

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Levothyroxine Alapis in povezanih imen (glej Prilogo I)

Predlagane indikacije zdravila Levothyroxine Alapis so: zdravljenje hipotiroidizma (prirojenega ali pridobljenega, vključno z difuzno netoksično golšo), hipotirotičnih oblik Hashimotovega tiroiditisa in karcinoma ščitnice. Predlagane skupine bolnikov so: odrasli, otroci, starejši od 12 let (pri zdravljenju difuzne netoksične golše), ter novorojenčki in dojenčki (s prirojenim hipotiroidizmom).

Zdravilna učinkovina levotiroksin je uveljavljena zdravilna učinkovina, opisana v Evropski farmakopeji. Zdravilo Levothyroxine Alapis je raztopina v obliki peroralnih kapljic, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje natrijev levotiroksin (100 mcg/ml). Pomožne snovi so glicerol, propilen glikol, etanol in prečiščena voda, ki so v skladu z ustreznimi monografijami Evropske farmakopeje.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po decentraliziranem postopku temelji na dejstvu, da je raba zdravila Levothyroxine že dobro uveljavljena v skladu s členom 10(a)

Direktive 2001/83/ES. Vloga je bibliografska in se sklicuje na literaturo, ki se nanaša na več pripravkov v obliki tablet in raztopin levotiroksina, zaradi česar ni sklicevanja na posamično farmacevtsko obliko.

Ker ni bilo mogoče doseči dogovora o vprašanjih, povezanih z napakami pri uporabi zdravila zaradi načina dajanja kapljic za peroralno uporabo in varnosti pomožnih snovi etanola in propilen glikola v pediatrični populaciji, je Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) zadevo v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83 predložila Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Ker predlagatelj med napotitvenim postopkom iz člena 29(4) ni predložil odgovorov na seznam vprašanj CHMP, je bila ocena izvedena na podlagi podatkov, ki so bili pridobljeni med decentraliziranim postopkom in napotitvenim postopkom skupine CMDh.

Napake pri uporabi zdravila zaradi pripomočka za dajanje (kapalni vložek)

Predlagatelj je na začetku predlagal dva različna kapalna vložka, kar pomeni razliko v velikosti kapljic, ki lahko znaša tudi do 40 kapljic. Predlog pa ni bil sprejet zaradi tveganja za napake pri odmerjanju zdravila.

Predlagatelj je nato predlagal uporabo:

- **kapalnega vložka** za odmerke med 12,5 µg in 50 µg (od 5 do 20 kapljic) ter
- **3-mL brizge za peroralno dajanje** za odmerke med 50 µg in 200 µg (od 0,5 do 2 mL).

V skladu s predlaganim povzetkom glavnih značilnosti zdravila se bo priloženi kapalni vložek uporabljal predvsem za dajanje zdravila pediatričnim bolnikom ter za začetno odmerjanje odraslim in otrokom, starejšim od 12 let.

CHMP je obravnaval možne napake pri uporabi zdravila zaradi uporabe priloženega kapalnega vložka:

Napake zaradi nepravilne usmerjenosti kapalke

Zdravilo Levothyroxine Alapis je raztopina z nizko viskoznostjo, zaradi česar kapljice padajo hitreje. Tako se pri vsakem odklonu od navpičnega položaja, če na primer skušamo upočasniti padanje kapljic,

spremeni volumen kapljic, ki ni več pravilen. V objavljeni literaturi¹ je poudarjena možnost za precejšnje nihanje hitrosti in volumna kapljic pri raztopinah z nizko viskoznostjo, kot je npr. obravnavano zdravilo, kadar steklenička ni v navpičnem položaju. Odklon od navpičnega položaja je bolj verjeten, kadar bolnik/negovalec poskuša obvladati/upočasniti hitrost kapljic, da bi lahko preštel sorazmerno veliko število kapljic.

Napake zaradi napačnega štetja

Zaskrbljenost vzbujajo tudi napake, ki nastanejo, ker je težko natančno prešteti veliko kapljic v enem odmerku (do 20 kapljic) raztopine zdravila Levothyroxine Alapis.

