

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Levothyroxine Alapis en verwante namen (zie bijlage I)

De voorgestelde indicaties voor Levothyroxine Alapis zijn voor: de behandeling van hypothyreoïdie (congenitaal of opgelopen, met inbegrip van niet-toxische struma), hypothyreotische vormen van hashimotothyreoïditis en thyroïdcarcinoom. De voorgestelde patiëntengroepen zijn: volwassenen, kinderen ouder dan 12 jaar (bij de behandeling van diffuse niet-toxische struma), en pasgeborenen en zuigelingen (met congenitale hypothyreoïdie).

De werkzame stof, levothyroxine, is een bekende werkzame stof die wordt beschreven in de Europese Farmacopee. Levothyroxine Alapis is een orale druppeloplossing die de werkzame stof levothyroxinenatrium (100 mcg/ml) bevat. De hulpstoffen zijn glycerol, propyleenglycol, ethanol en gezuiverd water, die voldoen aan de respectieve monografieën van de Europese Farmacopee.

De gedecentraliseerde aanvraag voor een handelsvergunning voor het geneesmiddel Levothyroxine is ingediend op basis van "well-established use" (algemeen gebruik in de medische praktijk) krachtens artikel 10, onder a, van Richtlijn 2001/83/EG. Dit is een bibliografische aanvraag waarin wordt verwezen naar literatuur met betrekking tot verschillende tabletformuleringen en -oplossingen van levothyroxine; er wordt derhalve niet verwezen naar één enkele unieke formulering.

Aangezien geen consensus kon worden bereikt over de kwesties met betrekking tot medische fouten als gevolg van de wijze van toediening van de orale druppels en de veiligheid van de hulpstoffen ethanol en propyleenglycol bij pediatrische patiënten, verwees de CMD(h) de kwestie naar het CHMP via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83.

Aangezien de aanvrager niet in staat was om de vragenlijst van het CHMP te beantwoorden tijdens de verwijzingsprocedure van artikel 29, lid 4, werd de beoordeling uitgevoerd op basis van de gegevens die tijdens de gedecentraliseerde procedure en de verwijzingsprocedure van de CMD(h) beschikbaar werden gesteld.

Medische fouten als gevolg van het gebruik van het toedieningsmiddel (druppelaar)

Aanvankelijk stelde de aanvrager twee verschillende druppelaars voor met verschillende druppelgroottes waarmee tot 40 druppels kunnen worden geteld. Dit werd echter niet aanvaard vanwege het risico op doseringsfouten.

De aanvrager stelde vervolgens voor om de volgende toedieningsmiddelen te gebruiken:

- een **druppelaar** voor doses tussen 12,5 µg en 50 µg (5 tot 20 druppels) en
- een 3 ml **orale spuit** voor doses tussen 50 µg en 200 µg (0,5 tot 2 ml)

Volgens de voorstelde samenvatting van de productkenmerken (SPC) zal de druppelaar voornamelijk worden gebruikt voor toediening bij pediatrische patiënten en voor de eerste toediening bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

De mogelijke medische fouten als gevolg van het gebruik van de druppelaar werden door het CHMP besproken:

Onnauwkeurigheden als gevolg van een onjuiste druppelrichting

Levothyroxine Alapis is een oplossing met een lage viscositeit, met als gevolg een hoge druppelsnelheid. Iedere afwijking van de verticale richting, zoals een poging om de druppelsnelheid te

vertragen, heeft dan ook een onnauwkeurig druppelvolumen tot gevolg. In de gepubliceerde literatuur¹ wordt nadrukkelijk gewezen op het risico op significante variabiliteit in druppelsnelheid en -volume voor oplossingen met een lage viscositeit zoals dit product, bij een niet-verticale druppelrichting. De kans op afwijkingen van de verticale richting is groter in situaties waarbij de patiënt/verzorger probeert de druppelsnelheid te regelen/vertragen om een betrekkelijk groot aantal druppels te kunnen tellen.

Onnauwkeurigheden als gevolg van telfouten

Er blijft ook een risico op doseringsfouten bestaan doordat het lastig is een groot aantal druppels per dosis (tot 20 druppels) Levothyroxine Alapis nauwkeurig te tellen.

