

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Levothyroxine Alapis et noms associés (voir annexe I)

Les indications proposées pour Levothyroxine Alapis sont les suivantes: traitement de l'hypothyroïdie (congénitale ou acquise, y compris du goitre diffus non toxique), des formes d'hypothyroïdie de la thyroïdite de Hashimoto et du carcinome de la thyroïde. Les populations de patients proposées sont les adultes, les enfants âgés de plus de 12 ans (dans l'indication de traitement du goitre diffus non toxique), ainsi que les nouveau-nés et les nourrissons (présentant une hypothyroïdie congénitale).

La lévothyroxine est un principe actif établi, décrit dans la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.). Levothyroxine Alapis est une solution orale en gouttes contenant le principe actif lévothyroxine sodique (100 µg/ml). Les excipients sont le glycérol, le propylène glycol, l'éthanol et l'eau purifiée, conformes aux monographies respectives de la Ph. Eur.

La demande d'autorisation de mise sur le marché par la procédure décentralisée pour le médicament Levothyroxine est une demande pour un composant d'usage bien établi, introduite conformément à l'article 10 bis de la directive 2001/83/CE. Il s'agit d'une demande bibliographique se référant à la littérature relative à plusieurs formulations de la lévothyroxine en comprimés et solutions; il n'est donc pas fait référence à une formulation unique.

Aucun consensus n'ayant pu être dégagé sur les questions concernant les erreurs de médication dues au mode d'administration des gouttes par voie orale, ni sur la sécurité des excipients éthanol et propylène glycol dans la population pédiatrique, le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) a saisi le comité des médicaments à usage humain (CHMP) au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Le demandeur n'ayant pas apporté de réponses à la liste des questions du CHMP au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, l'évaluation a été réalisée sur la base des données mises à disposition pendant la procédure décentralisée et la procédure de saisine du CMDh.

Erreurs de médication dues au dispositif d'administration (compte-gouttes)

Initialement, deux compte-gouttes différents, délivrant jusqu'à 40 gouttes de tailles différentes, ont été proposés par le demandeur. Cette proposition n'a cependant pas été acceptée en raison d'un risque d'erreurs de dosage.

Le demandeur a alors proposé d'utiliser:

- un **compte-gouttes** pour les doses comprises entre 12,5 µg et 50 µg (5 à 20 gouttes), et
- une **seringue pour administration orale** de 3 ml pour les doses de 50 µg à 200 µg (0,5 à 2 ml).

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposé, le compte-gouttes sera principalement utilisé pour l'administration aux patients pédiatriques, ainsi que pour la posologie initiale des adultes et des enfants âgés de plus de 12 ans.

Les erreurs de médication possibles, dues au compte-gouttes, ont été discutées par le CHMP.

Imprécisions dues à une orientation incorrecte du compte-gouttes

Levothyroxine Alapis est une solution de faible viscosité, qui entraîne un écoulement rapide des gouttes. De ce fait, toute déviation par rapport à l'orientation verticale, par exemple lors d'une

tentative de ralentir l'écoulement de gouttes, entraînera une imprécision quant au volume des gouttes. La littérature publiée¹ souligne la possibilité d'une variabilité importante au niveau à la fois de la vitesse d'écoulement des gouttes et de leur volume pour les solutions de faible viscosité, telles que ce produit, lorsque l'orientation du flacon n'est pas verticale. La déviation par rapport à une position verticale est plus susceptible de se produire dans des situations dans lesquelles le patient ou le soignant essaie de contrôler ou de ralentir la vitesse d'écoulement des gouttes afin de parvenir à compter un nombre relativement élevé de gouttes.

Imprécisions dues à une erreur de comptage

Les erreurs de posologie dues à la difficulté de compter avec précision un grand nombre de gouttes par dose (jusqu'à 20 gouttes) de solution de Levothyroxine Alapis continuent aussi à susciter des inquiétudes.

Il est également noté que, dans la notice proposée, il est recommandé que les gouttes ne soient pas administrées directement au patient, mais qu'elles soient d'abord déposées dans une cuillère. Cela constitue un moyen peu pratique pour doser le médicament chez les bébés et les enfants en bas âge et entraînera une variabilité supplémentaire des volumes dosés, liée à l'utilisation d'un second dispositif d'administration.

Levothyroxine Alapis, formulé en solution hautement concentrée d'un principe actif très puissant, est associé à des événements indésirables en cas de surdosage chronique, notamment cardiovasculaires. Le sous-dosage chronique a des conséquences sur le développement normal du cerveau chez les enfants.

En conclusion, étant donné que Levothyroxine Alapis est une solution hautement concentrée contenant 100 µg/ml, le compte-gouttes est jugé inapproprié, en raison des imprécisions que peuvent provoquer une orientation incorrecte du compte-gouttes et des erreurs de comptage, en particulier pour les doses pédiatriques initiales inférieures à 25 µg.

L'absence d'essais robustes auprès des utilisateurs réalisés avec des membres représentatifs du grand public ne permet pas de garantir que ce compte-gouttes s'avérera gérable et précis dans la pratique.

Sécurité des excipients (éthanol / propylène glycol) dans la population pédiatrique

Les excipients utilisés dans Levothyroxine Alapis sont l'éthanol, le propylène glycol, le glycérol et l'eau, et ils sont conformes aux monographies de la Ph. Eur. L'éthanol et le propylène glycol sont tous deux métabolisés initialement par l'alcool déshydrogénase, qui dégrade préférentiellement l'éthanol avant d'autres alcools, y compris le propylène glycol. Ces deux excipients ayant une voie métabolique commune, leur association suscite des inquiétudes.

