

## **Anexa II**

### ***Concluzii științifice și motivele refuzului***

## Concluzii științifice

### ***Rezumat general al evaluării științifice pentru Levothyroxine Alapis și denumirile asociate (vezi Anexa I)***

Indicațiile propuse pentru Levothyroxine Alapis sunt pentru: tratamentul hipotiroidismului (congenital sau dobândit, inclusiv al gușii nontoxice difuze), formelor de hipotiroidism ale tiroiditei Hashimoto și cancerului tiroidian. Grupele de pacienți propuse sunt: adulți, copii cu vârsta mai mare de 12 ani (aflați în tratament pentru gușă nontoxică difuză) și nou-născuți și sugari (cu hipotiroidism congenital).

Substanța activă, levotiroxina, este o substanță activă consacrată, descrisă în Farmacopeea europeană. Levothyroxine Alapis este o soluție sub formă de picături orale care conține substanța activă levotiroxină sodică (100 mcg/ml). Excipienții sunt glicerol, propilenglicol, etanol și apă purificată, conforme cu monografiile respective din Farmacopeea europeană (Ph.Eur).

Cererea pentru autorizația de punere pe piață prin procedura descentralizată pentru medicamentul Levothyroxine este o cerere pentru utilizare stabilită în temeiul articolului 10 litera (a) din Directiva 2001/83/CE. Aceasta este o cerere bibliografică care face trimitere la literatura de specialitate cu privire la o serie de forme farmaceutice comprimat și soluție ale levotiroxinei, nefăcându-se astfel nicio trimitere la o formă farmaceutică unică.

Întrucât nu s-a putut obține consensul cu privire la problemele asociate erorilor de medicație datorate metodei de administrare a picăturilor orale și siguranței excipienților etanol și propilenglicol la copii și adolescenți, CMDh a sesizat CHMP în temeiul articolului 29 alineatul 4 din Directiva 2001/83.

Având în vedere că solicitantul nu a furnizat răspunsuri la lista de întrebări a CHMP în cursul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 29 alineatul 4, evaluarea s-a efectuat pe baza datelor puse la dispoziție în cursul procedurii descentralizate și al procedurii de sesizare inițiate de CMDh.

#### **Erori de medicație cauzate de dispozitivul de administrare (picurător)**

Inițial, solicitantul a propus două tipuri diferite de picurătoare care determinau două dimensiuni diferite ale picăturilor și care ar fi putut număra până la 40 de picături. Acesta nu a fost acceptat însă din cauza riscului erorilor de dozare.

Solicitantul a propus apoi folosirea:

- unui **picurător**, pentru doze cuprinse între 12,5 µg și 50 µg (5-20 picături) și
- unei **seringi pentru administrare orală** de 3 ml, pentru doze cuprinse între 50 µg și 200 µg (0,5-2 ml).

În conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) propus, picurătorul va fi utilizat în special pentru administrarea la pacienții copii și adolescenți, precum și pentru dozarea inițială la adulți și copii mai mari de 12 ani.

Posibilele erori de medicație cauzate de picurător care au fost discutate de CHMP:

#### **Inexactități datorate orientării incorecte a picurătorului**

Levothyroxine Alapis este o soluție cu vâscozitate mică, ceea ce determină o viteză mare de picurare. Prin urmare, orice abatere de la orientarea verticală, cum ar fi o încercare de încetinire a vitezei de

picurare, va rezulta într-un volum de picături inexact. Literatura de specialitate publicată<sup>1</sup> evidențiază posibilitatea unei variații importante, atât a vitezei de picurare, cât și a volumului, pentru soluțiile cu vâscozitate redusă, cum este și acest produs, în cazul în care orientarea flaconului nu este verticală. Abaterea de la poziția verticală este mai probabilă în cazurile în care pacientul/îngrijitorul încearcă să controleze/reducă viteza de picurare pentru a putea număra un număr relativ mare de picături.

