

II. melléklet

Tudományos következtetések és az elutasítás indoklása

Tudományos következtetések

A Levothyroxine Alapis és a kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Levothyroxine Alapis javasolt indikációi: a hypothyreosis (veleszületett vagy szerzett, beleértve a nem toxikus diffúz golyvát), a Hashimoto-thyreoiditis hypothyreoid formáinak és a pajzsmirigy carcinoma kezelése. A javasolt betegpopuláció: felnőttek, 12 évesnél idősebb gyermekek (a nem toxikus diffúz golyva kezelésében), valamint (veleszületett hypothyreosisban szenvedő) újszülöttek és csecsemők.

A hatóanyag, a levotiroxin, egy elfogadott hatóanyag, amely szerepel az Európai Gyógyszerkönyvben. A Levothyroxine Alapis orális oldatos cseppek hatóanyagként levotiroxin-nátriumot (100 µg/ml) tartalmaznak. A segédanyagok, a glicerin, a propilénglikol, az etanol és a tisztított víz megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiáinak.

A Levothyroxine gyógyszerkészítmény decentralizált forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem a 2001/83/EK irányelv 10(a) cikke szerinti jól megalapozott alkalmazáson alapuló kérelem. Ez egy szakirodalmi hivatkozásokon alapuló alkalmazás, amely többféle levotiroxin tablettás készítménnyel és oldattal kapcsolatos szakirodalomra utal, és ily módon nem tesz utalást egyetlen egyedi készítményre.

Mivel nem tudtak egységes állásfoglalást kialakítani az orális cseppek alkalmazási módszeréből adódó gyógykezelési hibákkal kapcsolatos problémák, valamint a gyermekpopulációban alkalmazott etanol és propilénglikol segédanyagok biztonságossága ügyében, a CMDh a 2001/83 irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében a CHMP elé terjesztette az ügyet.

Tekintve, hogy a 29. cikk (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás során a kérelmező nem nyújtott be válaszokat a CHMP listáján szereplő kérdésekre, az értékelést a decentralizált eljárás és a CMDh beterjesztési eljárás folyamán benyújtott adatok felhasználásával végezték.

A gyógyszer alkalmazására szolgáló eszköz (cseppentőbetét) által okozott gyógykezelési hibák

A kérelmező eredetileg két különböző cseppentőbetétet javasolt, amelyek eltérő cseppméretet eredményeznének és legfeljebb 40 cseppet adagolnának. Ezt azonban az adagolási hibák kockázata miatt nem fogadta el a bizottság.

Ezt követően a kérelmező az alábbiak használatát javasolta:

- egy **cseppentőbetétet** a 12,5 µg és 50 µg (5–20 csepp) közötti dózisokhoz, és
- egy 3 ml **szájfecskendőt** az 50 µg és 200 µg (0,5–2 ml) közötti dózisokhoz

A javasolt alkalmazási előírás szerint a cseppentőbetétet főként gyermekgyógyászati betegeknél, illetve kezdeti adagolás céljából felnőtteknél és 12 évesnél idősebb gyermekeknél használják majd.

A CHMP megvitatta a cseppentőbetét által okozott lehetséges gyógykezelési hibákat:

A cseppentő nem megfelelő iránya miatti pontatlanságok

A Levothyroxine Alapis alacsony viszkozitású oldat, ami nagy cseppentési sebességet eredményez. Ebből következően pontatlan cseppterfogatot eredményez, ha eltérnek a függőleges iránytól, például a cseppentési sebesség csökkentése érdekében. A publikált szakirodalom¹ kiemeli, hogy nem függőleges

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

irányban tartott palack és alacsony viszkozitású folyadékok esetében fennáll a cseppentési sebesség és a csepptérfogat jelentős változékonyságának a lehetősége. A függőleges iránytól való eltérés valószínűbb olyan helyzetekben, amikor a beteg vagy a gondozó megpróbálja befolyásolni vagy lassítani a cseppentés sebességét, hogy lehetővé tegye a relatíve nagyszámú cseppek számlálását.

A téves számlálásból adódó pontatlanságok

A Levothyroxine Alapis oldat egy dózisára eső cseppek nagy számának (akár 20 csepp) számlálási nehézségei által okozott adagolási hibák továbbra is aggodalomra adnak okot.

