

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy odmowy

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Levothyroxine Alapis i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Proponowane wskazania do stosowania leku Levothyroxine Alapis obejmują: niedoczynność tarczycy (wrodzoną lub nabytą, w tym wole rozlane obojętne), postaci choroby Hashimoto z niedoczynnością tarczycy oraz raka tarczycy. Proponowane populacje pacjentów obejmują: osoby dorosłe, dzieci powyżej 12 roku życia (w leczeniu wole rozlanego obojętne), a także noworodki i niemowlęta (z wrodzoną niedoczynnością tarczycy).

Substancja czynna leku, lewotyroksyna, jest znaną substancją czynną opisaną w Farmakopei Europejskiej. Lek Levothyroxine Alapis jest roztworem podawanym doustnie w postaci kropli, zawierającym sól sodową lewotyroksyny jako substancję czynną (100 µg/ml). Substancjami pomocniczymi są glicerol, glikol propylenowy, etanol i oczyszczona woda, które są zgodne z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej.

Wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej dla produktu leczniczego Levothyroxine to wniosek na podstawie ugruntowanego zastosowania medycznego, zgodny z art. 10 lit. (a) dyrektywy 2001/83/WE. Jest to wniosek bibliograficzny, odnoszący się do literatury dotyczącej kilku produktów lewotyroksyny w postaci tabletek i roztworów, a zatem nie odnosi się on do jednego, konkretnego produktu.

Ponieważ nie osiągnięto konsensusu w sprawie kwestii związanych z błędami w leczeniu, powodowanymi sposobem podawania kropli doustnych, a także bezpieczeństwa stosowania substancji pomocniczych, etanolu i glikolu propylenowego u dzieci, CMDh przekazała sprawę do CHMP na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83.

W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przedłożył odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP w trakcie procedury arbitrażowej zgodnej z art. 29 ust. 4, oceny dokonano na podstawie danych dostępnych w trakcie procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CMDh.

Błędy w leczeniu spowodowane przez aplikator leku (zakraplacz)

Początkowo wnioskodawca zaproponował dwa różne rodzaje zakraplacza różniące się wielkością kropli, które odliczałyby do 40 kropli. Jednakże nie zostały one zaakceptowane z uwagi na ryzyko popełnienia błędów w dawkowaniu.

Wnioskodawca zaproponował więc użycie:

- **zakraplacz** dla dawek wynoszących od 12,5 µg do 50 µg (5–20 kropli) oraz
- 3-mililitrową **strzykawkę doustną** dla dawek wynoszących od 50 µg do 200 µg (0,5–2 ml)

Zgodnie z zaproponowaną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) zakraplacz będzie używany głównie do podawania leku dzieciom, a także do podawania początkowych dawek dorosłym i dzieciom powyżej 12 roku życia.

CHMP przedyskutował możliwe błędy w leczeniu spowodowane przez zakraplacz:

Niedokładności spowodowane nieprawidłowym położeniem zakraplacza

Lek Levothyroxine Alapis jest roztworem o niskiej lepkości, co powoduje szybkie odmierzanie kropli. Stąd każde odchylenie od położenia pionowego, np. w celu spowolnienia odmierzania kropli, będzie

skutkować uzyskaniem kropli o nieprawidłowej objętości. W opublikowanych pracach¹ podkreśla się potencjalnie istotną zmienność zarówno w szybkości odmierzenia, jak i objętości kropli w przypadku roztworów o niskiej lepkości, takich jak omawiany produkt, gdy butelka nie znajduje się w położeniu pionowym. Odchylenie od położenia pionowego może występować częściej w przypadku, gdy pacjent lub opiekun próbuje regulować lub spowolnić szybkość odmierzenia kropli, aby ułatwić sobie policzenie ich stosunkowo dużej liczby.

Niedokładności spowodowane błędami w liczeniu

Błędy w dozowaniu spowodowane trudnością w dokładnym policzeniu dużej liczby kropli na dawkę (do 20 kropli) leku Levothyroxine Alapis w postaci roztworu również stanowią powód do obaw.

