

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι απόρριψης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Levothyroxine Alapis και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Οι προτεινόμενες ενδείξεις για το Levothyroxine Alapis είναι: θεραπεία του υποθυρεοειδισμού (συγγενούς ή επίκτητου, περιλαμβανομένης της διάχυτης μη τοξικής βρογχοκήλης), μορφών υποθυρεοειδισμού της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και του θυρεοειδικού καρκινώματος. Οι προτεινόμενοι πληθυσμοί ασθενών είναι: ενήλικες, παιδιά άνω των 12 ετών (στη θεραπεία της διάχυτης μη τοξικής βρογχοκήλης), καθώς και νεογνά και βρέφη (με συγγενή υποθυρεοειδισμό).

Η δραστική ουσία λεβοθυροξίνη είναι μια τεκμηριωμένη δραστική ουσία η οποία περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία. Το Levothyroxine Alapis είναι ένα πόσιμο διάλυμα σταγόνων το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία νατριούχο λεβοθυροξίνη (100 mcg/ml). Τα έκδοχα είναι γλυκερόλη, προπυλενογλυκόλη, αιθανόλη και απιονισμένο νερό, τα οποία συμμορφώνονται προς τις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.

Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας για το φαρμακευτικό προϊόν Levothyroxine είναι μια αίτηση βάσει καθιερωμένης χρήσης σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Με άλλα λόγια, πρόκειται για αίτηση βάσει βιβλιογραφίας η οποία παραπέμπει σε βιβλιογραφικά στοιχεία που αφορούν διάφορα σκευάσματα λεβοθυροξίνης σε μορφή δισκίων και διαλυμάτων και, συνεπώς, δεν γίνεται καμία αναφορά σε κάποιο συγκεκριμένο σκεύασμα.

Καθώς δεν επιτεύχθηκε συναίνεση για τα θέματα που σχετίζονται με λάθη κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, εξαιτίας αφενός της μεθόδου χορήγησης των πόσιμων σταγόνων και αφετέρου της ασφάλειας των εκδόχων αιθανόλη και προπυλενογλυκόλη στον παιδιατρικό πληθυσμό, η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία (CMDh) παρέπεμψε το ζήτημα στην CHMP δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83.

Κατόπιν της αδυναμίας του αιτούντος να απαντήσει στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4, η αξιολόγηση διενεργήθηκε βάσει των δεδομένων που ήταν διαθέσιμα κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας και της διαδικασίας παραπομπής που κινήθηκε από την CMDh.

Λάθη κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που οφείλονται στη συσκευή χορήγησης (ενσωματωμένο σταγονόμετρο)

Αρχικά, για τη μέτρηση έως 40 σταγόνων, ο αιτών πρότεινε δύο διαφορετικά ενσωματωμένα σταγονόμετρα από τα οποία προέκυπταν σταγόνες διαφορετικού μεγέθους, κάτι όμως που δεν έγινε αποδεκτό εξαιτίας του κινδύνου σφάλματος κατά τη δοσολογία.

Στη συνέχεια, ο αιτών πρότεινε να χρησιμοποιούνται:

- ένα **ενσωματωμένο σταγονόμετρο** για δόσεις μεταξύ 12,5 μg και 50 μg (5 έως 20 σταγόνες) και
- μία **σύριγγα** των 3 mL **για χορήγηση από το στόμα** για δόσεις μεταξύ 50 μg και 200 μg (0,5 έως 2 mL)

Σύμφωνα με την προτεινόμενη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), το ενσωματωμένο σταγονόμετρο θα χρησιμοποιείται κυρίως για τη χορήγηση του φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και για την αρχική δόση σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών.

Η CHMP εξέτασε ενδεχόμενα λάθη κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να προκληθούν από το ενσωματωμένο σταγονόμετρο:

Ανακρίβειες εξαιτίας του ακατάλληλου προσανατολισμού του ενσωματωμένου σταγονόμετρου

Το Levothyroxine Alapis είναι ένα διάλυμα με χαμηλό ιξώδες, γεγονός που οδηγεί σε ταχύ ρυθμό ενστάλαξης. Συνεπώς, οιαδήποτε απόκλιση από την κατακόρυφη θέση, λόγω χάρη σε μια προσπάθεια επιβράδυνσης του ρυθμού ενστάλαξης, θα έχει ως αποτέλεσμα ανακριβή όγκο σταγόνων. Στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία¹ επισημαίνεται η δυνητικά σημαντική διακύμανση τόσο του ρυθμού όσο και του όγκου ενστάλαξης για διαλύματα χαμηλού ιξώδους, όπως το εν λόγω προϊόν, όταν ο προσανατολισμός της φιάλης δεν είναι κατακόρυφος. Η απόκλιση από την κατακόρυφη θέση είναι πιθανότερη σε περίπτωση που ο ασθενής / ο νοσηλευτής επιχειρήσει να διαχειριστεί / να επιβραδύνει τον ρυθμό ενστάλαξης ώστε να μπορεί να μετρήσει σχετικά μεγάλο αριθμό σταγόνων.