Compte tenu de l'absence de réponses à la liste de questions du CHMP, les informations disponibles ont été considérées comme étant insuffisantes pour traiter les problèmes de sécurité posés par l'utilisation chronique d'éthanol et de propylène glycol, en particulier dans la population pédiatrique.

Éthanol

Levothyroxine Alapis contient 200 mg/ml d'éthanol par dose. La note explicative «Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use» (Lignes directrices relatives aux excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain) indique que, si la teneur en éthanol est de 100 mg à 3 g par dose, la notice doit contenir la mention suivante:

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, pp. 521–529

«Ce médicament contient ... % de vol. d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose.

Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques.

À prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque, tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.»

Les nouveau-nés et les enfants ne peuvent pas métaboliser l'éthanol aussi efficacement que les adultes; par conséquent, il peut exister, chez eux, un risque plus élevé de toxicités à la fois aiguës et chroniques liées à l'alcool. Les informations relatives aux concentrations sûres en éthanol dans les formulations pédiatriques destinées à un usage chronique étant limitées, un tel usage de Levothyroxine Alapis chez les nouveau-nés et les enfants suscite des inquiétudes, car l'éthanol représente un facteur d'aggravation des effets sur le développement du cerveau, qui est déjà ralenti par l'hypothyroïdie congénitale.

De plus, les inquiétudes concernent également les patients insuffisants hépatiques et épileptiques, ainsi que les adultes vulnérables, tels que les sujets alcooliques.

L'éthanol servant à solubiliser la lévothyroxine, son utilisation n'est pas considérée comme étant indispensable dans cette formulation, au vu de la solubilité relativement faible de la lévothyroxine dans l'éthanol, comparée à celle dans le propylène glycol.

Propylène glycol

Bien que le propylène glycol soit largement utilisé comme excipient dans les médicaments oraux et injectables, les données de la littérature relatives à sa sécurité chez les enfants en cas d'administration chronique sont rares. L'étude de MacDonald *et al.*² paraît pertinente, car des doses quotidiennes de propylène glycol similaires à celles qui sont attendues avec Levothyroxine Alapis ont été étudiées dans l'un des bras de l'étude. Deux groupes de nourrissons ont été traités par deux doses de propylène glycol: 0,3 g/jour et 3 g/jour dans une solution IV multivitaminée, pendant deux périodes consécutives de 19 mois, dans une conception rétrospective. Malgré les défauts de cette étude, les résultats suggèrent une tendance dose-dépendante à un accroissement de l'incidence des crises épileptiques lorsque les doses de propylène glycol augmentent. Il y avait une différence significative dans l'apparition de crises épileptiques cliniques ($p = 0,021$). Un nombre plus élevé de crises survenaient avec la dose de propylène glycol la plus élevée, 33 % des nourrissons ayant eu des crises d'épilepsie dans ce cas, contre seulement 14 % des nourrissons ayant reçu la dose de propylène glycol la plus faible.

Association d'éthanol et de propylène glycol

Comme mentionné précédemment, l'éthanol et le propylène glycol sont tous deux métabolisés initialement par l'alcool déshydrogénase. Cette enzyme dégrade préférentiellement l'éthanol avant d'autres alcools, y compris le propylène glycol. Par conséquent, la co-administration d'éthanol et de propylène glycol peut conduire à des concentrations de ce dernier plus élevées et potentiellement toxiques.

L'utilisation chronique de l'association d'éthanol et de propylène glycol chez les nouveau-nés et les enfants suscite par conséquent de fortes inquiétudes en matière de sécurité.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que les inquiétudes concernant la sécurité de Levothyroxine Alapis, qui ont été soulevées au cours de la procédure décentralisée et de la procédure de saisine du CMDh, n'ont pas été traitées de façon suffisante.

² (Pediatrics, Vol. 79 n° 4, avril 1987)(2)

Motifs du refus

Considérant que

- le comité a pris en compte la notification de saisine formée par le Royaume-Uni au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a passé en revue toutes les données disponibles pour examiner le risque potentiel grave posé pour la santé publique, en particulier en ce qui concerne la sécurité de Levothyroxine Alapis 100 microgrammes/ml de solution orale en gouttes;
- le comité a estimé qu'il y avait un risque inacceptable d'erreur de médication due au compte-gouttes, dont l'orientation incorrecte entraînerait l'administration d'un volume imprécis et variable de gouttes. L'imprécision due à une erreur de comptage du grand nombre de gouttes administrées contribue également au risque d'erreur de médication. Levothyroxine Alapis, qui est une solution hautement concentrée d'un médicament très puissant, est associé à des événements indésirables en cas de surdosage chronique, en particulier des événements cardiovasculaires. Un sous-dosage chronique a des conséquences sur le développement normal du cerveau des enfants. Par conséquent, il a été considéré que le risque d'erreur de médication constituait un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a estimé que la co-administration chronique des quantités des excipients éthanol et propylène glycol proposées chez les enfants continuait de susciter des inquiétudes en matière de sécurité, qui concernaient également les adultes vulnérables tels que les sujets alcooliques, ainsi que les patients insuffisants hépatiques et épileptiques;
- le comité a estimé, de ce fait, que le rapport bénéfice/risque de Levothyroxine Alapis n'était pas considéré comme étant favorable,

le CHMP a, dès lors, recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et la suspension des autorisations de mise sur le marché accordées pour Levothyroxine Alapis et noms associés (voir annexe I).