#### Inexactități datorate numărătorii eronate

De asemenea, se menține un motiv de îngrijorare în legătură cu erorile de dozare datorate dificultății numărării cu exactitate a unui număr mare de picături (până la 20 de picături) pe doza de Levothyroxine Alapis soluție.

S-a reținut, de asemenea, faptul că prospectul propus recomandă ca picăturile să nu fie administrate direct pacientului, ci să fie puse mai întâi într-o lingură. Acesta este un mod de dozare nepotrivit pentru sugari și copii mici și va avea ca rezultat variabilitatea suplimentară în dozarea volumelor asociate cu utilizarea unui al doilea dispozitiv de dozare.

Levothyroxine Alapis, formulată ca soluție foarte concentrată a unei substanțe active foarte puternice, este asociată cu evenimente adverse, în special cardiovasculare, în cazuri de supradozaj cronic. Subdozarea cronică are consecințe asupra dezvoltării normale a creierului la copii.

În concluzie, dat fiind că Levothyroxine Alapis este o soluție foarte concentrată care conține 100 mcg/ml, dispozitivul de picurare este considerat inadecvat din cauza inexactităților care rezultă din orientarea incorectă a picurătorului și a numărătorii eronate, mai ales pentru dozele inițiale pediatrice mai mici de 25 mcg.

Data fiind lipsa unor rezultate solide ale testării de către utilizatori, cu membri reprezentativi ai populației generale, nu există asigurări cu privire la faptul că, în practică, acest dispozitiv de picurare se va dovedi ușor de mânuit și precis.

#### **Siguranța excipienților (etanol/propilenglicol) la copii și adolescenți**

Excipienții utilizați în Levothyroxine Alapis sunt etanolul, propilenglicolul, glicerolul și apa și sunt conformi cu monografiile Farmacopeii europene (Ph.Eur). Atât etanolul cât și propilenglicolul sunt metabolizate inițial de alcool dehidrogenază. Alcool dehidrogenaza metabolizează în mod preferențial etanolul înainte de a metaboliza alți alcooli, inclusiv propilenglicolul. Întrucât atât propilenglicolul, cât și etanolul utilizează o cale metabolică comună, combinația de etanol și propilenglicol reprezintă un motiv de îngrijorare.

Având în vedere că nu au fost furnizate răspunsuri la lista de întrebări a CHMP, informațiile disponibile nu au fost considerate suficiente pentru a trata motivele de îngrijorare privind siguranța utilizării cronice a etanolului și a propilenglicolului, în special la copii și adolescenți.

#### Etanol

O doză de Levothyroxine Alapis conține 200 mg/ml de etanol. Ghidul privind excipienții care trebuie menționați pe eticheta și în prospectul medicamentelor de uz uman prevede că, în cazul în care conținutul de etanol este de 100 mg–3 g pe doză, în prospect trebuie declarate următoarele:

*„Acest medicament conține < > vol % etanol (alcool), adică până la < > mg/doză, echivalent cu < > ml bere, < > ml vin/doză.*

---

<sup>1</sup> An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers (O evaluare a uniformității dozei eșantioanelor eliberate de picurătoare orale de uz pediatric), A.J. Nunn et al; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 521–529

*Este dăunător persoanelor cu etilism.*

*Acest lucru trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.”*

Nou născuții și copii nu pot să metabolizeze etanolul la fel de eficient ca adulții; în consecință, la aceștia poate exista un risc mai mare de toxicitate, atât acută cât și cronică, în legătură cu alcoolul. Întrucât există informații reduse privind concentrațiile sigure de etanol în formulările pediatrice destinate utilizării cronice, există motive de îngrijorare cu privire la utilizarea cronică a Levothyroxine Alapis la nou născuți/copii, deoarece etanolul reprezintă o noxă suplimentară pentru dezvoltarea creierului care este deja compromisă de hipotiroidismul congenital.

În plus, există de asemenea motive de îngrijorare cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică, epilepsie și la adulții vulnerabili, cum sunt cei ce suferă de etilism.

