

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Levothyroxine Alapis e denominazioni associate (vedere allegato I)

Le indicazioni proposte per Levothyroxine Alapis riguardano il trattamento dell'ipotiroidismo (congenito o acquisito, tra cui gozzo diffuso non tossico), di forme di ipotiroidismo quali la tiroidite di Hashimoto e del carcinoma della tiroide. Le popolazioni di pazienti proposte sono: adulti, bambini di età superiore ai 12 anni (nel trattamento del gozzo diffuso non tossico) e neonati e lattanti (con ipotiroidismo congenito).

Il principio attivo, levotiroxina, è di uso ben noto ed è descritto nella farmacopea europea (Ph. Eur.). Levothyroxine Alapis è una soluzione in gocce per uso orale contenente il principio attivo levotiroxina sodica (100 mcg/ml). Gli eccipienti sono glicerolo, glicole propilenico, etanolo e acqua purificata, che soddisfano le relative monografie della Ph. Eur.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio decentrata per il medicinale Levothyroxine riguarda un medicinale di impiego ben noto, ai sensi dell'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/83/CE. È basata su una bibliografia, che fa riferimento alla letteratura concernente svariate formulazioni di levotiroxina in compresse e diverse soluzioni; non viene quindi menzionata un'unica formulazione.

Non essendo stato possibile raggiungere un consenso sugli aspetti relativi agli errori medici dovuti al metodo di somministrazione delle gocce per via orale e alla sicurezza degli eccipienti etanolo e glicole propilenico nella popolazione pediatrica, il CMDh ha deferito la questione al CHMP ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.

Poiché il richiedente non ha fornito una risposta all'elenco di domande del CHMP nell'ambito della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, la valutazione è stata condotta sulla base dei dati messi a disposizione nel corso della procedura decentrata e della procedura di deferimento del CMDh.

Errori medici causati dal dispositivo di somministrazione (contagocce a inserto)

Inizialmente il richiedente aveva proposto due diversi contagocce a inserto, che permettevano di contare fino a 40 gocce di diverse dimensioni. La proposta era stata tuttavia respinta in considerazione del rischio di errore posologico.

Il richiedente ha quindi proposto di utilizzare:

- un **contagocce a inserto** per dosi comprese tra 12,5 µg e 50 µg (da 5 a 20 gocce) e
- una **siringa orale** da 3 mL per dosi comprese tra 50 µg e 200 µg (da 0,5 a 2 mL).

In base al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) proposto, il contagocce a inserto sarà usato prevalentemente per la somministrazione del medicinale a pazienti pediatrici e per la somministrazione di dosi iniziali ad adulti e bambini di età superiore ai 12 anni.

I possibili errori medici causati dal contagocce a inserto sono stati discussi dal CHMP.

Imprecisioni dovute alla scorretta inclinazione del contagocce

Levothyroxine Alapis è una soluzione a bassa viscosità, il che comporta un'elevata velocità di fuoriuscita delle gocce. Di conseguenza, qualsiasi scostamento dalla posizione verticale del contagocce, per esempio al fine di rallentare la velocità di fuoriuscita delle gocce, fa sì che il volume delle gocce non

sia accurato. La letteratura pubblicata¹ evidenzia la potenziale significativa variabilità a livello sia di numero sia di volume delle gocce fuoriuscite nelle soluzioni a bassa viscosità come questo medicinale, nel caso in cui il flaconcino non sia tenuto in posizione verticale. Una deviazione nell'inclinazione rispetto alla posizione verticale è più probabile quando il paziente/l'assistente cerca di gestire/rallentare la fuoriuscita delle gocce per contare un numero di gocce relativamente alto.

Imprecisioni dovute a errori nel conteggio

Un altro motivo di preoccupazione continua a essere legato agli errori posologici dovuti alla difficoltà di contare correttamente un elevato numero di gocce per dose (fino a 20 gocce) di Levothyroxine Alapis soluzione.

