

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la denegación

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Levotiroxina Alapis y denominaciones asociadas (ver el Anexo I)

Las indicaciones propuestas para Levotiroxina Alapis son: tratamiento del hipotiroidismo (congénito o adquirido, incluido el bocio no tóxico difuso), las formas de hipotiroidismo de la tiroiditis de Hashimoto y el carcinoma tiroideo. Las poblaciones de pacientes propuestas son: adultos, niños mayores de 12 años de edad (en el tratamiento del bocio no tóxico difuso) y neonatos y lactantes (con hipotiroidismo congénito).

El principio activo, la levotiroxina, es un principio activo conocido y descrito en la farmacopea europea (Ph.EUR). Levotiroxina Alapis es una solución en gotas para uso oral que contiene levotiroxina sódica como principio activo (100 mcg/ml). Los excipientes son glicerol, propilenglicol, etanol y agua purificada, que se ajustan a sus respectivas monografías de la Ph. EUR.

La solicitud de autorización de comercialización descentralizada para el medicamento Levotiroxina corresponde a una solicitud de uso claramente establecido, conforme al apartado a) del Artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE. Se trata de una solicitud basada en la bibliografía sobre diversas formulaciones para levotiroxina en comprimidos y soluciones y, por ello, no hace referencia a una formulación única.

Como no fue posible alcanzar un consenso sobre los problemas relativos a errores de medicación debidos al método de administración de las gotas orales y a la seguridad de los excipientes etanol y propilenglicol en la población pediátrica, el CMDh transmitió el asunto al CHMP de conformidad con el Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83.

En vista de que el solicitante no ha aportado respuesta a la lista de preguntas formuladas por el CHMP durante el procedimiento de arbitraje contemplado en el Artículo 29(4), la evaluación se realizó sobre los datos presentados durante el procedimiento descentralizado y el procedimiento de arbitraje en el CMDh.

Errores en la medicación provocados por el dispositivo de administración (cuentagotas)

Inicialmente el solicitante propuso el empleo de dos distintos cuentagotas de inserto que se traducirían en diferentes tamaños de gota con los que sería posible contar hasta 40 gotas. Sin embargo, no se aceptó debido al riesgo de errores de dosificación.

Posteriormente el solicitante propuso el empleo de:

- un **cuentagotas** para dosis de entre 12,5 µg y 50 µg (5 a 20 gotas) y
- una **jeringa oral** de 3 ml para dosis entre 50 µg y 200 µg (0,5 a 2 ml)

De acuerdo con el resumen de las características del producto (RCP), el cuentagotas se usará principalmente para la administración a pacientes pediátricos y también para la administración inicial a adultos y niños mayores de 12 años de edad.

El CHMP debatió sobre los posibles errores en la medicación provocados por el cuentagotas:

Inexactitudes debidas a la orientación inadecuada del gotero

Levotiroxina Alapis es una solución con baja viscosidad, que genera una velocidad de goteo rápida. En consecuencia, cualquier desviación respecto a la orientación vertical, como el intento de reducir la velocidad de goteo, provocará un volumen de goteo inexacto. La bibliografía publicada¹ subraya la posibilidad de que se produzca una variabilidad importante tanto en la velocidad de goteo como en el volumen de las soluciones de baja viscosidad, caso del producto en cuestión, cuando la orientación del frasco no es vertical. La desviación de la posición vertical es más probable en situaciones en las que el paciente/cuidador intenta controlar/reducir la velocidad de goteo para permitir que el número de gotas sea relativamente alto.

Inexactitudes debidas al recuento incorrecto

Los errores de posología debidos a la dificultad de contar correctamente un elevado número de gotas por dosis (hasta 20 gotas) de solución de Levotiroxina Alapis siguen constituyendo otro motivo de reserva.

Se indicó además que el prospecto propuesto recomienda no administrar las gotas directamente al paciente, sino recogerlas primero en una cuchara, lo que representa una modalidad poco práctica de administrar la dosis a bebés y niños pequeños y provocará una mayor variabilidad de los volúmenes de administración asociados al uso de un segundo dispositivo de administración.

Levotiroxina Alapis, cuya formulación consiste en una solución muy concentrada de un principio activo muy potente, está asociado a episodios adversos con sobredosis crónica, en particular a nivel cardiovascular. Las dosis insuficientes crónicas afectan al desarrollo normal del cerebro en los niños.

En conclusión, dado que Levotiroxina Alapis es una solución muy concentrada que contiene 100 mcg/ml, el cuentagotas se considera inadecuado debido a las inexactitudes resultantes de la orientación inadecuada del cuentagotas y el recuento incorrecto, especialmente para las dosis pediátricas iniciales inferiores a 25 mcg.

La ausencia de pruebas válidas en usuarios representativos del público general no garantiza que este dispositivo cuentagotas sea manejable y exacto en la práctica.

Seguridad de los excipientes (etanol/propilenglicol) en la población pediátrica

Los excipientes que se emplean en Levotiroxina Alapis son etanol, propilenglicol, glicerol y agua y se ajustan a las monografías de la Ph.Eur. Tanto el etanol como el propilenglicol son metabolizados inicialmente por la alcohol-deshidrogenasa, que metaboliza preferentemente el etanol antes de otros alcoholes, como el propilenglicol. Puesto que el propilenglicol y el etanol comparten la misma ruta metabólica, la combinación de ambos es causa de reserva.