Ανακρίβειες εξαιτίας εσφαλμένης μέτρησης

Τα σφάλματα κατά τη δοσολογία που οφείλονται στη δυσκολία του επακριβούς υπολογισμού μεγάλου αριθμού σταγόνων (έως 20 σταγόνες) του διαλύματος Levothyroxine Alapis εξακολουθούν να προκαλούν ανησυχία.

Επισημαίνεται επίσης ότι στο προτεινόμενο φύλλο οδηγιών χρήσης συνιστάται οι σταγόνες να μην χορηγούνται απευθείας στον ασθενή, αλλά να ενσταλάζονται αρχικά σε κουτάλι. Η τακτική αυτή δεν αποτελεί πρακτικό τρόπο υπολογισμού της δόσης σε βρέφη και μικρά νήπια, θα προκαλέσει δε περαιτέρω διακύμανση του όγκου των δόσεων λόγω της χρήσης και δεύτερης συσκευής χορήγησης.

Το Levothyroxine Alapis, το οποίο διατίθεται υπό μορφή ιδιαίτερα πυκνού διαλύματος μιας ισχυρότατης δραστικής ουσίας, σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση χρόνιας υπερδοσολογίας, και ιδίως καρδιαγγειακές. Η χρόνια υποδοσολογία έχει επιπτώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου των παιδιών.

Εν κατακλείδι, δεδομένου ότι το Levothyroxine Alapis είναι ένα ιδιαίτερα πυκνό διάλυμα το οποίο περιέχει 100 mcg/ml, το σταγονόμετρο θεωρείται ακατάλληλο εξαιτίας των ανακρίβειών που προκύπτουν από τυχόν ακατάλληλο προσανατολισμό και εσφαλμένη μέτρηση, ιδίως μάλιστα για παιδιατρικές αρχικές δόσεις μικρότερες από 25 mcg.

Ελλείπει αξιόπιστης δοκιμής από τον χρήστη με αντιπροσωπευτικά μέλη του γενικού κοινού, δεν παρέχονται διασφαλίσεις για τη διαχειρισιμότητα και την ακρίβεια του εν λόγω σταγονόμετρου στην πράξη.

Ασφάλεια των εκδόχων (αιθανόλη / προπυλενογλυκόλη) στον παιδιατρικό πληθυσμό

Τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στο Levothyroxine Alapis είναι η αιθανόλη, η προπυλενογλυκόλη, η γλυκερόλη και το νερό, τα οποία συμμορφώνονται προς τις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας. Τόσο η αιθανόλη όσο και η προπυλενογλυκόλη μεταβολίζονται αρχικά από την αλκοολική αφυδρογονάση. Η αλκοολική αφυδρογονάση μεταβολίζει κατά προτίμηση την αιθανόλη προτού μεταβολίσει άλλες αλκοόλες, περιλαμβανομένης της προπυλενογλυκόλης. Δεδομένου ότι η προπυλενογλυκόλη και η αιθανόλη έχουν κοινή μεταβολική οδό, ο συνδυασμός αιθανόλης και προπυλενογλυκόλης εγείρει ανησυχίες.

Υπό τη πρίσμα της αδυναμίας παροχής απαντήσεων στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν θεωρήθηκαν επαρκείς για τη διευθέτηση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια που εγείρει η χρόνια χρήση αιθανόλης και προπυλενογλυκόλης, ιδίως μάλιστα σε ό,τι αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Αιθανόλη

Η περιεκτικότητα αιθανόλης στο Levothyroxine Alapis είναι 200mg/ml ανά δόση. Στην οδηγία «Κατευθυντήρια γραμμή για τα έκδοχα στην ετικέτα και στο φύλλο οδηγιών χρήσης ιατρικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση» αναφέρεται ότι εάν η περιεκτικότητα αιθανόλης ανά δόση είναι 100 mg – 3g, στο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να αναγράφονται τα εξής:

«Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη) < > % κατ' όγκο, ήτοι έως < > mg ανά δόση, ποσότητα ισοδύναμη με < > ml μπίρας, < > ml κρασιού ανά δόση.

Είναι επιβλαβές για όσους πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, σε παιδιά και σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.»

Τα νεογνά και τα παιδιά δεν μπορούν να μεταβολίσουν την αιθανόλη εξίσου αποτελεσματικά με τους ενήλικες. Κατά συνέπεια, ενδέχεται να αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής και χρόνιας τοξικότητας που σχετίζεται με το αλκοόλ. Λόγω των περιορισμένων πληροφοριών για τις ασφαλείς συγκεντρώσεις αιθανόλης σε παιδιατρικά σκευάσματα που προορίζονται για χρόνια χρήση, εγείρονται ανησυχίες αναφορικά με τη χρόνια χρήση του Levothyroxine Alapis σε νεογνά/παιδιά, καθώς η αιθανόλη συνιστά επιπρόσθετη απειλή για την ανάπτυξη του εγκεφάλου που ήδη επιβαρύνεται από τον συγγενή υποθυρεοειδισμό.

Επιπροσθέτως, ανησυχίες εκφράζονται και για τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και επιληψία, καθώς και για ευάλωτους ασθενείς όπως οι πάσχοντες από αλκοολισμό.

