

II lisa

Teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Teaduslikud järeldused

Levothyroxine Alapise ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Levothyroxine Alapise väljapakutud näidustused on järgmised: hüpotüreooos (kaasasündinud või omandatud hüpotüreooos, sealhulgas difuusne mittetoksiline struuma), Hashimoto türeoidiidi hüpotüreosina avalduvad vormid ja kilpnäärmevähk. Väljapakutud patsientide populatsioonid on täiskasvanud, üle 12-aastased lapsed (difuusse mittetoksilise struuma ravis) ning vastsündinud ja imikud (kaasasündinud hüpotüreooosi korral).

Ravimi toimeaine levotüroksiin on hästituntud toimeaine, mida on kirjeldatud ka Euroopa farmakopöas. Levothyroxine Alapis on suukaudne lahus, mida manustatakse tilkadena ja mis sisaldab toimeainena levotüroksiinnaatriumi (100 µg/ml). Abiained on glütserool, propüleenglükool, etanool ja puhastatud vesi, mis on kõik vastavuses vastavate Euroopa farmakopöa monograafiatega.

Levotüroksiini detsentraliseeritud müügiloa taotlus on hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse taotlus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 punkti a kohaselt. Tegemist on bibliograafilise taotlusega, mis viitab erinevate levotüroksiini tabletivormide ja lahuste kohta avaldatud andmetele ega viita seega mitte ühelegi konkreetsele ravimkoostisele.

Et menetluse käigus ei jõudnud menetluses osalevad liikmesriigid üksmeelele suukaudsete tilkade manustamisviisist tulenevate võimalike ravivigade ning abiainete etanooli ja propüleenglükooli ohutuse osas lastel, palus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm inimravimite komiteel algatada esildismenetlus direktiivi 2001/83 artikli 29 lõike 4 kohaselt.

Et taotleja ei vastanud artikli 29 lõike 4 esildismenetluse käigus inimravimite komitee tõstatatud küsimustele, viidi hindamine läbi andmete alusel, mis esitati detsentraliseeritud menetluse ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluse käigus.

Manustamisseadmetest (tilguti) tingitud ravivead

Algul pakkus taotleja välja kaks erinevat tilgutit, millega oleks saanud lugeda kuni 40 tilka ja mis oleksid tinginud tilga erinevad suurused. Seda ei peetud annustamisvigade ohu tõttu vastuvõetavaks.

Seejärel pakkus taotleja välja järgmise:

- **tilguti** annusteks 12,5 µg – 50 µg (5–20 tilka;) ja
- 3 ml **suusüstal** annusteks 50 µg –200 µg (0,5–2 ml).

Väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt oleks tilgutit kasutatud eelkõige ravimi manustamiseks lastele ning ravimi esialgseks manustamiseks täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Inimravimite komitee arutas tilguti kasutamisest tulenevaid võimalikke ravivigu.

Tilguti ebaõigest asendist tulenevad ebatäpsused

Levothyroxine Alapis on väikese viskoossusega lahus, mistõttu ravimi tilgutamise kiirus on suur. Seetõttu põhjustab igasugune kõrvalekalle tilguti vertikaalsest asendist, näiteks soov tilguti kaldenurga vähendamise teel tilgutamise kiirust aeglustada, tilga ebaõige mahu. Kirjanduse avaldatud andmete

kohaselt¹ võib väikese viskoossusega lahuste puhul (nagu antud ravim) esineda suur varieeruvus nii tilgutamise kiiruses kui ka tilkade mahus, kui pudeli asend ei ole vertikaalne. Vertikaalsest asendist kõrvalekaldu mine on tõenäolisem juhul, kui patsient või hooldaja püüab tilgutamise kiirust kohandada või aeglustada, et lugeda võrdlemisi suurt arvu tilku.

Tilkade ebaõigest lugemisest tulenevad ebatäpsused

Levothyroxine Alapise lahuse puhul tekitab endiselt probleeme annustamisvigade tekkevõimalus raskuste tõttu ühe annuse manustamiseks vajaliku suure arvu tilkade (kuni 20 tilka) lugemisel.