Si osserva altresì che il foglio illustrativo proposto raccomanda di non somministrare le gocce direttamente al paziente, ma di raccogliercle innanzitutto in un cucchiaino. Questa è una modalità di somministrazione poco pratica nei bambini e nei lattanti, che comporta un'ulteriore variabilità dei volumi posologici dovuta all'uso di un secondo dispositivo di somministrazione.

In Levothyroxine Alapis, la cui formulazione consiste in una soluzione ad alta concentrazione di un principio attivo molto potente, il sovradosaggio cronico è associato a eventi avversi, soprattutto a livello cardiovascolare, mentre il sottodosaggio cronico compromette il normale sviluppo cerebrale del bambino.

In conclusione, poiché Levothyroxine Alapis è una soluzione a elevata concentrazione contenente 100 mcg/ml, il dispositivo contagocce è considerato inadeguato a causa delle imprecisioni dovute a una scorretta inclinazione del contagocce e a errori nel conteggio delle gocce, soprattutto nel caso di dosi pediatriche iniziali inferiori a 25 mcg.

L'assenza di prove valide effettuate con utilizzatori rappresentativi della popolazione generale non dà la certezza che il dispositivo contagocce sia gestibile e accurato nella pratica.

Sicurezza degli eccipienti (etanolo / glicole propilenico) nella popolazione pediatrica

Gli eccipienti usati in Levothyroxine Alapis sono etanolo, glicole propilenico, glicerolo e acqua, e soddisfano i requisiti delle monografie della Ph. Eur. Etanolo e glicole propilenico sono metabolizzati inizialmente dall'alcol deidrogenasi. L'alcol deidrogenasi tende a metabolizzare di preferenza l'etanolo prima degli altri alcoli, tra cui il glicole propilenico. Poiché il glicole propilenico e l'etanolo condividono la medesima via metabolica, la combinazione di questi due alcoli è fonte di preoccupazione.

Dal momento che non sono state fornite risposte all'elenco di domande del CHMP, le informazioni disponibili non sono state ritenute sufficienti per affrontare i problemi di sicurezza in caso di utilizzo cronico di etanolo e glicole propilenico, in particolare nella popolazione pediatrica.

Etanolo

Levothyroxine Alapis contiene 200mg/ml di etanolo per dose. Secondo il documento "Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use" (linee guida sugli eccipienti nell'etichettatura e nel foglio illustrativo dei medicinali per uso umano), se il contenuto di etanolo è pari a 100 mg – 3g per dose, il foglio illustrativo deve contenere le seguenti informazioni:

Questo medicinale contiene < > vol % etanolo (alcol), ossia fino a < > mg per dose, che corrisponde a < > ml di birra, < > ml di vino per dose.

Dannoso per soggetti affetti da alcolismo.

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

La somministrazione del medicinale deve essere valutata attentamente nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi a rischio elevato, tra cui i pazienti con malattie epatiche o epilessia.

I neonati e i bambini non sono in grado di metabolizzare l'etanolo in maniera altrettanto efficace degli adulti; di conseguenza, potrebbero essere esposti a un più elevato rischio di tossicità acuta e cronica correlata all'alcol. Poiché le informazioni sulle concentrazioni sicure di etanolo nelle formulazioni pediatriche destinate a un uso cronico sono limitate, la somministrazione cronica di Levothyroxine Alapis nei neonati/bambini genera timori, in quanto l'etanolo procura ulteriori danni allo sviluppo cerebrale, già compromesso dall'ipotiroidismo congenito.

Vi sono inoltre preoccupazioni per i pazienti con insufficienza epatica, epilessia e per gli adulti vulnerabili tra cui le persone affette da alcolismo.

Poiché l'etanolo è utilizzato per solubilizzare levotiroxina, il suo impiego non è considerato essenziale in questa formulazione, data la solubilità relativamente scarsa di levotiroxina nell'etanolo rispetto al glicole propilenico.

