

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros teisės

Mokslinės išvados

Levothyroxine Alapis ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pasiūlytos šios Levothyroxine Alapis indikacijos: hipotiroidizmo (įgimto arba įgyto hipotiroidizmo, įskaitant difuzinį netoksinį gūžį), hipotireozinių formų Hašimoto tiroidito ir skydliaukės karcinomos gydymas. Pasiūlytos šios pacientų populiacijos: suaugusieji, vyresni kaip 12 metų vaikai (difuzinio netoksinio gūžio gydymas), taip pat naujagimiai ir kūdikiai (sergantys įgimtu hipotiroidizmu).

Veiklioji medžiaga levotiroksinas yra žinoma, Europos farmakopėjoje aprašyta veiklioji medžiaga. Levothyroxine Alapis yra į burną lašinamas tirpalas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos levotiroksino natrio (100 µg/ml). Pagalbinės medžiagos – glicerolis, propilenglikolis, etanolis ir išgrynintas vanduo – atitinka Europos farmakopėjos monografijose nustatytus kokybės standartus.

Paraiška gauti vaistinio preparato Levothyroxine rinkodaros teisę pagal decentralizuotą procedūrą yra vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio a dalimi pateikta paraiška gauti rinkodaros teisę remiantis tuo, kad vaistinis preparatas seniai naudojamas medicinoje. Tai yra bibliografinė informacija pagrįsta paraiška, kurioje pateikiamos nuorodos į literatūrą, susijusią su kelių rūšių levotiroksino tabletėmis ir tirpalais; taigi, paraiškoje nenurodyta, kad yra tik vienas unikalus levotiroksino preparatas.

Kadangi nepavyko sutarti dėl klausimų, susijusių su gydymo klaidomis, kurias lemia geriamųjų lašų vartojimo metodas, ir su pagalbinių medžiagų etanolio ir propilenglikolio saugumu vaikams, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)), vadovaudamasi Direktyvos 2001/83 29 straipsnio 4 dalimi, perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Atsižvelgiant į tai, kad 29 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros metu pareiškėjas nepateikė atsakymų į CHMP parengto klausimų sąrašo klausimus, vertinimas atliktas remiantis tais duomenimis, kurie buvo pateikti decentralizuotos ir kreipimosi į CMD(h) procedūrų metu.

Gydymo klaidos, kurias gali lemti lašintuvo (lašinamojo įdėklo) naudojimas

Iš pradžių pareiškėjas pasiūlė du skirtingus lašinamuosius įdėklus, per kuriuos būtų išlašinama iki 40 skirtingo dydžio lašų. Tačiau dėl dozavimo klaidų pavojaus šiam pasiūlymui nepritarta.

Tuomet pareiškėjas pasiūlė naudoti:

- **lašinamąjį įdėklą** – kai reikia nuo 12,5 iki 50 µg vaisto dozės (5–20 lašų) ir
- **3 mL peroralinį švirkštą** – kai reikia nuo 50 iki 200 µg dozės (0,5–2 mL).

Pagal pasiūlytą preparato charakteristikų santrauką lašinamasis įdėklas daugiausia bus naudojamas gydant vaikus, taip pat gydant suaugusiuosius ir vyresnius kaip 12 metų vaikus, vartojant pirmas vaisto dozes.

CHMP aptarė gydymo klaidas, kurias gali lemti lašinamojo įdėklo naudojimas:

Netikslumai, kuriuos gali lemti netinkamas lašintuvo pakreipimas

Levothyroxine Alapis yra mažo klampumo tirpalas, todėl laša greitai. Dėl šios priežasties, pakreipus lašintuvą ne visiškai vertikaliai, pvz., siekiant sulėtinti lašėjimą, iš buteliuko išteka netikslaus dydžio

lašai. Paskelbtoje literatūroje¹ atkreipiamas dėmesys į tai, kad, jei buteliukas laikomas ne vertikaliai, mažo klampumo tirpalų – tokių kaip šis – lašėjimo greitis ir lašų tūris gali labai skirtis. Ne visiškai vertikaliai buteliukas laikomas dažniausiai tuomet, kai pacientas ar slaugytojas stengiasi suvaldyti ir (arba) sulėtinti lašėjimą, kad galėtų suskaičiuoti palyginti didelį lašų skaičių.

Netikslumai, kuriuos gali lemti apsirikimas skaičiuojant

Dozavimo klaidos, kurias gali lemti tai, kad sunku tiksliai suskaičiuoti didelį vienos Levothyroxine Alapis tirpalo dozės lašų skaičių (iki 20 lašų), taip pat tebekelia rūpestį.

Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad pasiūlytame pakuotės lapelyje rekomenduojama vaistą lašinti ne tiesiai į burną, o pirma sulašinti į šaukštą. Tai yra nepraktiškas vaisto dozavimo būdas gydant kūdikius ir mažus vaikus, nes taip – dėl naudojamo antro dozavimo įrankio – vaisto dozės dydžiai gali dar labiau skirtis.

Levothyroxine Alapis, kuris gaminamas kaip labai koncentruotas labai stiprios veikliosios medžiagos tirpalas, siejamas su ilgalaikio perdozavimo sukeliama nepageidaujama reiškiniu, visų pirma širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais. Ilgalaikis mažesnės, nei reikia vaisto dozės vartojimas turi pasekmių normaliam vaiko galvos smegenų vystymuisi.

Taigi, atsižvelgiant į tai, kad Levothyroxine Alapis yra labai koncentruotas 100 µg/ml tirpalas, dėl netikslumų, kuriuos gali lemti netinkamas lašintuvo pakreipimas ir apsirikimas skaičiuojant lašus, lašinimo įtaisas laikomas netinkamu, ypač gydant vaikus, kai pirmosios vaisto dozės yra mažesnės nei 25 µg.

Neatlikus išsamaus vartotojų testavimo su plačiosios visuomenės atstovais, negalima užtikrinti, kad praktiškai šiuo lašinimo įtaisu pavyktų tinkamai ir tiksliai dozuoti vaistą.

Pagalbinių medžiagų (etanolio ir propilenglikolio) saugumas vaikams

Levothyroxine Alapis sudėtyje yra pagalbinių medžiagų etanolio, propilenglikolio, glicerolio ir vandens, kurie atitinka Europos farmakopėjos monografijose nustatytus kokybės standartus. Iš pradžių ir etanolį, ir propilenglikolį metabolizuoja alkoholio dehidrogenazė. Alkoholio dehidrogenazė, prieš metabolizuodama kitus alkoholius, įskaitant propilenglikolį, preferenciškai metabolizuoja etanolį. Kadangi propilenglikolio ir etanolio metabolizmo trajektorija tokia pati, šių medžiagų derinys kelia abejonių.

Atsižvelgiant į tai, kad pareiškėjas nepateikė atsakymų į CHMP parengto klausimų sąrašo klausimus, nuspręsta, kad turimos informacijos nepakanka, kad būtų galima išspręsti rūpestį keliančius klausimus, susijusius su ilgalaikio etanolio ir propilenglikolio vartojimo saugumu, ypač vaikams.

Etanolis

Vienoje Levothyroxine Alapis dozėje yra 200 mg etanolio/dozėje. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų etiketėje ir pakuotės lapelyje pateikiamos informacijos apie pagalbines medžiagas gairėse (angl. *Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use*) teigiama, kad, jeigu vienoje vaistinio preparato dozėje yra nuo 100 mg iki 3 g etanolio, pakuotės lapelyje turėtų būti nurodyta tokia informacija:

„Šiame vaistiniame preparate yra < > % etanolio (alkoholio), t. y. iki < > mg dozėje, o tai atitinka < > ml alaus arba < > ml vyno vienoje dozėje.

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.

Žalingas sergantiems alkoholizmu.

Į tai reikėtų atsižvelgti skiriant vaistą nėščioms arba žindančioms moterims, taip pat vaikams ir prie didelės rizikos grupių priskiriamiems žmonėms, pvz., kepenų liga ar epilepsija sergantiems pacientams."

Naujagimių ir vaikų organizmas neskaido etanolio taip veiksmingai, kaip suaugusiųjų; todėl jiems gali kilti didesnis su alkoholiu susijusio ūmaus ir lėtinio toksinio poveikio pavojus. Kadangi informacijos apie saugią etanolio koncentraciją ilgalaikiam vaikų gydymui skirtuose preparatuose yra labai nedaug, ilgalaikis naujagimių ir vaikų gydymas Levothyroxine Alapis kelia rūpestį, nes etanolis – tai dar vienas veiksnys, darantis papildomą neigiamą poveikį įgimto hipotiroidizmo paveiktam galvos smegenų vystymuisi.

Taip pat nerimaujama dėl poveikio pacientams, kuriems diagnozuota kepenų veiklos sutrikimų ar epilepsija, bei prie pažeidžiamų visuomenės grupių priskiriamiems suaugusiesiems, pvz., sergantiems alkoholizmu.

Kadangi etanolis naudojamas siekiant padaryti levotiroksiną tirpesnį, laikomasi nuomonės, kad jo naudojimas šiame preparate neturi itin didelės reikšmės, nes levotiroksino tirpumas etanolyje, lyginant su jo tirpumu propilenglikolyje, yra palyginti mažas.

