

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на  
разрешението(ята) за употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за левотироксин научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от спонтанни съобщения и литературата за влиянието на биотина върху изследванията на функцията на щитовидната жлеза, повечето описани случаи имат съответстваща хронология без смущаващи фактори, резултатите от лабораторните изследвания се нормализират след спиране приема на биотин или използване на различен метод за изследване, което показва наличие на причинно-следствена връзка между влияние върху лабораторните изследвания и биотин. Като се има предвид все по-честата употреба на добавки, съдържащи биотин във високи дози, и широкото разпространение на хипотиреоидизъм със зависимост от периодично изследване на функцията на щитовидната жлеза за коригиране на дозата на T4, има значителен потенциал за клинично недобър контрол на тези пациенти поради подвеждащите резултати от изследванията. Определянето на приема на биотин би било особено важно в ситуации, изискващи по-точно титриране на дозата левотироксин, например при бременни жени, деца, пациенти в старческа възраст и при пациенти, при които се проследява остатъчен или рецидивиращ рак на щитовидната жлеза.

Освен това въз основа на наличните данни за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между левотироксин и жълт кантарион от спонтанни съобщения и литературата, включително някои случаи на предполагаема времева връзка и отшумяване при преустановяване на приложението на лекарството, и като се има предвид, че жълтият кантарион е описан като мощен индуктор на няколко чернодробни метаболитни ензима, по-специално CYP3A, с подобна сила като други известни мощни ензимни индуктори като рифампицин и фенобарбитал, които вече са изброени в продуктовата информация (площта под кривата концентрация-време (AUC) на субстратите сонди намалява с 80 %), това взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с жълтия кантарион трябва да се добави към продуктовата информация на продуктите, съдържащи левотироксин.

И накрая ПРУ са открили няколко статии от литературата, в които е описано взаимодействието между левотироксин и инхибитори на протонната помпа (PPI). Някои случаи са идентифицирани в техните бази данни за безопасност със съответстваща хронология и увеличен TSH в кръвта или хипотиреоидизъм, което предполага възможна липса на ефикасност на левотироксина поради съпътстваща употреба на PPI. Проучванията показват, че стомашната киселинност засилва разтварянето на таблетките левотироксин. По този начин PPI, които потискат секрецията на стомашна киселина, може да намалят абсорбцията на левотироксин, особено приеман под формата на таблетки. Честотата на съпътстващо поглъщане на левотироксин и PPI може да се счита за относително голяма, като се има предвид, че хипотиреоидизмът и стомашният рефлукс също са често срещани заболявания. Подобно на левотироксин, PPI обикновено се приемат на гладно преди закуска и ефектът им трае 48 часа. Понижената абсорбция на левотироксин се свързва с повишени стойности на TSH, което кара лекуващите лекари да увеличават дневната доза левотироксин таблетки или да насочат пациента към форми с по-висока бионаличност.

PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи левотироксин, трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## Подробно обяснение на основанията за разликите спрямо препоръката на PRAC

PRAC препоръчва да се измени продуктовата информация за продуктите, съдържащи левотироксин, за да се добави взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между левотироксин и жълт кантарион въз основа на горепосочените научни заключения.

CMDh е получил коментар от една държава членка относно текста относно взаимодействието от типа „лекарство-лекарство“ между левотироксин и жълт кантарион, препоръчан от PRAC за точка 2 от листовката, по отношение на факта, че показанията за жълтия кантарион, описани подробно в предложения текст за листовката (*...растителен лекарствен продукт, използван за лечение на лека*

депресия и лека тревожност), не са одобрени показания за жълтия кантарион във всички държави членки.

Поради това CMDh приема с консенсус, че текстът за точка 2 от листовката, предложен в препоръката на PRAC относно взаимодействието от типа „лекарство-лекарство“ между левотироксин и жълт кантарион, е изменен, за да не се конкретизират в скоби примерните показания за продукти, съдържащи жълт кантарион. Предложените окончателни промени в продуктовата информация са посочени в Приложение II.

### **Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за левотироксин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) левотироксин, е непроменено от предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи левотироксин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствени продукти,  
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

#### Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4:

##### Повлияване на лабораторни изследвания

Биотинът може да повлияе върху точността на имунологичните изследвания на функцията на щитовидната жлеза, които се основават на взаимодействието биотин/стрептавидин, което води до фалшиво понижаване или фалшиво повишаване на резултатите от изследванията. Рискът от повлияване се увеличава с увеличаване на дозите биотин.

