

Liite II

***Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
myyntiluvan epäämiselle***

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä Levothyroxine Alapis -valmisteen ja sen muiden kauppanimien tieteellisestä arvioinnista (ks. liite I)

Levothyroxine Alapisille ehdotetut käyttöaiheet ovat seuraavat: kilpirauhasen vajaatoiminnan (synnynnäisen tai hankinnaisen, myös diffuusin atoksisen struuman), Hashimoton tyreoidiitin kilpirauhasen vajaatoimintaa aiheuttavien muotojen sekä kilpirauhaskarsinooman hoito. Ehdotetut potilasryhmät ovat seuraavat: aikuiset ja yli 12-vuotiaat (diffuusin atoksisen struuman hoito) sekä vastasyntyneet ja pikkulapset (synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito).

Valmisteen sisältämä levotyrokksiini on tunnettu vaikuttava aine, joka kuvataan Euroopan farmakopeiassa. Levothyroxine Alapis on tippoina suun kautta otettava liuos, joka sisältää vaikuttavana aineena levotyrokksiininatriumia (100 µg/ml). Sen apuaineet ovat glyseroli, propyleeniglykoli, etanoli ja puhdistettu vesi, jotka ovat vastaavien Euroopan farmakopeian monografioiden mukaisia.

Tästä levotyrokksiinivalmisteesta hajautetussa menettelyssä esitetty myyntilupahakemus on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a alakohdan mukainen vakiintuneeseen lääkinnälliseen käyttöön perustuva hakemus. Bibliografisessa hakemuksessa viitataan useita levotyrokksiinin tabletti- ja liuosmuotoja koskevaan tutkimuskirjallisuuteen. Siinä ei siis viitata mihinkään yksittäiseen formulaatioon.

Koska tippojen annostelumenetelmästä aiheutuviin lääkitysvirheisiin liittyvistä ongelmista ja valmisteen apuaineiden etanolin ja propyleeniglykolin turvallisuudesta lapsipotilaille ei päästy yksimielisyyteen, hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) siirsi asian direktiivin 2001/83 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti ihmislääkekomitealle.

Hakijan jätettyä vastaamatta ihmislääkekomitean 29 artiklan 4 kohdassa tarkoitetun lausuntopyyntömenettelyn aikana esittämiin kysymyksiin arviointi tehtiin hajautetun menettelyn ja CMDh-koordinoitiryhmän menettelyn aikana saatujen tietojen perusteella.

Annosteluvälineen (tiputuskärki) aiheuttamat lääkitysvirheet

Hakija ehdotti alun perin kahta erilaista tiputuskärkeä, joista tuli erikokoisia tippoja, yhteensä enintään 40 tippaa. Niitä ei kuitenkaan hyväksytty annosteluvirheiden riskin vuoksi.

Sen jälkeen hakija ehdotti, että

- 12,5–50 µg:n (5–20 tippaa) annoksissa käytetään annosteluvälineenä **tiputuskärkeä** ja
- 50–200 µg:n (0,5–2 ml) annoksissa 3 ml:n **oraaliruiskua**.

Ehdotetun valmisteyhteenvedon mukaan tiputuskärkeä käytettäisiin ensisijaisesti lapsipotilaille sekä lääkkeen alkuannosteluun aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille.

Ihmislääkekomitea tarkasteli tiputuskärjen mahdollisesti aiheuttamia lääkitysvirheitä.

Tiputuskärjen väärästä asennosta johtuvat epätarkkuudet

Levothyroxine Alapis on liuos, jolla on alhainen viskositeetti, joten tipat valuvat erittäin nopeasti. Sen vuoksi vähäinenkin poikkeaminen pystyasennosta esimerkiksi yritettäessä hidastaa tippojen tuloa aiheuttaa epätarkan annoksen. Julkaistussa tutkimuskirjallisuudessa¹ korostetaan, että tämän valmisteen kaltaisissa, viskositeetiltaan alhaisissa valmisteissa sekä tiputusnopeus että tippojen määrä

¹ An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers, A.J. Nunn ym., Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, s. 521–529.

voivat vaihdella merkittävästi, jos pullo ei ole pystyasennossa. Erityisen todennäköistä pystyasennosta poikkeaminen on tilanteissa, joissa potilas tai hoitaja yrittää hallita tai hidastaa tiputusnopeutta ehtiäkseen laskea tipat, joita tarvitaan suhteellisen suuri määrä.

