

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Levothyroxine Alapis un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ierosinātās *Levothyroxine Alapis* indikācijas ir šādas: hipotireozes (iedzimtas vai iegūtas, arī difūza netoksiska kākšļa), Hašimoto tiroidīta hipotireozes formu un vairogdziedzera karcinomas ārstēšana. Ierosinātās pacientu populācijas ir šādas: pieaugušie, bērni no 12 gadu vecuma (difūza netoksiska kākšļa ārstēšanai) un jaundzimušie un zīdaiņi (ar iedzimtu hipotireozi).

Aktīvā viela levotiroksīns ir labi zināma Eiropas Farmakopejā aprakstīta aktīvā viela. *Levothyroxine Alapis* ir šķīdums iekšķīgai lietošanai pilienu veidā, kas kā aktīvo vielu satur levotiroksīna nātrija sāli (100 mkg/ml). Palīgvielas ir glicerīns, propilēnglikols, etanols un attīrīts ūdens, kas atbilst attiecīgām *Ph. Eur.* monogrāfijām.

Decentralizētās reģistrācijas apliecības pieteikums zālēm *Levothyroxine* ir veidots kā plaši lietotu zāļu pieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta a) punktu. Tas ir bibliogrāfisks pieteikums, kurā izmantota atsauce uz literatūru par vairākām levotiroksīna tablešu zāļu formām un šķīdumiem, līdz ar to nav sniegta atsauce uz vienu konkrētu zāļu formu.

Tā kā nebija iespējams vienoties par jautājumiem saistībā ar kļūdām zāļu lietošanā iekšķīgi lietojamo pilienu lietošanas veida dēļ un par palīgvielu etanola un propilēnglikola drošumu pediatriiskā populācijā, saskaņā ar Direktīvas 2001/83 29. panta 4. punktu *CMDh* nosūtīja lietu *CHMP*.

Tā kā saskaņā ar 29. panta 4. punktu veiktās pārvērtēšanas procedūras laikā pieteikuma iesniedzējs nespēja sniegt atbildes uz *CHMP* jautājumiem, tika izvērtēti decentralizētās un *CMDh* veiktās pārvērtēšanas procedūras laikā iesniegtie dati.

Ar lietošanas ierīci (ievietojamo pipeti) saistītās kļūdas zāļu lietošanā

Sākotnēji pieteikuma iesniedzējs ierosināja apstiprināt divas dažādas ievietojamās pipetes, ar kurām varētu iegūt līdz pat 40 dažāda lieluma pilienus. Taču tās netika apstiprinātas iespējamo dozēšanas kļūdu dēļ.

Pēc tam pieteikuma iesniedzējs ierosināja izmantot:

- **ievietojamo pipeti** 12,5–50 µg lielām devām (5–20 pilieni) un
- 3 ml **perorālās** dozēšanas **šķirvi** 50–200 µg lielām devām (0,5–2 ml).

Saskaņā ar ierosināto zāļu aprakstu (ZA) ievietojamo pipeti izmantos galvenokārt zāļu lietošanai bērniem, kā arī sākotnējai zāļu lietošanai pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

CHMP apsprieda iespējamās zāļu lietošanas kļūdas, ko varētu izraisīt ievietojamās pipetes izmantošana.

Neprecizitātes nepareiza pipetes novietojuma dēļ

Levothyroxine Alapis ir zemas viskozitātes šķīdums, tādēļ pilieni veidojas ātri. Tādējādi jebkāda novirze no vertikālā stāvokļa, piemēram, mēģinot palēnināt pilienu veidošanās ātrumu, izraisīs neprecīzu tilpuma pilienus veidošanos. Publicētajā literatūrā¹ akcentēts, ka tādiem zemas viskozitātes šķīdumiem kā šis zāles iespējama nozīmīga pilienus veidošanās ātruma un tilpuma mainība gadījumos, kad pudelīte netiek turēta vertikāli. Novirze no vertikālā stāvokļa vairāk iespējama gadījumos, kad

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.

pacients/aprūpētājs mēģina vadīt/palēnināt pilienu veidošanās ātrumu, lai varētu saskaitīt salīdzinoši lielo pilienu skaitu.