Zauważono też, że w proponowanej ulotce pacjenta zaleca się odmierzanie kropli na łyżeczkę, a nie bezpośrednio do ust pacjenta. Jest to niepraktyczny sposób dozowania w przypadku niemowląt oraz małych dzieci i będzie skutkował dalszą zmiennością w odmierzanych objętościach w związku z zastosowaniem drugiego przyrządu do podawania leku.

Lek Levothyroxine Alapis występujący w postaci wysoce stężonego roztworu bardzo silnej substancji czynnej jest związany ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi przewlekłego przedawkowania, zwłaszcza w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Przewlekłe podawanie zbyt niskich dawek leku ma wpływ na prawidłowy rozwój mózgu u dzieci.

Podsumowując, ponieważ lek Levothyroxine Alapis jest wysoce stężonym roztworem zawierającym 100 µg/ml, użycie zakraplacza uznano za niewłaściwe z uwagi na niedokładności wynikające z nieprawidłowego położenia zakraplacza i błędów w liczeniu, zwłaszcza w przypadku początkowych dawek poniżej 25 µg u dzieci.

Brak przeprowadzonych testów z udziałem grupy reprezentatywnej dla ogółu społeczeństwa skutkuje brakiem pewności, czy zakraplacz ten będzie dokładny w użyciu i czy można będzie kontrolować jego działanie.

Bezpieczeństwo substancji pomocniczych (etanolu / glikolu propylenowego) u dzieci

Substancjami pomocniczymi użytymi w produkcie Levothyroxine Alapis są etanol, glikol propylenowy, glicerol oraz woda i są one zgodne z monografiami Farmakopei Europejskiej. Zarówno etanol, jak i glikol propylenowy są początkowo metabolizowane przez dehydrogenazę alkoholową. Dehydrogenaza alkoholowa preferencyjnie metabolizuje etanol przed innymi alkoholami, w tym glikolem propylenowym. Ponieważ glikol propylenowy i etanol mają wspólny szlak metaboliczny, ich skojarzenie jest powodem do obaw.

W związku z faktem nieprzedłożenia odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP, dostępne informacje uznano za niewystarczające do rozwiania obaw dotyczących bezpieczeństwa przewlekłego stosowania etanolu i glikolu propylenowego, zwłaszcza u dzieci.

Etanol

Lek Levothyroxine Alapis zawiera 200 mg/ml etanolu na dawkę. Wskazówki zawarte w dokumencie „Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use” mówią, że w przypadku zawartości etanolu wynoszącej od 100 mg do 3 g na dawkę w ulotce pacjenta należy zamieścić następującą informację:

„Ten produkt leczniczy zawiera < >% obj. etanolu (alkoholu), tj. do < > mg na dawkę, równoważną < > ml piwa, < > ml wina na dawkę.

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

Szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy uwzględnić w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką”.

Noworodki i dzieci nie potrafią metabolizować etanolu tak skutecznie jak osoby dorosłe; w konsekwencji mogą one być bardziej narażone zarówno na ostre, jak i na przewlekłe zatrucie alkoholowe. Ponieważ dostępnych jest niewiele informacji na temat bezpiecznych stężeń etanolu w produktach przeznaczonych do przewlekłego stosowania u dzieci, istnieją obawy dotyczące przewlekłego stosowania leku Levothyroxine Alapis u noworodków lub dzieci, gdyż etanol stanowi dodatkowy czynnik utrudniający rozwój mózgu, już zagrożony przez wrodzoną niedoczynność tarczycy.

Dodatkowo istnieją obawy dotyczące stosowania leku u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby, padaczką i u wrażliwych osób dorosłych, np. z chorobą alkoholową.

Ponieważ etanol jest używany do rozpuszczania lewotyroksyny, jego stosowanie w tym produkcie nie jest uznawane za niezbędne na podstawie względnie słabej rozpuszczalności lewotyroksyny w etanolu w porównaniu z tą w glikolu propylenowym.

