

## **Anness II**

***Konkluzjonijet xjentifiċi u r-raġunijiet għar-rifjut***

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### ***Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Levothyroxine Alapis u ismijiet assoċjati (ara Anness I)***

L-indikazzjonijiet proposti għal Levothyroxine Alapis huma: għall-kura tal-ipotirojdiżmu (kongenitali jew miksub, inkluż goiter diffuż mhux tossiku), għall-forom tal-ipotirojdiżmu tat-tirodijte ta' Hashimoto u għall-karċinoma tat-tirojde. Il-popolazzjonijiet ta' pazjenti proposti huma: adulti, tfal 'il fuq minn 12-il sena (fil-kura ta' goiter diffuż mhux tossiku), u trabi tat-twelid u tfal żgħar (b'ipotirojdiżmu kongenitali).

Is-sustanza attiva levothyroxine, hija sustanza attiva stabbilita deskritta fil-Farmakopea Ewropea. Levothyroxine Alapis huwa soluzzjoni ta' qtar orali li fiha levothyroxine sodium bħala s-sustanza attiva (100 mcg/ml). L-eċċipjenti huma glycerol, propylene glycol, ethanol u ilma ppurifikat, li huma konformi mal-monografiji rispettivi tal-Ph.Eur.

L-applikazzjoni decentralizzata għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodott mediċinali Levothyroxine hija applikazzjoni għall-użu stabbilit sew skont l-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/83/KE. Din hija applikazzjoni biblijografika li tirreferi għar-riċensjoni dwar bosta formulazzjonijiet ta' pilloli u ta' soluzzjonijiet ta' levothyroxin u għalhekk ma hemm l-ebda referenza għal formulazzjoni waħda u unika.

Peress li ma setax jintlaħaq qbil dwar il-kwistjonijiet relatati ma' żbalji fl-għoti tal-mediċina minħabba l-metodu tal-għoti tal-qtar orali u s-sigurtà tal-eċċipjenti ethanol u propylene glycol fil-popolazzjoni pedjatrika, is-CMDh irrefera l-kwistjoni lis-CHMP skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83.

Peress li l-Applikant naqas milli jipprovdri tweġibiet għal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP matul il-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 29(4), l-evalwazzjoni saret fuq id-dejta magħmula disponibbli matul il-proċedura ta' decentralizzazzjoni u l-proċedura ta' riferiment tas-CMDh.

#### **Żbalji fl-għoti tal-mediċina kkawżati mill-apparat tal-għoti (qattara tal-flixxun)**

Inizjalment l-Applikant kien ippropona żewġ qattara differenti tal-flixxun li jirriżultaw f'qisien differenti ta' qtar li kellhom jgħoddu sa 40 qatra. Madankollu dan ma ġiex aċċettat minħabba r-riskju ta' żbalji fid-dożaġġ.

Imbagħad l-applikant ippropona li juża:

- **qattara tal-flixxun** għal doži bejn 12.5 µg u 50 µg (5 sa 20 qatra) u
- **siringa orali** ta' 3 mL għal doži bejn 50 µg u 200 µg (0.5 sa 2 mL)

Skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott propost (SmPC), il-qattara tal-flixxun għandha prinċipalment tintuża għall-għoti lil pazjenti pedjatriċi kif ukoll għad-dożaġġ tal-bidu ta' adulti u ta' tfal 'il fuq minn 12-il sena.

L-iżbalji possibbli fl-għoti tal-mediċina kkawżati mill-qattara tal-flixxun ġew diskussi mis-CHMP:

#### *Żbalji minħabba orjentazzjoni ħażina tal-qattara*

Levothyroxine Alapis huwa soluzzjoni b'viskożità baxxa, li tagħti rata mgħaġġla ta' qtar. Għalhekk kwalunkwe devjazzjoni mill-orjentazzjoni vertikali, bħal tentattiv biex titnaqqas ir-rata ta' qtar sejra twassal għal volum impreciz ta' qtar. Riċensjoni ppubblikata<sup>1</sup> tenfasizza l-potenzjal għal varjabbiltà

<sup>1</sup> Evalwazzjoni tal-uniformità mad-doża ta' kampjuni prodotti minn qattara pedjatriċi orali, A.J. Nunn et al; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 521–529

sinifikanti kemm fir-rata tal-qtar kif ukoll fil-volum għal soluzzjonijiet b'viskożità baxxa bħal dan il-prodott, fejn l-orjentazzjoni tal-flixxun ma tkunx vertikali. Devjazzjoni minn pożizzjoni vertikali hija aktar probabbli f'sitwazzjonijiet fejn il-pazjent/il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent tkun qed tipprova timmaniġġja/tnaqqas ir-rata tal-qtar biex tippermetti għadd relattivament għoli ta' qtar li għandu jingħadd.