Siinjuures on oluline märkida, et väljapakutud pakendi infoleht soovib tilku mitte manustada otse patsiendile suhu, vaid tilgutada need esialgu lusikale. See on ebapraktiline meetod ravimi manustamisel imikutele ja väikelastele, mis võib teise manustamiseseadme kasutamise tõttu tuua kaasa manustatud koguste veelgi suurema varieeruvuse.

Levothyroxine Alapis, mis kujutab endast väga tugevatoimelise toimeaine kontsentreeritud lahust, on seotud kroonilisest üleannustamisest tulenevate kõrvalnähtude, eelkõige kardiovaskulaarsete nähtudega. Teiselt poolt võib ravimi krooniline alaannustamine häirida laste aju normaalset arengut.

Kokkuvõttes, arvestades asjaolu, et Levothyroxine Alapis on kontsentreeritud lahus, mis sisaldab 100 µg/ml toimeainet, võib tilgutit pidada ebasobivaks manustamiseseadmeks võimalike ebatäpsuste tõttu, mis tulenevad tilguti ebaõigest asendist või tilkade ebaõigest lugemisest, eriti laste puhul, kelle esialgne annus on alla 25 µg.

Kasutajatel katsetamise usaldusväärsete andmete puudumise tõttu esinduslikus üldpopulatsioonis ei ole võimalik järeldada, et väljapakutud tilguti oleks igapäevases praktikas kasutatav ja täpne.

Abiainete (etanool / propüleenglükool) ohutus lastel

Levothyroxine Alapis kasutatavad abiained on etanool, propüleenglükool, glütserool ja vesi, mis kõik vastavad Euroopa farmakopöa vastavatele monograafiatele. Nii etanooli kui ka propüleenglükooli metaboliseerib organismis esimese sammuna alkoholi dehüdrogenaas. Alkoholi dehüdrogenaas metaboliseerib võrreldes teiste alkoholidega, sealhulgas propüleenglükooliga, eelistatavalt etanooli. Et propüleenglükool ja etanool metaboliseeruvad organismis sama metabolismitee vahendusel, siis on etanooli ja propüleenglükooli kombinatsioon murettekitav.

Võttes arvesse, et taotleja ei vastanud inimravimite komitee tõstatatud küsimustele, ei saa olemasolevat teavet pidada piisavaks, et välistada võimalikku ohutusprobleemi, mis tuleneb etanooli ja propüleenglükooli pikaajalisest kasutamisest, eelkõige lastel.

Etanool

Levothyroxine Alapise üks annus sisaldab etanooli kontsentratsioonis 200 mg/ml. Suunises „Abiained inimintervishoius kasutatavate ravimite pakendimärgistuses ja pakendi infolehes” märgitakse, et kui etanoolisisaldus ühes annuses on vahemikus 100 mg – 3 g, siis peab pakendi infolehes sisalduma järgmine teave:

„Ravim sisaldab < > mahuprotsenti etanooli (alkoholi), st kuni < > mg annuses, mis vastab < > ml õllele, < > ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja suure riski rühma kuuluvate patsientide, nt maksahaiguste või epilepsiaga patsientide puhul.”

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.

Vastsündinud ja lapsed ei ole võimelised metaboliseerima etanooli nii tõhusalt kui täiskasvanud, mistõttu neil võib olla suurem oht alkoholi ägeda ja kroonilise toksilisuse tekkeks. Et teave etanooli ohutute kontsentratsioonide kohta lastele pikaajaseks kasutamiseks ettenähtud ravimkoostistes on piiratud, tekitab Levothyroxine Alapise pikaajaline kasutamine vastsündinutel ja lastel probleeme, sest alkohol kujutab endast aju arengut kahjustavat lisategurit, kuid aju on kaasasündinud hüpotüreooosi tõttu juba niigi kahjustatud.

Peale selle tekitab ravimi kasutamine probleeme ka maksapuudulikkuse ja epilepsiaga patsientidel ning ohustatud täiskasvanutel, nagu alkoholismiprobleemidega inimesed.

Et etanooli kasutatakse levotüroksiini lahustamiseks, siis ei saa selle kasutamist antud ravimkoostistes pidada hädavajalikuks, arvestades levotüroksiini võrdlemisi vähest lahustuvust etanoolis võrreldes propüleenglükooliga.

