

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Levothyroxine Alapis a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Navrhované indikácie lieku Levothyroxine Alapis sú na: liečbu hypotyreózy (vrodenej alebo získanej vrátane difúzneho netoxického hrvoľa, tzv. strumy), hypotyreoidných foriem Hashimotovej tyreoiditídy a karcinómu štítnej žľazy. Navrhované skupiny pacientov sú: dospelí, deti staršie ako 12 rokov (pri liečbe difúzneho netoxického hrvoľa) a novorodenci a dojčatá (s vrodenu hypotyreózou).

Účinná látka levotyroxín je zavedená účinná látka opísaná v Európskom liekopise. Liek Levothyroxine Alapis sú perorálne roztokové kvapky obsahujúce účinnú látku levotyroxín sodný (100 µg/ml). Pomocnými látkami sú glycerol, propylénglykol, etanol a purifikovaná voda, ktoré zodpovedajú príslušným monografiám Európskeho liekopisu.

Žiadosť o decentralizované povolenie na uvedenie na trh pre liek Levothyroxine je žiadosťou na základe všeobecného použitia podľa článku 10 ods. 1 písm. a) smernice 2001/83/ES. Ide o bibliografickú žiadosť, ktorá odkazuje na literatúru týkajúcu sa viacerých tabletových a roztokových foriem levotyroxínu, preto sa netýka len jednej konkrétnej formy.

Kedže sa nepodarilo dosiahnuť zhodu v otázkach chýb pri podávaní v dôsledku spôsobu podávania perorálnych kvapiek a bezpečnosti pomocných látok etanolu a propylénglykolu u pediatrických pacientov, koordinačná skupina CMDh predložila vec výboru CHMP podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83.

Vzhľadom na to, že žiadateľ neposkytol odpovede na zoznam otázok výboru CHMP počas konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4, vykonalo sa hodnotenie údajov dostupných počas decentralizovaného postupu a konania o postúpenej veci koordinačnej skupine CMDh.

Chyby pri podaní spôsobené podávacím zariadením (kvapkacia vložka)

Pôvodne žiadateľ navrhoval dve rôzne kvapkacie vložky na podávanie až 40 kvapiek rôznych veľkostí. To však nebolo prijaté pre riziko chýb pri dávkovaní.

Žiadateľ následne navrhol použiť:

- **kvapkáciu vložku** na dávky medzi 12,5 µg a 50 µg (5 až 20 kvapiek) a
- 3 ml **perorálnu striekačku** na dávky medzi 50 µg a 200 µg (0,5 až 2 ml).

Podľa navrhovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku sa kvapkacia vložka bude používať najmä na podávanie lieku pediatrickým pacientom a na počiatočné dávkovanie u dospelých a detí starších ako 12 rokov.

Výbor CHMP diskutoval o možných chybách pri podávaní spôsobených kvapkacou vložkou:

Nepresnosti v dôsledku nesprávnej orientácie kvapkacej vložky

Liek Levothyroxine Alapis je roztok s nízkou viskozitou, čo vedie k vysokej rýchlosti kvapkania. Akákoľvek odchýlka od zvislej orientácie, napríklad pokus spomaliť rýchlosť kvapkania, bude viesť k nepresnému objemu kvapiek. V publikovanej literatúre¹ sa pri roztokoch s nízkou viskozitou, akú má aj tento liek, zdôrazňuje možnosť výraznej variability rýchlosti kvapkania i objemu kvapiek, keď

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.

orientácia fľaše nie je zvislá. K odchýlke od zvislej polohy môže s vyššou pravdepodobnosťou dôjsť v situáciách, keď sa pacient alebo opatrovateľ snaží ovplyvniť alebo spomaliť rýchlosť kvapkania, aby dokázal spočítať pomerne vysoký počet kvapiek.

Nepresnosti v dôsledku chybného spočítania

Obavy nadalej spôsobujú aj chyby dávkovania v dôsledku náročnosti presného spočítania vysokého počtu kvapiek každej dávky (až 20 kvapiek) roztoku lieku Levothyroxine Alapis.