Megjegyzendő még, hogy a javasolt betegtájékoztató szerint a cseppeket nem közvetlenül a betegnek kell beadni, hanem először egy kanálba kell kimérni. Ez csecsemők és kisgyermekes esetében praktikatlan adagolási módszert képvisel, és a második adagolóeszköz használatából adódóan az adagolási térfogatok további változékonyságát fogja eredményezni.

A Levothyroxine Alapis, amelyet egy igen erős hatóanyag nagyon tömény oldata formájában készítenek, krónikus túlادagolás esetén nemkívánatos eseményekkel, különösképpen szív- és érrendszeri eseményekkel jár. A krónikus aluladagolás következményei a gyermekek agyának normális fejlődését befolyásolják.

Összefoglalva, tekintettel arra, hogy a Levothyroxine Alapis egy nagyon tömény oldat, amely 100 µg/ml hatóanyagot tartalmaz, a cseppentő helytelen irányából és a cseppek hibás számolásából adódó pontatlanságok következtében a cseppentőeszköz nem tekinthető megfelelőnek, különösképpen a gyermekeknek adott kezdeti 25 µg alatti dózisok esetében.

A nyilvánosságot képviselő emberek részvételével végzett robusztus felhasználói tesztelés hiányában a bizottság nem kapott megnyugtató választ azzal kapcsolatban, hogy a cseppentőeszköz kezelhetőnek és pontosnak fog bizonyulni a gyakorlatban.

A segédanyagok (etanol/propilénglikol) biztonságossága a gyermekpopulációban

A Levothyroxine Alapis-ban használt segédanyagok, az etanol, a propilénglikol, a glicerin és a víz megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáinak. Az etanolt és a propilénglikolt elsőként az alkohol-dehidrogenáz metabolizálja. Az alkohol-dehidrogenáz a többi alkohol (beleértve a propilénglikolt) lebontása előtt preferenciálisan metabolizálja az etanolt. Mivel a propilénglikol és az etanol azonos metabolikus útvonalon keresztül metabolizálódik, a propilénglikol és etanol kombinációja aggodalomra ad okot.

Tekintve, hogy a kérelmező nem nyújtott be válaszokat a CHMP listáján szereplő kérdésekre, a bizottság nem tekintette elégségesnek a rendelkezésre álló információkat az etanol és a propilénglikol krónikus használatára vonatkozó aggályok kivizsgálásához, különösképpen a gyermekpopuláció esetében.

Etanol

A Levothyroxine Alapis 200 mg/ml etanolt tartalmaz dózisonként. Az „Íránymutatás az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkéjén és betegtájékoztatójában feltüntetett segédanyagokról” című dokumentum szerint abban az esetben, ha az etanol tartalom dózisonként 100 mg és 3 g közötti, a betegtájékoztatónak az alábbi kijelentést kell tartalmaznia:

„Ez a gyógyszerkészítmény < > térfogat % etanolt (alkohol) (dózisonként legfeljebb < > mg, < > ml sörrel, < > ml borral megegyező adag) tartalmaz.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén a készítmény alkalmazása megfontolandó.”

Az újszülöttek és a gyermekek képtelenek ugyanolyan hatékonyan lebontani az etanolt, mint a felnőttek; ennek következményeképpen nagyobb mértékben veszélyeztetettek az alkohol okozta akut és krónikus toxicitás szempontjából. Mivel korlátozott információ áll rendelkezésre a krónikus használatra szánt gyermekgyógyászati készítmények biztonságos etanol koncentrációjával kapcsolatban, aggályok merülnek fel az újszülötteknél vagy gyermekeknél krónikusan alkalmazott Levothyroxine Alapis-ra vonatkozóan, mivel az etanol további inzultust jelent a veleszületett hypothyreosis által már eleve veszélyeztetett agyi fejlődés számára.

Továbbá aggályok merülnek fel a májkárosodásban vagy epilepsziában szenvedő betegek, és az érzékeny, például alkoholizmusban szenvedő felnőttek esetében.

Mivel az etanolt a levotiroxin oldhatóvá tételére használják, és a levotiroxin az etanolban relatíve rosszabbul oldódik, mint a propilénglikolban, az etanol használata ebben a készítményben nem tekinthető nélkülözhetetlennek.