Propüleenglükool

Vaatamata asjaolule, et propüleenglükooli kasutatakse abiainena suukaudsetes ja süstitavates ravimvormides laialdaselt, on kirjanduse andmed selle ohutuse kohta lastel vähesed. Antud kontekstis on asjakohane MacDonaldi et al² uuring, mille käigus kasutati ühes uuringurühmas propüleenglükooli ööpäevaseid annuseid, mis on sarnased Levothyroxine Alapisest saadavate annustega. Kahele vastsündinute rühmale manustati retrospektiivse ülesehitusega uuringus kahe üksteisele järgneva 19-kuulise perioodi vältel kahte erinevat propüleenglükooli annust: 0,3 g ööpäevas ja 3 g ööpäevas intravenoosse multivitamiinide lahusega. Vaatamata uuringu puudustele, näitavad selle andmed annusest sõltuvat trendi krampide suurema esinemissageduse suunas propüleenglükooli suurema annuse kasutamisel. Kliiniliste krampide esinemissageduse osas täheldati statistiliselt olulist erinevust ($P = 0,021$). Propüleenglükooli suuremate annuste korral täheldati krampe 33%-l vastsündinutest, samas kui propüleenglükooli väiksema annuse korral oli vastav näitaja 14%.

Etanooli ja propüleenglükooli kombinatsioon

Nagu juba eespool mainitud, metaboliseeruvad nii etanool kui ka propüleenglükool esimese sammuna alkoholi dehüdrogenaasi vahendusel. Alkoholi dehüdrogenaas metaboliseerib võrreldes teiste alkoholidega, sealhulgas propüleenglükooliga, eelistatavalt etanooli. Seetõttu võib etanooli ja propüleenglükooli samaaegne manustamine viia propüleenglükooli mürgise sisalduseni organismis.

Sellepärast võib etanooli ja propüleenglükooli pikaajaline kasutamine lastel ning vastsündinutel kujutada endast suuri ohutusprobleeme.

Ülaltoodut arvesse võttes leiab inimravimite komitee, et ohutusküsimustele, mis on seoses Levothyroxine Alapisega tõstatatud detsentraliseeritud menetluses ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluses, ei ole adekvaatselt vastatud.

Keeldumise alused

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee kaalus teadet esildise kohta, mille algatas Ühendkuningriik direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, mis puudutasid võimalikku suurt ohtu rahvatervisele tulenevalt Levothyroxine Alapise 100 µg/ml tilkadena manustatava suukaudse lahuse ohutusest;

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

- inimravimite komitee oli arvamisel, et väljapakutud tilguti kasutamine oli seotud ravivigade vastuvõetamatu ohuga, mille korral tilguti ebaõigest asendist tuleneb ebatäpne ja varieeruv tilga maht. Võimalike ravivigade tekkeriski suurendab ka ebatäpsus, mis tuleneb suure arvu tilkade lugemisel tekkida võivatest vigadest. Levothyroxine Alapis, mis kujutab endast väga tugevatoimelise toimeaine kontsentreeritud lahust, on seotud kroonilisest üleannustamisest tulenevate kõrvalnähtude, eelkõige kardiovaskulaarsete nähtudega. Ravimi krooniline alaannustamine võib häirida laste aju normaalset arengut. Seetõttu võib ravivigade tekkevõimalust pidada suureks ohuks rahvatervisele;
- inimravimite komitee oli samuti arvamisel, et abiainete etanooli ja propüleenglükooli väljapakutud koguste pikaajaline korraga kasutamine lastel on samuti seotud ohutusprobleemiga. Peale selle tekitab ravimi kasutamine probleeme ohustatud täiskasvanutel, näiteks alkoholismiprobleemidega inimestel ning maksapuudulikkuse ja epilepsiaga patsientidel;
- seetõttu järelendas inimravimite komitee, et Levothyroxine Alapise kasulikkuse ja riski tasakaalu ei saa pidada soodsaks.

Ülaltoodut arvesse võttes soovib inimravimite komitee keelduda müügiloa andmisest ning peatada juba väljaantud Levothyroxine Alapisega sarnanevate ravimite ja sarnaste nimetuste müügiload (vt I lisa).