Glicole propilenico

Benché il glicole propilenico sia ampiamente usato come eccipiente nei medicinali orali e iniettabili, i dati che si trovano nella letteratura per quanto riguarda la sicurezza del suo impiego nei bambini in caso di somministrazione cronica sono scarsi. Lo studio di MacDonald et al.² appare pertinente, poiché in uno dei bracci sono state esaminate dosi giornaliere di glicole propilenico simili a quelle che potrebbero essere somministrate con Levothyroxine Alapis. Due gruppi di lattanti sono stati trattati con due dosi di glicole propilenico, 0,3 g/die e 3 g/die, in una soluzione multivitaminica da somministrare per via endovenosa, nell'arco di due periodi consecutivi di 19 mesi ciascuno, nell'ambito di uno studio retrospettivo. Malgrado le carenze di questo studio, i dati mostrano una tendenza dose-dipendente a una maggiore incidenza di convulsioni in associazione a dosi più elevate di glicole propilenico. È stata notata una differenza significativa nell'incidenza di convulsioni cliniche ($P = .021$). La dose più elevata di glicole propilenico era associata a un aumento delle convulsioni: il 33% dei lattanti ha avuto convulsioni, rispetto al 14% soltanto dei lattanti a cui era stata somministrata la dose più bassa di glicole propilenico.

Combinazione di etanolo e glicole propilenico

Come precisato prima, sia l'etanolo sia il glicole propilenico sono metabolizzati inizialmente dall'alcol deidrogenasi. L'alcol deidrogenasi tende a metabolizzare di preferenza l'etanolo prima di metabolizzare altri alcoli, tra cui glicole propilenico. La somministrazione contemporanea di etanolo e glicole propilenico può pertanto comportare livelli più alti e potenzialmente tossici di glicole propilenico.

L'uso cronico della combinazione di etanolo e glicole propilenico nei neonati e nei bambini è quindi associato a notevoli preoccupazioni in termini di sicurezza.

Alla luce di quanto precede, il CHMP ritiene che i timori per la sicurezza relativi a Levothyroxine Alapis emersi nell'ambito della procedura decentrata e della procedura di deferimento del CMDh non siano stati affrontati in maniera adeguata.

² (Pediatrics Vol. 79 n. 4, aprile 1987)(2)

Motivi del rifiuto

Considerando che

- Il comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento trasmessa dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili per valutare il potenziale grave rischio per la salute pubblica, in particolare per quanto concerne la sicurezza di Levothyroxine Alapis 100 microgrammi/ml soluzione orale in gocce.
- Il comitato riteneva che esistesse un rischio inaccettabile di errore medico, dovuto all'uso del contagocce a inserto, laddove una non corretta inclinazione di quest'ultimo comporterebbe un volume delle gocce inaccurato e variabile. Anche l'imprecisione dovuta a errori nel conteggio dell'elevato numero di gocce somministrate contribuisce al rischio di errore medico. In Levothyroxine Alapis, che è una soluzione ad alta concentrazione di un medicinale molto potente, il sovradosaggio cronico è associato a eventi avversi, soprattutto sotto forma di eventi cardiovascolari, mentre il sottodosaggio cronico compromette il normale sviluppo cerebrale del bambino. Pertanto, il rischio di errore medico è stato considerato un potenziale grave rischio per la salute pubblica.
- Il comitato riteneva che la somministrazione cronica concomitante delle quantità proposte degli eccipienti etanolo e glicole propilenico nei bambini rimanesse preoccupante in termini di sicurezza. A ciò si aggiungano i timori per i soggetti vulnerabili, tra cui le persone affette da alcolismo, oltre che per i pazienti con insufficienza epatica ed epilessia.
- Il comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici di Levothyroxine Alapis non è favorevole.

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato di rifiutare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate per Levothyroxine Alapis e denominazioni associate (vedere l'allegato I).