

Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), requerente(s) nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Chipre	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Grécia	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine/Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Malta	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Países Baixos	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levotiroxina Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Roménia	Alapis Romania SRL, Romania, Leordeni nr.13 Street, Bragadiru, Ilfov County, 077025 Romania	Levothyroxine Alapis	100 microgram/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Reino Unido	Alapis S.A. 2, Aftokratoros Nikolaou str. 17671 Athens Greece	Levothyroxine sodium	100 microgram/ml	Solução oral	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos da recusa

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Levothyroxine Alapis e nomes associados (ver Anexo I)

As indicações propostas para o Levothyroxine Alapis são: tratamento do hipotireoidismo (congénito ou adquirido, incluindo bócio não tóxico difuso), formas de hipotireoidismo da tiroidite de Hashimoto e carcinoma da tireoide. As populações de doentes propostas são: adultos, crianças com idade superior a 12 anos (no tratamento do bócio não tóxico difuso) e recém-nascidos e lactentes (com hipotireoidismo congénito).

A substância ativa, a levotiroxina, é uma substância ativa de uso terapêutico bem estabelecido, descrita na Farmacopeia Europeia. O Levothyroxine Alapis é uma solução em gotas orais contendo levotiroxina sódica como substância ativa (100 mcg/ml). Os excipientes são glicerol, propilenoglicol, etanol e água purificada, os quais são conformes com as respetivas monografias da Farmacopeia Europeia.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado para o medicamento Levothyroxine constitui um pedido com base no uso bem estabelecido nos termos da alínea a) do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE. Trata-se de um pedido com base em dados bibliográficos que se refere à literatura relativa a diversas soluções e formulações em comprimido de levotiroxina. Por conseguinte, não é feita referência a uma formulação única.

Na medida em que não foi possível chegar a qualquer consenso quanto aos problemas relacionados com os erros de medicação causados pelo método de administração das gotas orais e com a segurança dos excipientes etanol e propilenoglicol na população pediátrica, o CMDh remeteu a questão para o CHMP nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83.

Considerando que o Requerente não forneceu respostas à lista de perguntas do CHMP no decurso do procedimento de consulta ao abrigo do n.º 4 do artigo 29.º, a avaliação foi levada a cabo com base nos disponibilizados durante o procedimento descentralizado e o procedimento de consulta do CMDh.

Erros de medicação causados pelo dispositivo de administração (conta-gotas)

Inicialmente, o requerente propôs dois tipos diferentes de conta-gotas, que resultariam em gotas de diferentes tamanhos, perfazendo até 40 gotas. Contudo, isto não foi aceite devido ao risco de erros de dosagem.

O requerente propôs, então, utilizar:

- um **conta-gotas** para doses entre 12,5 µg e 50 µg (5 a 20 gotas) e
- uma **seringa para uso oral** de 3 ml para doses entre 50 µg e 200 µg (0,5 a 2 ml)

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) proposto, o conta-gotas será utilizado essencialmente para a administração a doentes pediátricos, bem como para a administração inicial a adultos e crianças com idade superior a 12 anos.

Os possíveis erros de medicação causados pelo conta-gotas foram abordados pelo CHMP:

Imprecisões causadas por uma orientação inadequada do conta-gotas

O Levothyroxine Alapis é uma solução de viscosidade baixa, o que proporciona uma frequência de gotas rápida. Por conseguinte, qualquer desvio da orientação vertical, como uma tentativa para

abrandar a frequência de gotas, resultará num volume de gotas impreciso. A literatura¹ publicada realça o potencial de variabilidade significativa em termos tanto da frequência de gotas como do volume no caso das soluções de viscosidade baixa, como sucede com este medicamento, quando a orientação do frasco não é a vertical. O desvio de uma posição vertical é mais provável em situações nas quais o doente/prestador de cuidados tenta controlar/abrandar a frequência de gotas para permitir a contagem de um número relativamente elevado de gotas.

Imprecisões causadas por uma contagem incorreta

Os erros de dosagem causados pela dificuldade em contar com precisão um número elevado de gotas por dose (até 20 gotas) do Levothyroxine Alapis solução continuam a ser uma preocupação.

Também se registou que o Folheto Informativo (FI) proposto recomenda que as gotas não sejam administradas diretamente ao doente, devendo ser deitadas primeiro numa colher. Isto constitui um meio impraticável de administrar o medicamento a bebés e lactentes pequenos e resultará numa variabilidade ainda maior dos volumes de administração, associada à utilização de um segundo dispositivo de administração.

O Levothyroxine Alapis, formulado como uma solução altamente concentrada de uma substância ativa muito potente, está associado a acontecimentos adversos com sobredosagem crónica – sobretudo cardiovasculares. A subdosagem crónica tem consequências para o desenvolvimento cerebral normal das crianças.

Em conclusão, na medida em que o Levothyroxine Alapis é uma solução altamente concentrada contendo 100 µg /ml, o dispositivo conta-gotas é considerado inadequado devido a imprecisões resultantes de uma orientação inadequada do conta-gotas e de uma contagem incorreta, sobretudo no caso das doses pediátricas iniciais inferiores a 25 µg.

A inexistência de um teste robusto ao público-alvo realizado com membros representativos do público em geral não proporciona uma garantia de que este dispositivo conta-gotas seja controlável e preciso na prática.

Segurança dos excipientes (etanol / propilenoglicol) na população pediátrica

Os excipientes utilizados no Levothyroxine Alapis são etanol, propilenoglicol, glicerol e água e estão em conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia. Tanto o etanol como o propilenoglicol são inicialmente metabolizados pela álcool desidrogenase. A álcool desidrogenase metaboliza preferencialmente o etanol antes de metabolizar outros álcoois, incluindo o propilenoglicol. Dado que o propilenoglicol e o etanol partilham uma via metabólica comum, a combinação de etanol e propilenoglicol é motivo de preocupação.