При тълкуване на резултатите от лабораторните изследвания трябва да се вземе под внимание възможното влияние на биотина, особено ако се наблюдава липса на съответствие с клиничната изява.

При пациенти, които приемат продукти, съдържащи биотин, лабораторният персонал трябва да бъде информиран при искане за изследване на функцията на щитовидната жлеза. Ако е възможно, трябва да се направят алтернативни изследвания, които не са чувствителни към повлияване от биотин. (вж. точка 4.5)

Точка 4.5:

##### Повлияване на лабораторни изследвания

Биотинът може да повлияе върху точността на имунологичните изследвания на функцията на щитовидната жлеза, които се основават на взаимодействието биотин/стрептавидин, което води до фалшиво понижаване или фалшиво повишаване на резултатите от изследванията (вж. точка 4.4).

#### Листовка

Точка 2:

Предупреждения и предпазни мерки

[...]

ако предстои да Ви бъдат направени лабораторни изследвания за проследяване на нивата на тиреоидния хормон, трябва да уведомите Вашия лекар и/или персонала на лабораторията, че приемате или наскоро сте приемали биотин (известен също като витамин Н, витамин В7 или витамин В8). Биотинът може да повлияе върху резултатите от лабораторните Ви изследвания. В зависимост от изследването резултатите могат да бъдат фалшиво повишени или фалшиво понижени, което се дължи на биотина. Вашият лекар може да поиска да спрете приема на биотин преди извършването на лабораторни изследвания. Също така трябва да знаете, че други продукти, които може да приемате, като мултивитамици или добавки за коса, кожа и нокти, също могат да съдържат биотин. Това може да повлияе върху резултатите от лабораторните изследвания. Информирайте Вашия лекар и/или лаборатория персонал, ако приемате такива продукти (обърнете внимание на информацията в точка „Други лекарства и [свободно избрано име] ХХ μg“).

Други лекарства и [свободно избрано име] ХХ μg [...]

**Ако приемате или наскоро сте приемали биотин, трябва да информирате Вашия лекар и/или персонала на лабораторията, когато предстои да Ви бъде направено лабораторно изследване за проследяване на нивата на тиреоидния хормон. Биотинът може да повлияе върху резултатите от лабораторните Ви изследвания (вижте предупреждения и предпазни мерки).**

#### Кратка характеристика на продукта

##### Точка 4.5:

Ефекти на лекарствата, индуциращи цитохром Р-450: Ензимно-индуциращите лекарства, като например ... **продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum L.*)**, може да повишат чернодробния клирънс на левотироксин, което води до намаляване на серумните концентрации на тиреоидния хормон.

**Следователно пациентите на заместителна терапия с тиреоидни хормони може да се нуждаят от увеличаване на дозата на тиреоидния хормон, ако тези продукти се прилагат едновременно.**

#### Листовка

##### Точка 2:

Действието на <свободно избрано име> се влияе от други лекарства, както следва:

**[...] продукти, съдържащи жълт кантарион (растителен лекарствен продукт).**

#### Кратка характеристика на продукта

##### Точка 4.5:

##### **Инхибитори на протонната помпа (PPI):**

**Едновременното приложение с PPI може да доведе до намаляване на абсорбцията на тиреоидните хормони поради повишаване на стомашното рН, причинено от PPI.**

**При съпътстващо лечение се препоръчва редовно проследяване на функцията на щитовидната жлеза и клинично наблюдение. Може да се наложи повишаване на дозата на тиреоидните хормони.**

**Трябва да се внимава и при спиране на лечението с PPI.**

#### Листовка

##### Точка 2:

Други лекарства и [свободно избрано име] ХХ µg

Ефектът на [свободно избрано име] ХХ µg се влияе от други лекарства, както следва:

[...]

##### **Инхибитори на протонната помпа:**

[...]

**Инхибиторите на протонната помпа (като омепразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол и лансопразол) се използват за намаляване на количеството киселина,**

**произвеждана от стомаха, което може да намали усвояването на левотироксин от червата и по този начин да го направят по-малко ефективен. Ако приемате левотироксин, докато се лекувате с инхибитори на протонната помпа, Вашият лекар трябва да проследява функцията на щитовидната жлеза и може да се наложи да коригира дозата на \*име на продукта\*.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**



## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 ноември 2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26 януари 2023 г.