Neprecizitātes skaitīšanas kļūdu dēļ

Bažas rada arī dozēšanas kļūdas, kas saistītas ar grūtībām precīzi saskaitīt lielo vienai devai nepieciešamo *Levothyroxine Alapis* šķīduma pilienu skaitu (līdz 20 pilieniem).

Tāpat ņēma vērā, ka ierosinātajā lietošanas instrukcijā (LI) ieteikts pilienus uzreiz neievadīt pacientam mutē, bet vispirms iepilināt karotē. Tādēļ zāļu lietošana bērniem un zīdaiņiem ir nepraktiska un, izmantojot otru ievadišanas ierīci, radīsies papildu devas tilpuma pārmaiņas.

Levothyroxine Alapis, ļoti koncentrēts ļoti spēcīgas aktīvās vielas šķīdums, ir saistīts ar nelabvēlīgām blakusparādībām ilgstošas pārdozēšanas gadījumā, īpaši ar kardiovaskulārām reakcijām. Ja ilgstoši lieto pārāk mazu devu, bērniem var būt traucēta normāla galvas smadzeņu attīstība.

Ņemot vērā, ka *Levothyroxine Alapis* ir ļoti koncentrēts šķīdums, kas satur 100 mg/ml aktīvās vielas, tiek uzskatīts, ka pipete nav piemērota iespējamo neprecizitāšu dēļ, ko rada nepareizs pipetes novietojums un skaitīšanas kļūdas, jo īpaši lietojot bērniem sākotnējo devu, kas ir mazāka par 25 mg.

Nav veiktas pārbaudes ar vispārējo lietotāju testēšanu pārstāvošiem lietotājiem, tādēļ nav pārliecības, ka šī pipete praksē būs labi un precīzi lietojama.

Palīgvielu (etanola/propilēnglikola) drošums pediatriiskā populācijā

Levothyroxine Alapis sastāvā esošās palīgvielas ir etanols, propilēnglikols, glicerīns un ūdens, kas atbilst Ph. Eur. monogrāfijām. Gan etanolu, gan propilēnglikolu sākotnēji metabolizē alkohola dehidrogenāze. Alkohola dehidrogenāze pirms citu spirtu, arī propilēnglikola, metabolizēšanas metabolizē etanolu. Tā kā gan propilēnglikolam, gan etanolam ir kopējs metabolisma ceļš, etanola un propilēnglikola kombinācija rada bažas.

Tā kā nav sniegtas atbildes uz CHMP uzdotajiem jautājumiem, tika uzskatīts, ka pieejamā informācija nav pietiekama, lai novērstu bažas saistībā ar ilgstošu etanola un propilēnglikola lietošanu, jo īpaši pediatriiskā populācijā.

Etanols

Levothyroxine Alapis satur 200 mg/ml etanola vienā devā. Pamatnostādnēs "Vadlīnijas par palīgvielu norādīšanu cilvēkiem paredzēto zāļu marķējumā un lietošanas instrukcijā" norādīts, ka gadījumos, kad etanola saturs pārsniedz 100 mg – 3 g devā, lietošanas instrukcijā jānorāda:

„Šīs zāles satur < > tilp. % etanola (alkohola), t. i., līdz < > mg vienā devā, kas atbilst < > ml alus vai < > ml vīna vienā devā.

Rada nelabvēlīgu ietekmi ar alkoholismu slimojošiem cilvēkiem.

Jāņem vērā sievietēm grūtniecības un zīdīšanas laikā, bērniem un augsta riska grupu pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aknu slimība vai epilepsija."

Jaundzimušie un bērni nespēj metabolizēt etanolu tik efektīvi kā pieaugušie, tādēļ viņiem var būt lielāks gan akūtas, gan hroniskas alkohola izraisītas toksicitātes risks. Tā kā nav pietiekami daudz informācijas par drošu etanola koncentrāciju ilgstošai lietošanai paredzētajās pediatriiskajās zāļu formās, pastāv bažas par ilgstošu *Levothyroxine Alapis* lietošanu jaundzimušajiem/bērniem, jo etanols līdztekus iedzimtai hipotireozei rada papildu nelabvēlīgu ietekmi uz galvas smadzeņu attīstību.

Ir bažas arī par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, epilepsiju un jutīgiem pieaugušajiem, piemēram, alkoholisma pacientiem.