Propilenglikolis

Nors propilenglikolis plačiai naudojamas kaip pagalbinė medžiaga geriamuosiuose ir švirkščiamuosiuose vaistuose, literatūroje yra labai nedaug duomenų apie jo saugumą vaikams. Šiuo atveju aktualus *MacDonald et al*² atliktas tyrimas, kurio metu vienoje iš tyrimo atšakų buvo tiriamos propilenglikolio paros dozės, panašios į tas, kurias pacientai gautų vartodami Levothyroxine Alapis. Pagal retrospektyvinio tyrimo modelį į dvi grupes suskirstyti kūdikiai du 19 mėnesių laikotarpius iš eilės buvo gydomi intraveniniu kelių vitaminų tirpalu su dviem skirtingomis – 0,3 g ir 3 g per parą – propilenglikolio dozėmis. Nepaisant trūkumų, šio tyrimo duomenys leidžia manyti, kad nustatytas propilenglikolio poveikis tiesiogiai priklausė nuo dozės, t. y. kuo didesnė propilenglikolio dozė, tuo daugiau priepuolių atvejų. Klinikinių priepuolių atvejų skaičius šiose dviejose grupėse gerokai skyrėsi (($P = ,021$). Daugiau priepuolių nustatyta vartojant didesnę propilenglikolio dozę – jie pasireiškė 33 proc. kūdikių, o kūdikių, kurie gavo mažesnę propilenglikolio dozę, grupėje priepuoliai pasireiškė tik 14 proc. pacientų.

Etanolio ir propilenglikolio derinys

Kaip minėta, iš pradžių ir etanolį, ir propilenglikolį metabolizuoja alkoholio dehidrogenazė. Alkoholio dehidrogenazė, prieš metabolizuodama kitus alkoholius, įskaitant propilenglikolį, preferenciškai metabolizuoja etanolį. Todėl kartu vartojant etanolį ir propilenglikolį, gali padidėti ir susidaryti toksiška propilenglikolio koncentracija.

Todėl ilgalaikio etanolio ir propilenglikolio derinio vartojimo saugumas naujagimiams ir vaikams kelia itin didelį rūpestį.

Remdamasis pirmiau pateikta informacija, CHMP laikosi nuomonės, kad decentralizuotos ir kreipimosi į CMD(h) procedūrų metu iškilusių rūpestį keliančių klausimų dėl Levothyroxine Alapis saugumo nepavyko visiškai išspręsti.

² (*Pediatrics* Vol. 79 No. 4 Balandis 1987)(2).

Pagrindas nesuteikti rinkodaros teisės

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie kreipimosi procedūrą, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, pradėjo Jungtinė Karalystė;
- komitetas peržiūrėjo visus turėtus duomenis, kad galėtų įvertinti galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai, visų pirma susijusį su Levothyroxine Alapis 100 µg/ml į burną lašinamo tirpalo saugumu;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad lašinamasis įdėklas kelia nepriimtina gydymo klaidų pavojų, nes netinkamai pakreipus lašintuvą, iš buteliuko išlaša netikslus ir kaskart kitoks tirpalo kiekis. Dėl netikslumų, kurių gali atsirasti dėl apsirikimo skaičiuojant didelį lašų skaičių, gydymo klaidų pavojus taip pat gali padidėti. Levothyroxine Alapis yra labai koncentruotas labai stipraus vaistinio preparato tirpalas, siejamas su ilgalaikio perdozavimo sukeliama nepageidaujamais reiškiniais, visų pirma širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais. Ilgalaikis mažesnės, nei reikia vaisto dozės vartojimas turi pasekmių normaliam vaiko galvos smegenų vystymuisi. Todėl toks gydymo klaidų pavojus priskirtas prie galimų rimtų pavojų visuomenės sveikatai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad ilgą laiką pasiūlytais kiekiais kartu vartojamų pagalbinių medžiagų etanolio ir propilenglikolio saugumas vaikams tebekelia rūpestį. Be to, itin nerimaujama dėl poveikio prie pažeidžiamų visuomenės grupių priskiriamiems suaugusiems, pvz., sergantiems alkoholizmu, taip pat pacientams, kuriems diagnozuota kepenų veiklos sutrikimų ar epilepsija;
- komitetas priėjo prie išvados, kad dėl minėtų priežasčių Levothyroxine Alapis naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

todėl CHMP rekomendavo nesuteikti atitinkamų Levothyroxine Alapis ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) preparatų rinkodaros teisės ir sustabdyti jau suteiktą rinkodaros teisių galiojimą.