Propilénglikol

Bár a propilénglikolt széles körben alkalmazzák az orális és injektálható gyógyszerek segédanyagaként, a gyermekeknél krónikusan alkalmazott propilénglikol biztonságosságára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre a szakirodalomban. Relevánsnak tűnik a MacDonald és munkatársai által végzett vizsgálat², mivel a Levothyroxine Alapis alkalmazása mellett várhatóhoz hasonló napi propilénglikol dózisokat vizsgálták az egyik vizsgálati karban. Csecsemők két csoportját kezelték két különböző (napi 0,3 g és napi 3 g) propilénglikol dózissal iv. multivitamin oldatban, két egymást követő 19 hónapos időszak alatt, retrospektív elrendezésben. A vizsgálat hiányosságai ellenére az adatok dóziszfüggő módon a görcsrohamok magasabb incidenciájára utalnak a propilénglikol magasabb dózisa mellett. Szignifikáns különbség ($p = 0,021$) volt a klinikai görcsrohamok incidenciájában. A magasabb dózisu propilénglikol mellett több görcsroham fordult elő, a csecsemők 33%-ánál jelentkeztek görcsrohamok, míg az alacsonyabb dózisu propilénglikolt kapó csecsemők körében ez az arány csak 14% volt.

Az etanol és a propilénglikol kombinációja

Amint azt korábban már említettük, az etanolt és a propilénglikolt elsőként az alkohol-dehidrogenáz metabolizálja. Az alkohol-dehidrogenáz a többi alkohol (beleértve a propilénglikolt) lebontása előtt preferenciálisan metabolizálja az etanolt. Ezért az etanol és a propilénglikol egyidejű alkalmazása a propilénglikol megemelkedett és potenciálisan toxikus szintjéhez vezethet.

Ennél fogva lényeges biztonságossági aggályok merülnek fel újszülöttek/gyermekek esetében az etanol és a propilénglikol kombinációjának krónikus használatával kapcsolatban.

A fentiek alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy a kérelmező nem adott megfelelő választ a Levothyroxine Alapis-szal kapcsolatban a decentralizált eljárás és a CMDh betérjesztési eljárás folyamán felmerült biztonságossági aggályokra.

Az elutasítás indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint indított betérjesztést.

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

- A bizottság felülvizsgálta a potenciálisan komoly közegészségügyi kockázat kivizsgálásához rendelkezésre álló valamennyi adatot, különös tekintettel a Levothyroxine Alapis 100 mikrogramm/ml orális oldatos cseppek biztonságosságára.
- A bizottság véleménye szerint a cseppentőbetét miatti gyógykezelési hibák kockázata elfogadhatatlan, mivel a cseppentőbetét nem megfelelő irányzása pontatlan és változó csepptérfogathoz vezetne. Az alkalmazott nagyszámú csepp téves számlálásából adódó pontatlanság is hozzájárul a gyógykezelési hibák kockázatához. A Levothyroxine Alapis, amely egy igen erős gyógyszerkészítmény nagyon tömény oldata, krónikus túladagolás esetén nemkívánatos eseményekkel, különösképpen szív- és érrendszeri eseményekkel társul. A krónikus aluladagolás következményei a gyermekek agyának normális fejlődését befolyásolják. Ennél fogva a gyógykezelési hibák kockázatát a bizottság potenciálisan komoly közegészségügyi kockázatnak tekintette.
- A bizottság arra a véleményre jutott, hogy a javasolt mennyiségű segédanyagok (etanol és propilénlikol) krónikus alkalmazása gyermekek esetében továbbra is biztonságossági aggályokra ad okot. Továbbá aggályok merülnek fel az érzékeny, például alkoholizmusban szenvedő felnőttek, csakúgy, mint a májkárosodásban vagy epilepsziában szenvedő betegek esetében.
- A bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a Levothyroxine Alapis előny-kockázat profilja ezért nem tekinthető kedvezőnek.

Ezért a CHMP a Levothyroxine Alapis-ra és a kapcsolódó nevekre (lásd I. Melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának megtagadását és a már kiadott forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését javasolta.