Întrucât etanolul este utilizat pentru dizolvarea levotiroxinei, folosirea lui nu este considerată esențială în această formă farmaceutică, ținând cont de solubilitatea relativ mică a levotiroxinei în etanol față de propilenglicol.

#### Propilenglicol

Deși propilenglicolul este utilizat pe scară largă ca excipient în medicamentele cu administrare orală și injectabilă, datele din literatura de specialitate privind siguranța acestuia la copii când este administrat cronic sunt rare. Studiul realizat de MacDonald et al<sup>2</sup> pare a fi relevant deoarece într-unul din brațele studiului au fost studiate doze zilnice de propilenglicol similare celor ce pot fi preconizate în cazul Levothyroxine Alapis. Au fost tratate două grupuri de copii cu două doze de propilenglicol: 0,3 g/zi și 3 g/zi într-o soluție de multivitamine cu administrare IV, pe parcursul a două perioade consecutive de 19 luni, într-un concept retrospectiv. În ciuda neajunsurilor acestui studiu, datele sugerează o tendință dependentă de doză cu o incidență mai mare a crizelor la doze mai mari de propilenglicol. A existat o diferență semnificativă în apariția crizelor clinice ( $P = 0,021$ ). Au apărut mai multe crize la doze mai mari de propilenglicol, când s-au constatat crize la 33% din copii, față de numai 14% la copii care au primit doza mai mică de propilenglicol.

#### Combinatia de etanol și propilenglicol

După s-a menționat anterior, atât etanolul cât și propilenglicolul sunt metabolizate inițial de alcool dehidrogenază. Alcool dehidrogenaza metabolizează în mod preferențial etanolul înainte de a metaboliza alți alcooli, inclusiv propilenglicolul. Prin urmare, administrarea concomitentă de etanol și propilenglicol poate duce la niveluri crescute și potențial toxice ale celui din urmă.

Prin urmare, există motive serioase de îngrijorare privind siguranța având în vedere utilizarea cronică a combinației de etanol și propilenglicol la nou născuți/copii.

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că motivele de îngrijorare privind siguranța asociate Levothyroxine Alapis care au fost ridicate în cursul procedurii descentralizate și a procedurii de sesizare inițiate de CMDh nu au fost tratate corespunzător.

---

<sup>2</sup> (Pediatrics Vol. 79 Nr. 4, aprilie 1987)(2)

## **Motivele refuzului**

Întrucât

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Regatul Unit, în temeiul articolului 29 alineatul 4 din Directiva 2001/83/CE.
- comitetul a analizat toate datele disponibile pentru a aborda potențialele riscuri grave pentru sănătatea publică, în mod special cel referitor la siguranța Levothyroxine Alapis soluție sub formă de picături orale 100 micrograme/ml.
- comitetul a considerat că există un risc inacceptabil de eroare de medicație din cauza picurătorului, în cazul în care orientarea necorespunzătoare a picurătorului ar avea ca rezultat un volum de picături inexact și variabil. Inexactitatea datorată numărătorii eronate a numărului mare de picături care sunt administrate contribuie, de asemenea, la riscul erorii de medicație. Levothyroxine Alapis, care este o soluție foarte concentrată a unui medicament foarte puternic, este asociat cu evenimente adverse, în special evenimente cardiovasculare, în cazuri de supradozaj cronic. Subdozarea cronică are consecințe asupra dezvoltării normale a creierului la copii. Prin urmare, riscul erorii de medicație a fost considerat un risc grav potențial pentru sănătatea publică.
- comitetul a considerat că administrarea cronică concomitentă a cantităților propuse pentru excipienții etanol și propilenglicol la copii se menține ca motiv de îngrijorare. În plus, există motive de îngrijorare la adulții vulnerabili, cum sunt cei care suferă de etilism, precum și la pacienții cu insuficiență hepatică și epilepsie.
- prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Levothyroxine Alapis nu este considerat favorabil

și în consecință, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață și suspendarea autorizațiilor de punere pe piață acordate pentru Levothyroxine Alapis și denumirile asociate (vezi Anexa I).