Navedeno je tudi, da predlagano navodilo za uporabo vsebuje priporočilo, da se kapljice ne dajejo neposredno bolniku, temveč jih je najprej treba odmeriti na žlico. Ta način odmerjanja pri dojenčkih in majhnih otrocih ni praktičen ter zaradi uporabe dodatnega aplikatorja povzroča dodatno nihanje volumna odmerka.

Zdravilo Levothyroxine Alapis, izdelano v obliki visoko koncentrirane raztopine zelo potentne zdravilne učinkovine, se povezuje z neželenimi učinki pri kroničnem predoziranju – zlasti kardiovaskularnimi. Kronično premajhno odmerjanje pa ima posledice za normalen razvoj možganov pri otrocih. Ker je zdravilo Levothyroxine Alapis visoko koncentrirana raztopina, ki vsebuje 100 mcg/ml, je bilo ugotovljeno, da kapanke ni mogoče šteti za primerne zaradi napak, ki nastanejo zaradi nepravilne usmerjenosti kapanke in napačnega štetja, kar zlasti velja za začetne odmerke v pediatriji, manjše od 25 mcg.

Ker ni bilo izvedeno neposredno preverjanje uporabnosti med tipičnimi predstavniki splošne javnosti, ni zagotovila, da se bo kapanka v praksi izkazala za obvladljivo in natančno.

Varnost pomožnih snovi (etanola/propilen glikola) za pediatrično populacijo

V zdravilu Levothyroxine Alapis se uporabljajo pomožne snovi etanol, propilen glikol, glicerol in voda, ki so vse v skladu z monografijami Evropske farmakopeje. Etanol in propilen glikol sta na začetku metabolizirana z alkoholno dehidrogenazo. Pri alkoholni dehidrogenazi se etanol metabolizira pred drugimi alkoholi, med katere spada tudi propilen glikol. Ker imata propilen glikol in etanol enako metabolno pot, njuna kombinacija vzbuja zaskrbljenost.

Ker CHMP ni dobil odgovorov na svoj seznam vprašanj, informacije, ki so bile na voljo, niso štele za zadostne za odpravo pomislekov glede varnosti pri kronični rabi etanola in propilen glikola, zlasti pri pediatrični populaciji.

Etanol

Zdravilo Levothyroxine Alapis vsebuje 200 mg/ml etanola na odmerek. V navodilu „Smernice v zvezi s pomožnimi snovmi na nalepki in navodilu za uporabo zdravil v humani medicini“ je navedeno, da je treba v primerih, kadar vsebnost etanola znaša od 100 mg do 3 g na odmerek, v navodilu za uporabo navesti:

„To zdravilo vsebuje <> vol % etanola (alkohola), tj. do <> mg na odmerek, kar ustreza <> ml piva, <> vina na odmerek.“

Škoduje ljudem, ki imajo težave zaradi alkoholizma.

¹ An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers (Ocena o enotnosti odmerkov vzorcev iz pediatričnih kapalk za peroralno dajanje), A. J. Nunn et al; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, (2004)29, 521–529.

To je treba upoštevati pri nosečnicah in ženskah, ki dojijo, otrocih in skupinah z visokim tveganjem, kot so bolniki z obolenjem jeter ali epilepsijo.”

Novorojenčki in otroci ne morejo tako učinkovito presnavljati etanola kot odrasli, zaradi česar so lahko izpostavljeni višjemu tveganju za akutno in kronično toksičnost, povezano z alkoholom. Ker ni na voljo dovolj informacij o varnih koncentracijah etanola v pediatričnih pripravkih, namenjenih za kronično uporabo, se pojavljajo pomisleki v zvezi s kronično uporabo zdravila Levothyroxine Alapis pri novorojenčkih/otrocih, saj je etanol še dodatna ovira za razvoj možganov, ki je že tako ogrožen zaradi prirojenega hipotiroidizma.

Obstajajo tudi pomisleki pri bolnikih z okvaro jeter, epilepsijo in ranljivih populacijah odraslih, na primer alkoholikov.

Ker se za raztapljanje levotiroksina uporablja etanol, se njegova uporaba ne šteje za bistveno v tem pripravku, saj je levotiroksin sorazmerno slabše topen v etanolu kot v propilen glikolu.