Er wordt tevens opgemerkt dat in de voorgestelde bijsluiter wordt geadviseerd de druppels niet rechtstreeks aan de patiënt toe te dienen, maar hierbij een lepel te gebruiken. Dit is bij pasgeborenen en zuigelingen een onhandige toedieningswijze en ook leidt het gebruik van een tweede toedieningsmiddel tot meer variabiliteit in doseringsvolumes.

Levothyroxine Alapis, dat geformuleerd wordt als een hoog geconcentreerde oplossing van een zeer krachtige werkzame stof, wordt bij chronische overdosering in verband gebracht met bijwerkingen, in het bijzonder cardiovasculaire bijwerkingen. Chronische onderdosering heeft gevolgen voor de normale hersenontwikkeling van kinderen.

Samenvattend kan op grond van het feit dat Levothyroxine Alapis een hoog geconcentreerde oplossing is van 100 mcg/ml, worden gesteld dat de druppelaar ongeschikt is wegens onnauwkeurigheden als gevolg van een onjuiste druppelrichting en telfouten, met name voor de eerste toediening van doses lager dan 25 mcg bij pediatrische patiënten.

Het ontbreken van robuuste gebruikerstests bij representatieve leden van het publiek biedt geen garantie dat deze druppelaar in de praktijk goed bruikbaar en nauwkeurig is.

Veiligheid van hulpstoffen (ethanol/propyleenglycol) bij pediatrische patiënten

De in Levothyroxine Alapis gebruikte hulpstoffen zijn ethanol, propyleenglycol, glycerol en water; deze voldoen aan de respectieve monografieën van de Europese Farmacopee. Ethanol en propyleenglycol worden vooral gemetaboliseerd door alcoholdehydrogenase. Alcoholdehydrogenase metaboliseert eerst ethanol en pas daarna andere soorten alcohol, met inbegrip van propyleenglycol. Aangezien propyleenglycol en ethanol dezelfde metabole route hebben, vormt de combinatie van ethanol en propyleenglycol een risico.

Aangezien de aanvrager niet in staat was om de vragenlijst van het CHMP te beantwoorden, werd de beschikbare informatie met het oog op de veiligheidsproblemen van het chronisch gebruik van ethanol en propyleenglycol, niet toereikend geacht.

Ethanol

Levothyroxine Alapis bevat 200mg/ml ethanol per dosis. In het richtsnoer inzake hulpstoffen op het etiket en in de bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik staat dat als de inhoud van ethanol 100 mg – 3g per dosis is, de volgende informatie in de bijsluiter moet worden opgenomen:

'Dit geneesmiddel bevat < > vol % ethanol (alcohol), d.w.z. max. < > mg per dosis, hetgeen overeenkomt met < > ml bier, < > ml wijn per dosis.'

Schadelijk bij alcoholisme.

¹ An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers, A.J. Nunn e.a.; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 521–529

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.'

Bij pasgeborenen en kinderen wordt ethanol niet even efficiënt gemetaboliseerd als bij volwassenen, waardoor ze een hoger risico lopen op acute en chronische alcohol-gerelateerde toxiciteit. Aangezien er beperkte informatie beschikbaar is over veilige concentraties ethanol in pediatrie formuleringen bedoeld voor chronisch gebruik, bestaat er bezorgdheid over het gebruik van Levothyroxine Alapis bij pasgeborenen/kinderen, aangezien ethanol een bijkomend gevaar vormt voor de hersenontwikkeling die toch al bedreigd wordt door congenitale hypothyreoïdie.

Bovendien heerst er bezorgdheid in verband met patiënten met een hepatische aandoening, epilepsie en kwetsbare volwassenen die bijvoorbeeld lijden aan alcoholisme.

Aangezien ethanol wordt gebruikt om levothyroxine oplosbaar te maken, wordt het gebruik ervan in deze formulering niet noodzakelijk geacht, gezien de betrekkelijk slechte oplosbaarheid van levothyroxine in ethanol ten opzichte van die van propyleenglycol.

