm. a) směrnice 2001/83/ES. Jedná se o bibliografickou žádost, která odkazuje na literaturu týkající se levothyroxinu v několika lékových formách typu tablet či roztoku, a žádná citace se tak nevztahuje k jediné lékové formě.

Jelikož nebylo dosaženo shody ohledně problémů týkajících se chyb při podávání léčivého přípravku z důvodu metody podání perorálních kapek a bezpečnosti pomocných látek etanolu a propylenglykolu u pediatrické populace, předala skupina CMDh záležitost výboru CHMP podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83.

Vzhledem k tomu, že žadatel nepředložil odpovědi na seznam otázek výboru CHMP během postupu přezkoumání podle čl. 29 odst. 4, bylo provedeno hodnocení z údajů, které byly zpřístupněny v průběhu decentralizovaného postupu a postupu přezkoumání skupinou CMDh.

Chyby při podávání léčivého přípravku způsobené aplikátorem (inzertem kapátka)

Žadatel původně navrhoval dva různé inzerty kapátka s různou velikostí výsledných kapek, které by vytvořily až 40 kapek. To ovšem nebylo přijato vzhledem k riziku chybného dávkování.

Žadatel poté navrhl použít:

- **inzert kapátka** pro dávky od 12,5 µg do 50 µg (5 až 20 kapek) a
- 3 ml **stříkačka pro perorální podání** dávky od 50 µg do 200 µg (0,5 až 2 ml).

Podle navrhovaného souhrnu údajů o přípravku (SPC) se má inzert kapátka používat zejména pro podání u pediatrických pacientů, jakož i pro výchozí dávkování u dospělých a dětí starších 12 let.

Výbor CHMP se zabýval možnými chybami způsobenými při podávání léčivého přípravku inzertem kapátka:

Nepřesnosti z důvodu nesprávné orientace kapátka

Přípravek Levothyroxine Alapis je roztok s nízkou viskozitou, což umožňuje rychlý průtok kapek. Proto jakékoli odchýlení od svislé polohy, např. pokus o zpomalení rychlosti kapek, způsobí nepřesný objem kapky. Pokud není poloha lahvičky svislá, zdůrazňuje publikovaná literatura¹ u roztoků s nízkou

¹ An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers (Hodnocení shodnosti dávky vzorků získaných z dětských perorálních kapátek), A.J. Nunn et al; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 521–529

viskozitou, jako je tento přípravek, možnost významné variability jak rychlosti průtoku kapek, tak objemu kapek. Odchýlení od svislé polohy je pravděpodobnější v situacích, kdy se pacient/ošetřovatel pokouší kontrolovat/zpomalit rychlost kapek, aby mohl spočítat relativně velký počet kapek.

Nepřesnosti z důvodu chybného počítání kapek

U roztoku přípravku Levothyroxin Alapis přetrvávají také obavy ohledně chybného dávkování z důvodu obtížně spočitatelného velkého počtu kapek na dávku (až 20 kapek).

Bylo také zaznamenáno, že navrhovaná příbalová informace (PI) doporučuje, aby se kapky nepodávaly přímo pacientovi, ale aby byly nejdříve podány na lžičku. To představuje nepraktický způsob dávkování u kojenců a malých dětí a má to za následek další variabilitu v dávkovaných objemech související s použitím druhého prostředku pro podání.

Přípravek Levothyroxine Alapis v lékové formě vysoce koncentrovaného roztoku velmi silné léčivé látky je při chronickém předávkování spojen s nežádoucími účinky – zejména kardiovaskulárními. Chronické podávkování má zase důsledky pro normální vývoj mozku u dětí.

Závěrem lze říci, že vzhledem k tomu, že přípravek Levothyroxine Alapis je vysoce koncentrovaný roztok obsahující 100 mcg/ml, nelze považovat kapátko za vhodné s ohledem na nepřesnosti z důvodu nesprávné orientace kapátka a nesprávného počítání kapek, zvláště u pediatrických výchozích dávek pod 25 mcg.

Vzhledem k tomu, že chybí průkazné testování uživateli na reprezentativní obecné populaci, není jistota, že toto kapátko je v praxi ovladatelné a přesné.

Bezpečnost pomocných látek (etanol/propylenglykol) u pediatrické populace

Pomocnými látkami používanými v přípravku Levothyroxine Alapis jsou etanol, propylenglykol, glycerol a voda a tyto vyhovují monografiím Evropského lékopisu. Jak etanol, tak propylenglykol se zpočátku metabolizují alkoholdehydrogenázou. Alkoholdehydrogenáza metabolizuje etanol přednostně před metabolizováním dalších alkoholů, včetně propylenglykolu. Protože jak propylenglykol, tak etanol sdílejí společnou metabolickou dráhu, je kombinace etanolu a propylenglykolu riziková.

Vzhledem k tomu, že nebyly poskytnuty odpovědi na seznam otázek výboru CHMP, nejsou dostupné informace považovány za dostatečné, aby rozptýlily obavy týkající se bezpečnostního rizika u chronického použití etanolu a propylenglykolu, zejména u pediatrické populace.