Laskuvirheistä johtuvat epätarkkuudet

Toiseksi huolta aiheuttavat annosteluvirheet, joita aiheutuu siitä, että tippoja on vaikea laskea tarkasti, sillä Levothyroxine Alapis -liuoksen tapauksessa tippoja tarvitaan suuri määrä (jopa 20 tippaa) annosta kohti.

Lisäksi ehdotetussa pakkausselosteessa suositellaan, ettei tippoja annosteltaisi suoraan potilaalle, vaan ensin mittalusikkaan. Tämä annostelutapa on erittäin epäkäytännöllinen annettaessa valmistetta vauvoille ja pikkulapsille, ja toisen annosvälineen käyttö lisää annosmäärän vaihtelua.

Levothyroxine Alapisiin, joka on vahvasti konsentroitua tehokasta vaikuttavaa ainetta sisältävä liuos, liittyy pitkäaikaisesta yliannostelusta johtuvia, erityisesti kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Sen pitkäaikainen aliannostelu voi vaikuttaa lasten aivojen normaaliin kehitykseen.

Koska Levothyroxine Alapis sisältää 100 µg/ml vahvasti konsentroitua liuosta, tiputuskärjen ei sen väärästä asennosta ja laskuvirheistä johtuvien epätarkkuuksien vuoksi katsota soveltuvan valmisteen annosteluun etenkin annettaessa alle 25 µg:n alkuannoksia lapsipotilaille.

Yleisväestöä edustavilla koehenkilöillä toteutetun luotettavan käyttäjätestauksen puuttuessa ei voida saada riittävää varmuutta siitä, että tiputuskärki olisi käytännössä tarkka ja helposti hallittava.

Apuaineiden (etanoli ja propyleeniglykoli) turvallisuus lapsipotilaille

Levothyroxine Alapisissa käytetyt apuaineet ovat etanoli, propyleeniglykoli, glyseroli ja vesi, jotka ovat Euroopan farmakopeian monografioiden mukaisia. Sekä etanoli että propyleeniglykoli metaboloituvat alkoholin dehydrogenaatiassa. Alkoholin dehydrogenaatiassa etanoli metaboloituu ennen muita alkoholeja, kuten propyleeniglykolia. Koska propyleeniglykolilla ja etanolilla on yhteinen metaboliareitti, niiden yhdistelmästä voi aiheutua ongelmia.

Koska hakija jätti vastaamatta ihmislääkekomitean esittämiin kysymyksiin, saatavilla olevien tietojen ei katsottu riittävän poistamaan etanolin ja propyleeniglykolin pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä turvallisuusongelmia etenkin lapsipotilailla.

Etanoli

Levothyroxine Alapis sisältää 200 mg/ml etanolia annosta kohti. Ohjeissa "Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use" todetaan, että jos etanolipitoisuus on 100 mg–3 g annosta kohti, pakkausselosteessa on oltava seuraava maininta:

"Tämä lääkevalmiste sisältää < > tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia) eli enimmillään < > mg annosta kohti, joka vastaa < > ml:aa olutta tai < > ml:aa viiniä annosta kohti.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia".

Vastasyntyneet ja lapset eivät kykene metaboloimaan etanolia yhtä tehokkaasti kuin aikuiset, joten heillä alkoholiin liittyvän akuutin ja kroonisen toksisuuden riski on suurempi. Koska pitkäaikaiseen käyttöön tarkoitettujen lastenlääkkeiden turvallisista etanolipitoisuuksista on vain vähän tietoa, Levothyroxine Alapisin pitkäaikainen käyttö vastasyntyneille/lapsille aiheuttaa huolta, sillä etanoli on lisärasite synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan jo ennestään heikentämälle aivojen kehitykselle.

Etanoli aiheuttaa huolta myös maksan vajaatoimintaa ja epilepsiaa sairastavilla potilailla sekä riskialttiilla aikuisilla, kuten alkoholismista kärsivillä.

Koska etanolia käytetään levotyrokseenin liuottamiseen, sen käyttöä tässä lääkemuodossa ei pidetä välttämättömänä, sillä levotyrokseenin liukoisuus etanoliin on melko heikko verrattuna propyleeniglykoliin.