En vista de que no se han aportado respuestas a la lista de preguntas del CHMP, la información disponible no se consideró suficiente para responder a las reservas sobre seguridad del uso crónico de etanol y propilenglicol, en particular en la población pediátrica.

Etanol

Levotiroxina Alapis contiene 200 mg/ml de etanol por dosis. La guía «Directriz sobre los excipientes en el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano» indica que si el contenido en etanol es de 100 mg a 3 g por dosis, el prospecto debe indicar lo siguiente:

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

«Este medicamento contiene < > % vol de etanol (alcohol), es decir, hasta < > mg por dosis, equivalente a < > ml de cerveza, < > ml de vino por dosis.

Es nocivo para las personas que padecen alcoholismo.

Debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o lactantes, en los niños y en los grupos de alto riesgo como los pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.»

Los recién nacidos y los niños no metabolizan el etanol tan eficazmente como los adultos, por lo que pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad tanto aguda como crónica relacionada con el alcohol. Como se dispone de poca información sobre las concentraciones seguras de etanol en las formulaciones pediátricas de uso crónico, existen reservas sobre el uso crónico de Levotiroxina Alapis en neonatos/niños, ya que el etanol supone una agresión al desarrollo del cerebro, ya afectado por el hipotiroidismo congénito.

Además existen también reservas en pacientes con insuficiencia hepática, epilepsia y en adultos vulnerables como los que padecen alcoholismo.

Como el etanol se usa para disolver la levotiroxina, su uso no es esencial en esta formulación, debido a la solubilidad relativamente baja de la levotiroxina en etanol comparada con la solubilidad en propilenglicol.

Propilenglicol

Aunque el propilenglicol se emplea ampliamente como excipiente en medicamentos orales e inyectables, son escasos los datos bibliográficos sobre su seguridad en niños cuando se administra de forma crónica. El estudio de MacDonald *et al.*² parece pertinente ya que en uno de los grupos se estudiaron dosis diarias de propilenglicol similares a las previstas con Levotiroxina Alapis. Se trató a dos grupos de niños con dos dosis de propilenglicol: 0,3 g/día y 3 g/día en una solución multivitamínica i.v. durante dos periodos consecutivos de 19 meses en un diseño retrospectivo. A pesar de las deficiencias de este estudio, los datos indican una tendencia, dependiente de la dosis, a una mayor incidencia de convulsiones con las dosis más elevadas de propilenglicol. Se apreció una diferencia importante en la aparición de convulsiones clínicas ($P = 0,021$). Las convulsiones fueron más frecuentes con la dosis más elevada de propilenglicol, en la que el 33% de los lactantes presentaba convulsiones frente a solo el 14% de los lactantes tratado con la dosis más baja de propilenglicol.

Combinación de etanol y propilenglicol

Como se ha mencionado anteriormente, tanto el etanol como el propilenglicol son metabolizados inicialmente por la alcohol-deshidrogenasa. La alcohol-deshidrogenasa metaboliza preferentemente el etanol antes de metabolizar otros alcoholes, como el propilenglicol. Por lo tanto, coadministrar etanol y propilenglicol puede generar una concentración mayor y potencialmente tóxica de este último.

En consecuencia, existen importantes reservas en términos de seguridad respecto al uso crónico de la combinación de etanol y propilenglicol en neonatos/niños.

Basándose en lo anterior, el CHMP considera que no se han despejado suficientemente las reservas sobre la seguridad de Levotiroxina Alapis presentadas durante el procedimiento descentralizado y el procedimiento de arbitraje en el CMDh.

² (Pediatrics Vol. 79 N.º 4 de abril de 1987)(2)

Motivos para la denegación

Considerando que:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje promovida por Reino Unido conforme al Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité revisó todos los datos disponibles para discernir el posible riesgo grave para la salud pública, en particular, en cuanto a la seguridad de Levotiroxina Alapis 100 microgramos/ml solución oral en gotas.
- El Comité consideró que existe un riesgo inaceptable de error en la medicación debido al cuentagotas, cuya orientación inadecuada provocaría un volumen inexacto y variable de las gotas. La inexactitud debida al recuento incorrecto del gran número de gotas administradas también contribuye al riesgo de error de medicación. Levotiroxina Alapis, que es una solución muy concentrada de un principio activo muy potente, está asociada a episodios adversos por sobredosis crónica, en particular, episodios cardiovasculares. Las dosis insuficientes crónicas afectan al desarrollo normal del cerebro en los niños. Por lo tanto, el riesgo de error en la medicación se consideró un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité estimó que la coadministración crónica de las cantidades propuestas de los excipientes etanol y propilenglicol en niños sigue planteando reservas en relación con la seguridad. También existen reservas en adultos vulnerables como aquellos que padecen alcoholismo, así como en los pacientes con insuficiencia hepática y epilepsia.
- Por lo tanto, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de Levotiroxina Alapis no se considera favorable.

En consecuencia, el CHMP recomendó la denegación de la concesión de la autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización concedidas para Levotiroxina Alapis y denominaciones asociadas (ver Anexo I)