#### **Żbalji minħabba għadd hażin**

L-iżbalji fid-dożaġġ minħabba d-diffikultà biex b'mod preċiż jingħadd għadd kbir ta' qtar kull doża (sa 20 qatra) tas-soluzzjoni ta' Levothyroxine Alapis jibqgħu ukoll ta' thassib.

Gie nnotat ukoll li l-fuljett ta' tagħrif (PL) propost jirrakkomanda li l-qtar ma jingħatawx direttament lill-pazjent, imma l-ewwel għandhom jitqiegħdu f'mgħarfa. Dan jirrappreżenta mezz mhux prattiku ta' dożaġġ lit-trabi u lit-tfal żgħar, u jirriżulta f'aktar varjabbiltà fil-volumi ta' dożaġġ assoċjata mal-użu ta' tieni apparat għall-għoti.

Levothyroxine Alapis, li huwa fformulat bħala soluzzjoni konċentrata ħafna ta' sustanza attiva qawwija ħafna, huwa assoċjat ma' avvenimenti avversi b'għoti kroniku ta' dożaġġ li huwa aktar milli suppost – b'mod partikolari kardjovaskulari. L-għoti kroniku ta' dożaġġ li huwa inqas milli suppost għandu konsegwenzi għall-iżvilupp normali tal-moħħ tat-tfal.

Bħala konklużjoni minħabba li Levothyroxine Alapis huwa soluzzjoni kkonċentrata ħafna li fiha 100 mcg/ml, il-qattara mhijiex ikkunsidrata adegwata minħabba żbalji li jirriżultaw minn orjentazzjoni ħażina tal-qattara u minn għadd hażin, speċjalment għal doži pedjatriċi tal-bidu ta' inqas minn 25 mcg.

In-nuqqas ta' ittestjar robust min-naħa tal-utent b'membri rappreżentattivi tal-popolazzjoni ġenerali ma jipprovdni l-ebda assigurazzjoni li fil-prattika din il-qattara sejra tkun maniġġevoli u preċiża.

#### **Is-sigurtà tal-eċċipjenti (ethanol / propylene glycol) fil-popolazzjoni pedjatrika**

L-eċċipjenti użati fi Levothyroxine Alapis huma ethanol, propylene glycol, glycerol u ilma u huma konformi mal-monografiji tal-Ph. Eur. Kemm ethanol kif ukoll propylene glycol jiġu inizzjalment metabolizzati minn alcohol dehydrogenase. B'mod preferenzjali alcohol dehydrogenase jimmetabolizza lill-ethanol qabel ma' jimmetabolizza lill-alkoħols oħra, inkluż propylene glycol. Peress li kemm propylene glycol kif ukoll ethanol għandhom rotta metabolika komuni, il-kombinazzjoni ta' ethanol u propylene glycol hija ta' thassib.

Fid-dawl tan-nuqqas ta' għoti ta' twegibiet għal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP, l-informazzjoni disponibbli ma kinitx ikkunsidrata suffiċjenti biex tindirizza t-thassib dwar is-sigurtà tal-użu kroniku ta' ethanol u tal-propylene glycol, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika.

#### **Ethanol**

Levothyroxine Alapis fih 200 mg/ml ta' ethanol kull doża. Il-gwida "Linja Gwida dwar l-eċċipjenti fit-tabella u fil-fuljett ta' tagħrif ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem" tgħid li jekk il-kontenut ta' ethanol jkun ta' 100 mg – 3g kull doża, dan li ġej għandu jiġi ddikjarat fil-PL:

*'Dan il-prodott mediċinali fih < > vol % ta' ethanol (alkoħol), jiġifieri sa < > mg kull doża, ekwivalenti għal < > ml ta' birra, < > ml ta' nbid kull doża.'*

*Jagħmel ħsara lil dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu.*

*Dan għandu jiġi kkunsidrat f'nisa tqal jew li qegħdin ireddegħu, tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew b'epilessija.'*

It-trabi tat-twelid, u t-tfal mhumieks kapaċi jimmetabolizzaw l-ethanol b'mod effiċjenti bħall-adulti; bħala konsegwenza, jistgħu jkun f'riskju ogħla kemm għal tossiċitajiet kroniċi kif ukoll akuti relatati

mal-alkoħol. Peress li l-informazzjoni dwar konċentrazzjonijiet siguri ta' ethanol f'formulazzjonijiet pedjatriċi maħsuba għall-użu kroniku hija limitata, hemm tħassib fir-rigward tal-użu kroniku ta' Levothyroxine Alapis fit-trabi tat-twelid/tfal, peress li ethanol jirrappreżenta insult addizzjonali għall-iżvilupp tal-moħħ li diġà huwa kompromess bl-ipotirojdiżmu konġenitali.

Barra minn hekk, hemm ukoll tħassib fuq pazjenti b'indeboliment epatiku, b'epilessija u fuq pazjenti vulnerabbli bħal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu.