Propyleeniglykoli

Vaikka propyleeniglykolia käytetään laajalti apuaineena suun kautta otettavissa ja injektoitavissa lääkkeissä, sen pitkäaikaisen annostelun turvallisuudesta lapsille on saatavana vain vähän tutkimustietoa. Keskeiseltä tässä vaikuttaa MacDonaldsin ym.² tutkimus, sillä yhdessä sen tutkimushaaroista propyleeniglykolia tutkittiin samankaltaisilla vuorokausiannoksilla kuin voidaan olettaa saatavan Levothyroxine Alapisista. Kahta pikkulasten koeryhmää hoidettiin kahdella eri propyleeniglykoliannoksella eli 0,3 g:n ja 3 g:n vuorokausiannoksella propyleeniglykolia IV-monivitamiiniliuoksessa kahden peräkkäisen 19 kuukauden jakson ajan retrospektiivisellä mallilla. Tutkimuksen puutteista huolimatta tulokset osoittivat propyleeniglykolilla olevan annosriippuvainen vaikutus, sillä suurempi propyleeniglykoliannos lisäsi kohtausten esiintyvyyttä. Kliinisten kohtausten esiintyvyydessä oli merkittävä ero ($P = .021$). Propyleeniglykolin suurilla annoksilla kohtauksia oli selvästi enemmän, sillä suurilla annoksilla hoidetuista lapsista 33 prosentilla esiintyi kohtauksia, kun pieniä annoksia saaneilla osuus oli vain 14 prosenttia.

Etanolin ja propyleeniglykolin yhdistelmä

Kuten edellä mainittiin, sekä etanoli että propyleeniglykoli metaboloituvat ensin alkoholin dehydrogenaatiassa. Alkoholin dehydrogenaatiassa etanoli metaboloituu ennen muita alkoholeja, kuten propyleeniglykolia. Etanolin ja propyleeniglykolin samanaikainen antaminen voi johtaa jälkimmäisen kohonneisiin ja mahdollisesti toksisiin pitoisuuksiin.

Etanolin ja propyleeniglykolin yhdistelmän pitkäaikaiseen käyttöön vastasyntyneille/lapsille liittyy siten merkittäviä turvallisuusongelmia.

Edellä esitetyn perusteella ihmislääkekomitea katsoo, että Levothyroxine Alapis -valmisteessa hajautetun menettelyn aikana ja CMDh-koordinointiryhmän lausuntomenettelyn aikana todettuja turvallisuusongelmia ei ole poistettu riittävällä tavalla.

Myyntiluvan epäämisen perusteet

- Komitea aloitti lausuntomenettelyn Yhdistyneen kuningaskunnan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka koskivat mahdollista kansanterveyteen kohdistuvaa riskiä ja etenkin Levothyroxine Alapis 100 µg/ml (tipat, oraaliliuos) -valmisteen turvallisuutta.
- Komitea katsoi, ettei tiputuskärjen aiheuttamaa lääkintävirheen riskiä voida hyväksyä, sillä tiputuskärjen pitäminen väärässä asennossa johtaa annosten epätarkkuuteen ja vaihteluun. Laskuvirheitä aiheuttava annosteltavien tippojen suuri lukumäärä ja siitä johtuva epätarkkuus lisää entisestään lääkintävirheen riskiä. Levothyroxine Alapisiin, joka on vahvasti konsentroitunut tehokasta vaikuttavaa ainetta sisältävä liuos, liittyy pitkäaikaisesta yliannostelusta johtuvia, etenkin kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Pitkäaikainen aliannostelu vaikuttaa lasten aivojen normaaliin kehitykseen. Lääkintävirheen vaaraa pidettiin siten vakavana kansanterveydellisenä riskinä.

² (Pediatrics nide 79, nro 4, huhtikuu 1987)(2).

- Komitea katsoi, että apuaineiden etanolin ja propyleeniglykolin samanaikainen antaminen lapsille pitkinä hoitojaksoina ja hakemuksessa ehdotettuina määrinä on edelleen turvallisuusongelma. Se aiheuttaa huolta myös riskialttiilla aikuisilla, kuten alkoholismista kärsivillä, sekä maksan vajaatoimintaa ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.
- Komitea totesi, ettei Levothyroxine Alapisin riski-hyötysuhde ole suotuisa.

Tällä perusteella komitea suositteli, että myyntilupa evätään ja että Levothyroxine Alapisille ja sen muille kauppanimille myönnetty myyntiluvat keskeytetään väliaikaisesti (ks. liite I)