Glikol propylenowy

Choć glikol propylenowy jest powszechnie stosowany jako substancja pomocnicza w lekach podawanych doustnie i w postaci zastrzyków, dane literaturowe dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania u dzieci przy przewlekłym podawaniu są skąpe. Istotne wydaje się badanie przeprowadzone przez MacDonald i wsp.², gdyż w jednej z grup badania stosowano codzienne dawki glikolu propylenowego podobne do tych, które są spodziewane w leczeniu lekiem Levothyroxine Alapis. Dwie grupy niemowląt leczono dwiema różnymi dawkami glikolu propylenowego, 0,3 g/dzień oraz 3 g/dzień, zawartymi w dożylnym roztworze wielowitaminowym, w dwóch kolejnych 19-miesięcznych okresach badania retrospektywnego. Mimo wad tego badania uzyskane dane sugerują występowanie zależnego od dawki trendu rosnącej częstotliwości występowania ataków drgawkowych wraz ze wzrostem dawki glikolu propylenowego. Wykazano istotną różnicę w występowaniu klinicznie potwierdzonych ataków ($p = 0,021$). Więcej ataków występowało u pacjentów otrzymujących wyższą dawkę glikolu propylenowego, spośród których ataków doświadczyło 33% niemowląt, wobec jedynie 14% niemowląt otrzymujących niższą dawkę glikolu propylenowego.

Skojarzenie etanolu i glikolu propylenowego

Jak wspomniano wcześniej, zarówno etanol, jak i glikol propylenowy są początkowo metabolizowane przez dehydrogenazę alkoholową. Dehydrogenaza alkoholowa preferencyjnie metabolizuje etanol przed innymi alkoholami, w tym glikolem propylenowym. W związku z tym jednoczesne podawanie etanolu i glikolu propylenowego może prowadzić do wystąpienia podwyższonego i potencjalnie toksycznego stężenia tego drugiego związku.

Stąd pojawiły się poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa przewlekłego stosowania etanolu w skojarzeniu z glikolem propylenowym u noworodków lub dzieci.

W związku z powyższym CHMP uznał, że obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Levothyroxine Alapis, które pojawiły się w trakcie procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CMDh, nie zostały oddalone w wystarczającym stopniu.

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

Podstawy decyzji odmownej

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Wielką Brytanię na podstawie art. 29 ust.4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących potencjalnie poważnych zagrożeń dla zdrowia publicznego, a zwłaszcza odnośnie do bezpieczeństwa stosowania leku Levothyroxine Alapis w postaci roztworu 100 mikrogramów/ml podawanego doustnie jako krople;
- Komitet wyraził opinię, że występuje nieakceptowalny poziom ryzyka popełnienia błędu w leczeniu spowodowanego użyciem zakraplacza, którego niewłaściwe położenie skutkuje nieprawidłową i zmienną objętością kropli. Niedokładności spowodowane błędami w liczeniu dużej liczby podawanych kropli także zwiększają ryzyko popełnienia błędu w leczeniu. Lek Levothyroxine Alapis występujący w postaci wysoce stężonego roztworu bardzo silnego produktu leczniczego jest związany ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi przewlekłego przedawkowania, zwłaszcza w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Przewlekłe podawanie zbyt niskich dawek leku ma wpływ na prawidłowy rozwój mózgu u dzieci. W związku z tym ryzyko popełnienia błędu w leczeniu uznano za potencjalnie poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet wyraził opinię, że przewlekłe skojarzone podawanie proponowanych ilości substancji pomocniczych, etanolu i glikolu propylenowego u dzieci stanowi zagrożenie związane z bezpieczeństwem stosowania leku. Dodatkowo istnieją obawy dotyczące wrażliwych osób dorosłych, np. z chorobą alkoholową, a także pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i padaczką;
- Komitet stwierdził zatem, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Levothyroxine Alapis nie jest korzystny.

Stąd CHMP zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenie wydanych pozwoleń dla leku Levothyroxine Alapis i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).