Etanolu izmanto levotiroksīna šķīdināšanai, tādēļ, ņemot vērā salīdzinoši zemo levotiroksīna šķīdību etanolā salīdzinājumā ar šķīdību propilēnglikolā, tiek uzskatīts, ka etanola klātbūtne šajā preparātā nav būtiska.

Propilēnglikols

Lai gan propilēnglikolu plaši izmanto kā iekšķīgi lietojamu un injicējamu zāļu palīgvielu, literatūrā pieejams maz datu par tā drošumu bērniem ilgstošas lietošanas gadījumā. Nozīmīgs šķiet *MacDonald* un līdzstrādnieku² veiktais pētījums, jo vienā no pētījuma grupām pētīja propilēnglikola dienas devas, kas ir līdzīgas tām, kādas tiktu lietotas ar *Levothyroxine Alapis*. Divas zīdaiņu grupas ārstēja ar divām propilēnglikola devām, lietojot 0,3 g dienā un 3 g dienā intravenozi ievadāma multivitamīnu šķīduma sastāvā divos secīgos 19 mēnešus ilgos periodos un datus analizējot retrospektīvi. Neraugoties uz šī pētījuma trūkumiem, dati liecina par no devas atkarīgu noslieci uz lielāku krampju sastopamību, lietojot lielākas propilēnglikola devas. Konstatēja nozīmīgu klīnisku krampju sastopamības atšķirību ($P = 0,021$). Krampji radās biežāk, lietojot lielāku propilēnglikola devu, kad krampjus novēroja 33 % zīdaiņu salīdzinājumā ar tikai 14 % zīdaiņu, kas saņēma mazāku propilēnglikola devu.

Etanola un propilēnglikola kombinācija

Kā minēts iepriekš, gan etanolu, gan propilēnglikolu sākotnēji metabolizē alkohola dehidrogenāze. Alkohola dehidrogenāze pirms citu spirtu, arī propilēnglikola, metabolizēšanas metabolizē etanolu. Tādēļ etanola un propilēnglikola vienlaikus lietošanas gadījumā propilēnglikola līmenis var paaugstināties līdz iespējami toksiskai pakāpei.

Tādēļ pastāv būtiskas bažas par drošumu saistībā ar ilgstošu etanola un propilēnglikola kombinācijas lietošanu jaundzimušajiem/bērniem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka bažas par *Levothyroxine Alapis* drošumu, kas radušās decentralizētās un CMD(h) veiktās pārvērtēšanas procedūras laikā, nav pietiekami novērstas.

Atteikuma pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Apvienotās Karalistes saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārvērtēšanas procedūru;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, lai novērstu bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai, jo īpaši attiecībā uz *Levothyroxine Alapis* 100 mikrogrami/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai pilienu veidā drošumu;
- Komiteja uzskatīja, ka zāļu lietošanā pastāv nepieņemams kļūdas risks saistībā ar izmantoto ievietojamu pipeti, kad nepareizs ievietojamās pipetes novietojums varētu izraisīt neprecīzu un dažāda tilpuma pilienu veidošanos. Kļūdu risku zāļu lietošanā palielina arī neprecizitātes, ko rada lielā lietojamā pilienu skaita nepareiza saskaitīšana. *Levothyroxine Alapis*, ļoti koncentrēts ļoti stipru zāļu šķīdums, ir saistīts ar nevēlamām blakusparādībām ilgstošas pārdozēšanas gadījumā, jo īpaši ar kardiovaskulārām reakcijām. Ja ilgstoši tiek lietota pārāk maza deva, var būt traucēta normāla galvas smadzeņu attīstība bērniem. Tādēļ tika uzskatīts, ka kļūdas risks zāļu lietošanā var radīt nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu;
- Komiteja uzskatīja, ka ilgstoša ierosinātā palīgvielu etanola un propilēnglikola daudzuma lietošana bērniem aizvien rada bažas par drošumu. Pastāv bažas arī par lietošanu jutīgiem pieaugušajiem, piemēram, alkoholisma pacientiem, kā arī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un epilepsiju;

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

- Komiteja secināja, ka tādēļ *Levothyroxine Alapis* ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu;

tādēļ *CHMP* ieteica atteikt izsniegt reģistrācijas apliecību un apturēt izsniegtās *Levothyroxine Alapis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) reģistrācijas apliecības.