Considerando que o Requerente não forneceu respostas à lista de perguntas do CHMP, as informações disponíveis não foram consideradas suficientes para abordar as questões de segurança relacionadas com a utilização crónica do etanol e do propilenoglicol, sobretudo na população pediátrica.

Etanol

O Levothyroxine Alapis contém 200 mg/ml de etanol por dose. A diretriz “Norma orientadora relativa aos excipientes no rótulo e no folheto informativo dos medicamentos para uso humano” indica que se o teor em etanol corresponder a 100 mg – 3 g por dose, a seguinte afirmação deve ser incluída no FI:

“Este medicamento contém < > % de vol. de etanol (álcool), ou seja, até < > mg por dose, equivalente a < > ml de cerveja, < > ml de vinho por dose.

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

Prejudicial para quem sofre de alcoolismo.

A ser tomado em consideração nas mulheres grávidas ou em período de aleitamento, crianças e grupos de alto risco, tais como doentes com doença hepática ou epilepsia.”

Os recém-nascidos e as crianças não têm capacidade para metabolizar o etanol de forma tão eficiente como os adultos; por conseguinte, poderão estar numa situação de maior risco de toxicidades agudas e crónicas relacionadas com o álcool. Dada a natureza limitada das informações existentes relativas às concentrações seguras de etanol nas formulações pediátricas destinadas a uma utilização crónica, existem preocupações relativamente à utilização crónica do Levothyroxine Alapis em recém-nascidos/crianças, na medida em que o etanol representa um agravamento dos efeitos sobre desenvolvimento cerebral, já de si comprometido devido ao hipotiroidismo congénito.

Além disso, existem também preocupações relativas a doentes com insuficiência hepática e epilepsia e a adultos vulneráveis, como aqueles que sofrem de alcoolismo.

Na medida em que o etanol é utilizado para solubilizar a levotiroxina, a sua utilização não é considerada essencial nesta formulação, com base na solubilidade relativamente fraca da levotiroxina em etanol, em comparação com o propilenoglicol.

Propilenoglicol

Ainda que o propilenoglicol seja amplamente utilizado como um excipiente nos medicamentos orais e injetáveis, são escassos os dados da literatura relativamente à sua segurança em crianças no decorrer de uma administração crónica. O estudo da autoria de MacDonald et al² parece ser relevante dado que, num dos braços do mesmo, foram estudadas doses diárias de propilenoglicol semelhantes às que se podem esperar com o Levothyroxine Alapis. Dois grupos de lactentes foram tratados com duas doses de propilenoglicol: 0,3 g/dia e 3 g/dia numa solução multivitamínica IV, durante dois períodos consecutivos de 19 meses num desenho retrospectivo. Apesar das lacunas deste estudo, os dados sugerem uma tendência dependente da dose para uma incidência mais elevada de convulsões com doses maiores de propilenoglicol. Observou-se uma diferença significativa na ocorrência de convulsões clínicas ($P = 0,021$). A maioria das convulsões ocorreu com a dose mais alta do propilenoglicol, com a qual 33% dos lactentes tiveram convulsões *versus* apenas 14% dos lactentes que receberam a dose mais baixa de propilenoglicol.

Combinação de etanol e propilenoglicol

Conforme previamente referido, tanto o etanol como o propilenoglicol são inicialmente metabolizados pela álcool desidrogenase. A álcool desidrogenase metaboliza preferencialmente o etanol antes de metabolizar outros álcoois, incluindo o propilenoglicol. Por conseguinte, a coadministração de etanol e propilenoglicol pode levar a níveis elevados e potencialmente tóxicos deste último.

Por conseguinte, existem grandes preocupações de segurança decorrentes da utilização crónica da combinação de etanol e propilenoglicol em recém-nascidos/crianças.

Com base no supramencionado, o CHMP considera que as preocupações de segurança relacionadas com o Levothyroxine Alapis que surgiram durante o procedimento descentralizado e o procedimento de consulta do CMDh não foram suficientemente abordadas.

² (Pediatrics Vol. 79 N.º 4 Abril 1987)(2)

Fundamentos darecusa

Considerando que:

- O Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pelo Reino Unido nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis para abordar o potencial risco grave para a saúde pública, sobretudo no que se refere à segurança do Levothyroxine Alapis 100 microgramas/ml gotas orais, solução.
- O Comité considerou existir um risco inaceitável de erro de medicação devido ao conta-gotas que, numa orientação inadequada, resultaria num volume de gotas impreciso e variável. A imprecisão causada pela contagem incorreta do grande número de gotas administradas contribui também para o risco de erro de medicação. O Levothyroxine Alapis, uma solução altamente concentrada de um medicamento altamente potente, está associado a acontecimentos adversos com sobredosagem crónica – sobretudo acontecimentos cardiovasculares. A subdosagem crónica tem consequências para o desenvolvimento cerebral normal das crianças. Por conseguinte, o risco de erro de medicação foi considerado um potencial risco grave para a saúde pública.
- O Comité considerou que a coadministração crónica das quantidades propostas dos excipientes etanol e propilenoglicol em crianças continua a constituir uma preocupação de segurança. Além disso, existem preocupações relativas a adultos vulneráveis, tais como os que sofrem de alcoolismo, bem como relativamente a doentes com insuficiência hepática e epilepsia.
- Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício do Levothyroxine Alapis não é considerada favorável.

Pelos motivos acima aduzidos, o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado e a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado concedidas para o Levothyroxine Alapis e nomes associados (ver Anexo I).