Peress li ethanol jintuża biex iħoll l-levothyroxine, abbażi tas-solubilità relattivament fqira ta' levothyroxine f'ethanol meta mqabbla ma' propylene glycol, l-użu tiegħu mhuwiex ikkunsidrat essenzjali f'din il-formulazzjoni.

#### Propylene glycol

Għalkemm propylene glycol jintuża b'mod estensiv bħala eċċipjent f'medicini orali u injettabbli, dejta mir-riċensjoni dwar is-sigurtà tiegħu fit-tfal meta jingħata b'mod kroniku hija skarsa. L-istudju minn MacDonald et al<sup>2</sup>, jidher rilevanti peress li f'waħda mill-fergħat tal-istudju ġew studjati dożi ta' kuljum ta' propylene glycol simili għal dak li jista' jiġi mistenni minn Levothyroxine Alapis. Żewġ gruppi ta' trabi ngħataw kura b'żewġ dożi ta' propylene glycol; 0.3 g/kuljum u 3 g/kuljum f'soluzzjoni ta' multivitamini mgħotija ġol vina, matul żewġ perjodi konsekuttivi ta' 19-il xahar f'disinn retrospettiv. Minkejja n-nuqqasijiet ta' dan l-istudju, id-dejta tissuggerixxi tendenza dipendenti fuq id-doża lejn inċidenza oġġla ta' aċċessjonijiet b'doża oġġla ta' propylene glycol. Kien hemm differenza sinifikanti fl-okkorrenza ta' aċċessjonijiet kliniċi ( $P = .021$ ). Aktar aċċessjonijiet seħħew bl-oġġla doża ta' propylene glycol, fejn 33% tat-tfal żgħar kellhom aċċessjonijiet, kontra 14% biss tat-tfal żgħar li rċewew id-doża l-baxxa ta' propylene glycol.

#### Kombinazzjoni ta' ethanol u propylene glycol

Kif issemma' qabel, kemm ethanol kif ukoll propylene glycol jiġu inizjalment metabolizzati minn alcohol dehydrogenase. B'mod preferenzjali alcohol dehydrogenase jimmetabolizza lill-ethanol qabel ma jimmetabolizza lil alkoħols oħra, inkluż propylene glycol. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' ethanol u propylene glycol jista' jwassal għal żieda fil-livelli u livelli potenzjalment tossiċi ta' dan tal-aħħar.

Għalhekk hemm tħassib maġġuri dwar is-sigurtà minħabba l-użu kroniku tal-kombinazzjoni ta' ethanol u propylene glycol fuq trabi tat-twelid/tfal.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP iqis li t-tħassib dwar is-sigurtà relatat ma' Levothyroxine Alapis li tqajjem matul il-proċedura decentralizzata u l-proċedura ta' riferiment tas-CMDh ma' ġewx indirizzati b'mod suffiċjenti.

### **Raġunijiet għar-rifjut**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdija mir-Renju Unit skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli biex jindirizza r-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika, b'mod partikolari fir-rigward tas-sigurtà ta' Levothyroxine Alapis 100 mikrogramma/ml soluzzjoni ta' qtar orali.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li kien hemm riskju inaċċettabbli ta' żbalji fl-għoti tal-medicina minħabba l-qattara tal-flixxun, fejn l-orjentazzjoni hażina tal-qattara tal-flixxun tirriżulta f'volum impreciz u

<sup>2</sup> (Pediatrics Vol. 79 Nru. 4 April 1987)(2)

varjabbli tal-qtar. Ineżattezza minhabba l-għadd żgħir tal-għadd kbir ta' qtar mogħtija tikkontribwixxi wkoll għar-riskju ta' żball fl-għoti tal-medicina. Levothyroxine Alapis, li huwa fformulat bħala soluzzjoni konċentrata ħafna ta' sustanza attiva qawwija ħafna, huwa assoċjat ma' avvenimenti avversi bl-għoti kroniku ta' dożaġġ li huwa aktar milli suppost – b'mod partikolari kardjovaskulari. L-għoti kroniku ta' dożaġġ li huwa inqas milli suppost għandu konsegwenzi għall-iżvilupp normali tal-moħħ tat-tfal. Għalhekk, ir-riskju ta' żbalji fl-għoti tal-medicina kien ikkunsidrat bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

- Il-Kumitat kien tal-fehma li l-ko-amministrazzjoni kronika tal-kwantitajiet proposti tal-eċċipjenti ethanol u propylene glycol fit-tfal tibqa' ta' tħassib għas-sigurtà. Barra minn hekk, hemm tħassib fuq adulti vulnerabbli bħal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu, kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment epatiku u b'epilessija.
- Il-Kumitat ikkonkluda li għalhekk, il-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' Levothyroxine Alapis mhuwiex ikkunsidrat bħala favorevoli.

U għalhekk is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mogħtija kif rilevanti għal Levothyroxine Alapis u ismijiet assoċjati (ara Anness I)