Propilen glikol

Čeprav se propilen glikol obsežno uporablja kot pomožna snov v zdravilih za peroralno dajanje in injiciranje, je v literaturi malo podatkov o njegovi varnosti za otroke pri kroničnem dajanju. Pri tem se zdi pomembna študija MacDonald et al², saj so odmerki propilen glikola, ki so jih preučevali pri eni skupini bolnikov, podobni odmerkom, ki jih je mogoče pričakovati pri dajanju zdravila Levothyroxine Alapis. V retrospektivno načrtovani študiji sta dve skupini dojenčkov prejeli različna odmerka propilen glikola, in sicer 0,3 g/dan in 3 g/dan v IV multivitaminski raztopini ter v dveh zaporednih 19-mesečnih obdobjih. Čeprav ima študija nekaj pomanjkljivosti, podatki kažejo na od odmerkov odvisno nagnjenost k večji pojavnosti napadov z višjimi odmerki propilen glikola. Razlika v pojavu kliničnih napadov je bila statistično pomembna ($P = 0,021$). Pri višjih odmerkih propilen glikola je bilo napadov več: imelo jih je 33 % dojenčkov, medtem ko jih je imelo samo 14 % dojenčkov, ki so prejeli nižje odmerke propilen glikola.

Kombinacija etanola in propilen glikola

Kot je bilo že navedeno, se etanol in propilen glikol na začetku presnavljata z alkoholno dehidrogenazo. Pri alkoholni dehidrogenazi se etanol metabolizira pred drugimi alkoholi, vključno s propilen glikolom. Zaradi tega lahko sočasna uporaba etanola in propilen glikola pripelje do povišanih, potencialno toksičnih ravni propilen glikola.

Zato kronična uporaba kombinacije etanola in propilen glikola pri novorojenčkih/otrocih sproža večje pomisleke o njeni varnosti.

CHMP na podlagi zgoraj navedenega meni, da pomisleki v zvezi z varnostjo zdravila Levothyroxine Alapis, ki so bili izraženi med decentraliziranim postopkom in napotitvenim postopkom CMDh, niso bili dovolj obravnavani.

Razlogi za zavrnitev

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je preučil obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožilo Združeno kraljestvo v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, da bi obravnaval morebitno resno tveganje za javno zdravje, zlasti glede varnosti raztopine Levothyroxine Alapis 100 mikrogramov/ml v obliki peroralnih kapljic;

² (Pediatrics, zv. 79, št. 4, april 1987)(2)

- Odbor je menil, da zaradi kapalnega vložka obstaja nesprejemljivo tveganje za napako pri uporabi zdravila, da bi lahko neprimerna usmeritev kapalnega vložka pripeljala do nepravilnega in spremenljivega volumna kapljic. Tveganje za napako pri uporabi zdravila se še poveča zaradi nenatančnosti, ki so lahko posledica napačnega štetja velikega števila kapljic pri posameznem odmerku. Zdravilo Levothyroxine Alapis, ki je visoko koncentrirana raztopina zelo potentne zdravilne učinkovine, se povezuje z neželenimi dogodki pri kroničnem previsokem odmerjanju – zlasti kardiovaskularnimi. Kronično premajhno odmerjanje pa ima posledice za normalen razvoj možganov pri otrocih. Zato se je štelo, da tveganje za napako pri uporabi zdravila lahko pomeni resno tveganje za javno zdravje;
- Odbor je menil, da kronično sočasna uporaba predlaganih količin pomožnih snovi etanola in propilen glikola pri otrocih še vedno vzbuja pomisleke v zvezi z varnostjo. Obstajajo tudi pomisleki v zvezi z ranljivimi populacijami odraslih, kot so alkoholiki, bolniki z okvaro jeter in epilepsijo;
- Odbor je sklenil, da se razmerje med tveganjem in koristjo pri zdravilu Levothyroxine Alapis zato ne šteje za ugodno,

je zato CHMP priporočil, da se izdaja dovoljenja za promet z zdravilom zavrne in da se začasno prekliče že odobreno dovoljenje za promet z zdravilom Levothyroxine Alapis in povezanimi imeni (glej Prilogo I).