Etanol

Přípravek Levothyroxine Alapis obsahuje 200 mg/ml etanolu na dávku. „Pokyn týkající se pomocných látek na etiketě a v příbalové informaci léčivých přípravků pro humánní použití“ říká, že jestliže je obsah etanolu 100 mg - 3 g na dávku, má být v příbalové informaci uvedeno následující:

„Tento léčivý přípravek obsahuje < > % obj. etanolu (alkoholu), tj. až < > mg na dávku, odpovídající < > ml piva, < > vína na dávku.“

Škodlivé pro jedince trpící alkoholismem.

Je nutno zvážit u těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Novorozenci i malé děti nejsou schopni metabolizovat etanol tak účinně jako dospělí, následkem toho u nich může být vyšší riziko jak akutní, tak chronické toxicity související s alkoholem. Protože existuje omezené množství informací o bezpečných koncentracích etanolu v pediatrických lékových formách určených k chronickému použití, existují obavy s ohledem na chronické použití přípravku Levothyroxine

Alapis u novorozenců/kojenců, protože etanol představuje další negativní faktor při vývoji mozku, který je již poškozen vrozenou hypotyreózou.

Existují dále obavy u pacientů s poškozením jater, epilepsií a u zranitelných dospělých, např. dospělých trpících alkoholismem.

Protože se k solubilizaci levothyroxinu používá alkohol, není jeho použití v této lékové formě považováno za zásadní vzhledem k relativně špatné rozpustnosti levothyroxinu v etanolu ve srovnání s propylenglykolem.

Propylenglykol

Ačkoli je propylenglykol u perorálních a injekčních léčivých přípravků široce používán jako pomocná látka, existuje pouze malé množství údajů o jeho bezpečnosti u dětí při chronickém používání. Jako významná se jeví studie MacDonalda a kol.², jelikož denní dávky propylenglykolu studované v jednom z ramen studie byly podobné dávkám, které lze očekávat u přípravku Levothyroxine Alapis. Dvě skupiny kojenců byly v rámci dvou následujících 19měsíčních období v retrospektivním designu léčeny dvěma dávkami propylenglykolu; 0,3 g/den a 3 g/den v i.v. multivitaminovém roztoku. I přes nedostatky této studie údaje naznačují trend závislosti na dávce směrem k vyšší incidenci záchvatů u vyšších dávek propylenglykolu. Ve výskytu klinických záchvatů ($P = 0,021$) byl významný rozdíl. Více záchvatů se objevilo u vyšší dávky propylenglykolu, kdy mělo 33 % kojenců záchvat, oproti 14 % kojenců, kteří dostávali nižší dávky propylenglykolu.

Kombinace etanolu a propylenglykolu

Jak bylo dříve zmíněno, tak etanol i propylenglykol se zpočátku metabolizují alkoholdehydrogenázou. Alkoholdehydrogenáza metabolizuje etanol přednostně před metabolizováním dalších alkoholů, včetně propylenglykolu. Současné podání etanolu a propylenglykolu může proto vést ke zvýšeným a potenciálně toxickým hladinám propylenglykolu.

Existují tedy závažná bezpečnostní rizika vzhledem k chronickému použití kombinace etanolu a propylenglykolu u novorozenců/kojenců.

Na základě výše zmíněných skutečností výbor CHMP dospěl k názoru, že bezpečnostní rizika vztahující se k přípravku Levothyroxine Alapis, která se objevila během decentralizovaného postupu a postupu přezkoumání skupiny CMDh, nebyla dostatečně zohledněna.

Zdůvodnění zamítnutí

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil upozornění o přezkoumání záležitosti zahájené Spojeným královstvím podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje, aby zhodnotil možné závažné riziko pro veřejné zdraví, zvláště s ohledem na bezpečnost perorálního roztoku přípravku Levothyroxin Alapis 100 mikrogramů/ml pro použití perorálních kapek ve formě roztoku,
- výbor je toho názoru, že existuje nepřijatelné riziko chyby při podávání léčivého přípravku inzertem kapátka, kde nevhodná orientace inzertu kapátka má za následek nepřesný a variabilní objem kapek. Nepřesnost z důvodu chybného počítání velkého počtu podávaných kapek také přispívá k riziku chyby při podávání léčivého přípravku. Přípravek Levothyroxine Alapis, což je vysoce koncentrovaný roztok vysoce účinného léčivého přípravku, je spojen s nežádoucími účinky ve smyslu chronického předávkování – zvláště kardiovaskulárními příhodami. Chronické podávkování

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

má zase důsledky pro normální vývoj mozku u dětí. Riziko chyby při podávání léčivého přípravku je proto považováno za potenciálně závažné riziko pro veřejné zdraví,

- výbor byl toho názoru, že chronické současné podávání navrhovaného množství pomocných látek etanolu a propylenglykolu zůstává u dětí bezpečnostním rizikem. Existují dále rizika u zranitelných dospělých, jako jsou dospělí trpící alkoholismem i pacienti s poškozením jater a epilepsií,
- výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Levothyroxine Alapis nemůže být proto považován za příznivý.

Výbor CHMP proto doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci a pozastavit udělená rozhodnutí o registraci pro přípravek Levothyroxine Alapis a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I).