Propyleenglycol

Hoewel propyleenglycol op grote schaal wordt gebruikt als hulpstof in orale en injecteerbare geneesmiddelen, is er in de literatuur weinig informatie te vinden over de veiligheid van de chronische toediening ervan bij kinderen. Het onderzoek door MacDonald e.a.² lijkt relevant aangezien in een van de onderzoeksarmen dagelijkse doses propyleenglycol werden onderzocht die vergelijkbaar zijn met wat kan worden verwacht van Levothyroxine Alapis. Twee groepen zuigelingen werden behandeld met twee doses propyleenglycol; 0,3 g/dag en 3 g/dag in een intraveneuze multivitamine-oplossing, gedurende twee achtereenvolgende perioden van 19 maanden met een retrospectieve opzet. Ondanks de tekortkomingen van dit onderzoek komt uit de gegevens naar voren dat er sprake is van een dosisafhankelijke trend naar een hogere incidentie van toevallen bij hogere doses propyleenglycol. Er was sprake van een significant verschil in het optreden van klinische toevallen ($P = ,021$). Bij de hogere dosis propyleenglycol kreeg 33% van de zuigelingen toevallen terwijl dit bij de lagere dosis propyleenglycol het geval was bij slechts 14% van de zuigelingen.

De combinatie van ethanol en propyleenglycol

Zoals hierboven aangegeven, wordt zowel ethanol als propyleenglycol vooral gemetaboliseerd door alcoholdehydrogenase. Alcoholdehydrogenase metaboliseert eerst ethanol en pas daarna andere soorten alcohol, met inbegrip van propyleenglycol. De gelijktijdige toediening van ethanol en propyleenglycol kan daarom leiden tot verhoogde en mogelijk toxische niveaus propyleenglycol.

Er zijn dus ernstige veiligheidsrisico's als gevolg van het chronisch gebruik van de combinatie van ethanol en propyleenglycol bij pasgeborenen/kinderen.

Op basis van het bovenstaande is het CHMP van oordeel dat de veiligheidsrisico's in verband met Levothyroxine Alapis die tijdens de gedecentraliseerde procedure en de verwijzingsprocedure van de CMD(h) aan de orde zijn gesteld, niet afdoende zijn behandeld.

Redenen voor weigering

Overwegende dat

- het Comité de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door het Verenigd Koninkrijk in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen;

² (Pediatrics deel 79 nr. 4, april 1987)(2)

- het CHMP alle beschikbare gegevens heeft beoordeeld met het oog op het potentiële ernstige risico voor de volksgezondheid, in het bijzonder in verband met de veiligheid van Levothyroxine Alapis 100 microgram/ml orale druppeloplossing;
- het CHMP van oordeel was dat er sprake was van een onaanvaardbaar risico op medische fouten als gevolg van het gebruik van de druppelaar, waarbij een onjuiste richting van de druppelaar zou leiden tot een onnauwkeurig en variabel druppelvolumen; onnauwkeurigheid als gevolg van telfouten bij de toediening van grote aantallen druppels ook bijdraagt tot het risico op medische fouten; Levothyroxine Alapis - een hoog geconcentreerde oplossing van een zeer krachtig geneesmiddel - in verband wordt gebracht met bijwerkingen bij chronische overdosering, met name cardiovasculaire bijwerkingen; chronische onderdosering gevolgen heeft voor de normale hersenontwikkeling van kinderen; het risico op medische fouten dan ook geacht werd een potentieel ernstig risico te zijn voor de volksgezondheid;
- het CHMP van oordeel was dat de chronische gelijktijdige toediening van de voorgestelde hoeveelheden van de hulpstoffen ethanol en propyleenglycol bij kinderen een veiligheidsrisico blijft; er bovendien bezorgdheid heerst in verband met kwetsbare volwassenen die bijvoorbeeld lijden aan alcoholisme en patiënten met een hepatische aandoening of epilepsie;
- het CHMP concludeerde dat de baten/risicoverhouding van Levothyroxine Alapis dientengevolge niet als positief kan worden beschouwd;

adviseerde het CHMP derhalve geen handelsvergunning te verlenen en, voor zover relevant, de verleende handelsvergunningen te schorsen voor Levothyroxine Alapis en verwante namen (zie bijlage I).