Zároveň sa konštatuje, že v navrhovanej písomnej informácii pre používateľov sa odporúča, aby sa kvapky nepodávali priamo pacientovi, ale najprv sa nakvapkali na lyžičku. Predstavuje to nepraktický spôsob podávania lieku deťom a malým dojčatám a bude viesť k ďalšej variabilite objemu dávok spojenej s použitím druhého prostriedku na podanie lieku.

Liek Levothyroxine Alapis, ktorý predstavuje mimoriadne koncentrovaný roztok veľmi silnej účinnej látky, je spojený s nežiaducimi udalosťami s chronickým predávkovaním, najmä s kardiovaskulárnymi udalosťami. Chronické nedostatočné dávkovanie má následky na normálny vývoj mozgu u detí.

Vzhľadom na to, že liek Levothyroxine Alapis je mimoriadne koncentrovaný roztok s obsahom 100 µg/mcg, možno napokon kvapkacie zariadenie považovať za nevhodné z dôvodu nepresností v dôsledku nesprávnej orientácie kvapkadla a chybného spočítania najmä u detí pri počiatočných dávkach nižších ako 25 mcg.

Neexistencia rozsiahleho testovania u používateľov s reprezentatívnymi členmi z radov všeobecnej verejnosti nezvyšuje dôveru v to, že toto kvapkacie zariadenie bude v praxi použiteľné a presné.

Bezpečnosť pomocných látok (etanolu a propylénglykolu) u pediatrických pacientov

Pomocnými látkami lieku Levothyroxine Alapis sú etanol, propylénglykol, glycerol a voda, ktoré sú v súlade s monografiami Európskeho liekopisu. Etanol i propylénglykol najprv metabolizuje dehydrogenáza alkoholu. Dehydrogenáza alkoholu preferenčne metabolizuje etanol a až potom ostatné alkoholy vrátane propylénglykolu. Keďže propylénglykol i etanol majú rovnakú metabolickú dráhu, kombinácia etanolu a propylénglykolu vyvoláva obavy.

Vzhľadom na to, že výboru CHMP neboli poskytnuté odpovede na zoznam otázok, dostupné informácie sa nepovažovali za dostatočné na rozptýlenie bezpečnostných obáv spojených s chronickým používaním etanolu a propylénglykolu, najmä u pediatrických pacientov.

Etanol

Liek Levothyroxine Alapis obsahuje 200 mg/ml etanolu na dávku. V dokumente „Usmernenie k pomocným látkam na označení obalu a v písomnej informácii pre používateľov liekov na humánne použitie“ sa píše, že ak je obsah etanolu 100 mg – 3 g na dávku, písomná informácia pre používateľov musí obsahovať túto informáciu:

„Tento liek obsahuje < > obj. % etanolu (alkoholu), t. j. max. < > mg na dávku, čo zodpovedá < > ml piva, < > ml vína na dávku.

Škodlivé pre osoby trpiace alkoholizmom.

Túto skutočnosť treba vziať do úvahy v prípade tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysokorizikových skupín, napríklad pacientov s ochorením pečene či epilepsiou.“

Novorodenci a deti nie sú schopní metabolizovať etanol tak účinne ako dospelí, v dôsledku čoho môžu byť viac ohrození akútnymi i chronickými toxicitami spojenými s alkoholom. Keďže informácie o bezpečných koncentráciách etanolu v prípade pediatrických liekov určených na chronické použitie sú obmedzené, existujú obavy v súvislosti s chronickým používaním lieku Levothyroxine Alapis

u novorodencov a detí, pretože etanol spôsobuje ďalšie narušenie vývoja mozgu, ktorý už je poškodený vrodenu hypotyreózou.

Okrem toho existujú aj obavy týkajúce sa pacientov s poškodenou funkciou pečene či epilepsiou a citlivých dospelých pacientov, napríklad pacientov trpiacich alkoholizmom.

Kedže sa etanol používa na rozpustenie levotyroxínu, jeho použitie sa nepovažuje za rozhodujúce pre tento liek vzhľadom na pomerne nízku rozpustnosť levotyroxínu v etanole v porovnaní s propylénglykolom.