Δεδομένου ότι η αιθανόλη χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της διαλυτότητας της λεβοθυροξίνης, η χρήση της δεν θεωρείται απαραίτητη στο παρόν σκεύασμα, λόγω της σχετικά χαμηλής διαλυτότητας της λεβοθυροξίνης στην αιθανόλη συγκριτικά με την προπυλενογλυκόλη.

Προπυλενογλυκόλη

Παρά το γεγονός ότι η προπυλενογλυκόλη χρησιμοποιείται ευρέως ως έκδοχο τόσο σε από του στόματος χορηγούμενα όσο και σε ενέσιμα φάρμακα, τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ασφάλειά της όταν χορηγείται χρόνια σε παιδιά είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Η μελέτη των MacDonald et al² φαίνεται συναφής, καθώς σε ένα σκέλος της μελέτης μελετήθηκαν καθημερινές δόσεις προπυλενογλυκόλης παρόμοιες με τις αναμενόμενες για το Levothyroxine Alapis. Σε δύο ομάδες νεογνών χορηγήθηκε θεραπεία με δύο δόσεις προπυλενογλυκόλης: 0,3 g/ημέρα και 3 g/ημέρα σε ενδοφλέβιο πολυβιταμινούχο διάλυμα, επί δύο διαδοχικές περιόδους διάρκειας 19 μηνών με αναδρομικό σχεδιασμό. Παρόλες τις ανεπάρκειες της μελέτης, τα δεδομένα υποδεικνύουν δοσοεξαρτώμενη τάση, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων για τις υψηλότερες δόσεις προπυλενογλυκόλης. Η διαφορά που σημειώθηκε στη συχνότητα των κλινικών κρίσεων ήταν σημαντική (P = 0,021). Οι περισσότερες κρίσεις παρατηρήθηκαν με τη μεγαλύτερη δόση προπυλενογλυκόλης, όπου ποσοστό 33% των νεογνών παρουσίασε κρίσεις, έναντι μόλις 14% των νεογνών που έλαβαν θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση προπυλενογλυκόλης.

Συνδυασμός αιθανόλης και προπυλενογλυκόλης

Όπως αναφέρεται ανωτέρω, τόσο η αιθανόλη όσο και η προπυλενογλυκόλη μεταβολίζονται αρχικά από την αλκοολική αφυδρογονάση. Η αλκοολική αφυδρογονάση μεταβολίζει κατά προτίμηση την αιθανόλη προτού μεταβολίσει άλλες αλκοόλες, περιλαμβανομένης της προπυλενογλυκόλης. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση αιθανόλης και προπυλενογλυκόλης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα και δυνητικά τοξικά επίπεδα προπυλενογλυκόλης.

² (Pediatrics τόμος 79, αριθ. 4, Απρίλιος 1987)(2)

Συνεπώς, υπάρχουν μείζονες ανησυχίες για την ασφάλεια που συνδέονται με τη χρόνια χρήση του συνδυασμού αιθανόλης και προπυλενογλυκόλης σε νεογνά/παιδιά.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι οι ανησυχίες ως προς την ασφάλεια οι οποίες σχετίζονται με το Levothyroxine Alapis και οι οποίες εγέρθηκαν κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας και της διαδικασίας παραπομπής που κίνησε η CMDh δεν έχουν διευθετηθεί επαρκώς.

Λόγοι για την απόρριψη

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον δυνητικά σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, ιδίως σε ό,τι αφορά την ασφάλεια του Levothyroxine Alapis 100 microgram/ml πόσιμο διάλυμα σταγόνων.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχει μη αποδεκτός κίνδυνος λάθους κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής εξαιτίας του ενσωματωμένου σταγονόμετρου, διότι ο ακατάλληλος προσανατολισμός του εν λόγω σταγονόμετρου θα μπορούσε να προκαλέσει μη ακριβή και μεταβλητό όγκο ενστάλαξης. Η ανακρίβεια λόγω εσφαλμένης μέτρησης του μεγάλου αριθμού χορηγούμενων σταγόνων επίσης επιτείνει τον κίνδυνο λάθους κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Το Levothyroxine Alapis, το οποίο είναι ένα ιδιαίτερα πυκνό διάλυμα μιας ισχυρότατης δραστικής ουσίας, σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση χρόνιας υπερδοσολογίας, και ιδίως με καρδιαγγειακά περιστατικά. Η χρόνια υποδοσολογία έχει επιπτώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου των παιδιών. Συνεπώς, ο κίνδυνος λάθους κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής θεωρήθηκε δυνητικά σοβαρός για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η χρόνια συγχρήγηση των προτεινόμενων ποσοτήτων των εκδόχων αιθανόλη και προπυλενογλυκόλη σε παιδιά εξακολουθεί να εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Επιπροσθέτως, ανησυχίες εκφράζονται και για τους ευάλωτους ενήλικες, όπως οι πάσχοντες από αλκοολισμό, καθώς και για τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και επιληψία.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Levothyroxine Alapis δεν θεωρείται θετική.

Συνεπώς, η CHMP συνέστησε την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί για το Levothyroxine Alapis και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I)