Propylénglykol

Hoci propylénglykol sa vo veľkej miere používa ako pomocná látka v perorálnych a injekčných liekoch, údaje z literatúry o jeho bezpečnosti u detí pri chronickom podávaní sú skromné. Podstatné údaje obsahuje štúdia MacDonalda et al², pretože v jednom z ramien štúdie sa skúmali denné dávky propylénglykolu podobné dávkam, ktoré možno očakávať v prípade lieku Levothyroxine Alapis. Dve skupiny dojčiat boli liečené dvoma dávkami propylénglykolu 0,3 g/deň a 3 g/deň v intravenóznom multivitamínovom roztoku počas dvoch po sebe idúcich 19-mesačných období s použitím retrospektívneho modelu. Napriek nedostatkom tejto štúdie údaje naznačujú trend závislosti od dávky smerujúci k vyššiemu výskytu záchvatov pri vyšších dávkach propylénglykolu. Zistil sa výrazný rozdiel vo výskyte klinických záchvatov ($P = 0,021$). Viac záchvatov sa vyskytlo pri vyššej dávke propylénglykolu, keď malo záchvaty 33 % dojčiat oproti len 14 % dojčiat, ktoré dostávali nižšiu dávku propylénglykolu.

Kombinácia etanolu a propylénglykolu

Ako už bolo uvedené, etanol i propylénglykol najprv metabolizuje dehydrogenáza alkoholu. Dehydrogenáza alkoholu preferenčne metabolizuje etanol a až potom ostatné alkoholy vrátane propylénglykolu. Spoločné podávanie etanolu a propylénglykolu preto môže viesť k zvýšeným a potenciálne toxickým hladinám propylénglykolu.

Z toho vyplývajú významné bezpečnostné obavy spojené s chronickým používaním kombinácie etanolu a propylénglykolu u novorodencov a detí.

Na základe týchto skutočností sa výbor CHMP domnieva, že bezpečnostné obavy v súvislosti s liekom Levothyroxine Alapis, ktoré boli vyjadrené počas decentralizovaného postupu a konania o postúpenej veci koordinačnej skupine CMDh, neboli dostatočne rozptýlené.

Odôvodnenie zamietnutia

Kedže

- výbor zvážil oznámenie o postúpenej veci iniciovanom Spojeným kráľovstvom podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES;
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje na riešenie potenciálneho vážneho rizika pre verejné zdravie, najmä pokiaľ ide o bezpečnosť lieku Levothyroxine Alapis 100 mikrogramov/ml perorálne roztokové kvapky;
- výbor zaujal stanovisko, že existuje neprijateľné riziko chyby pri podaní v dôsledku použitia kvapkacej vložky, ktorej nesprávna orientácia môže viesť k nepresnému a variabilnému objemu kvapiek. K riziku chyby pri podaní prispieva aj nepresnosť v dôsledku chybného spočítania vysokého počtu podávaných kvapiek. Liek Levothyroxine Alapis, ktorý predstavuje mimoriadne koncentrovaný roztok veľmi silného lieku, je spojený s nežiaducimi udalosťami s chronickým

² Pediatrics zväzok 79 č. zo 4. apríla 1987)(2).

predávkovaním – najmä s kardiovaskulárnymi udalosťami. Chronické nedostatočné dávkovanie má následky na normálny vývoj mozgu u detí. Riziko chyby pri podaní sa preto považovalo za potenciálne vážne riziko pre verejné zdravie;

- výbor zaujal stanovisko, že chronické spoločné podávanie navrhovaného množstva pomocných látok etanolu a propylénglykolu u detí aj naďalej spôsobuje bezpečnostné obavy. Okrem toho existujú obavy týkajúce sa citlivých dospelých pacientov, napríklad pacientov trpiacich alkoholizmom, ako aj pacientov s poškodenou funkciou pečene a epilepsiou;
- výbor preto dospel k záveru, že pomer rizika a prínosu lieku Levothyroxine Alapis nemožno považovať za priaznivý.

Výbor CHMP teda odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie na trh a pozastaviť udelené povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa lieku Levothyroxine Alapis a súvisiacich názvov (pozri prílohu I).