

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-  
ών) κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη λεβοθυροξίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές και από τη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της βιοτίνης στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, τα περισσότερα από τα περιστατικά που περιγράφονται έχουν συμβατή χρονολογία χωρίς συγχυτικούς παράγοντες, τα δε αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων επανήλθαν στην κανονικότητα μετά την απόσυρση της βιοτίνης ή τη χρήση διαφορετικής μεθόδου δοκιμής, γεγονός που υποδεικνύει αιτιώδη σχέση μεταξύ της βιοτίνης και των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων. Δεδομένης της ολοένα συχνότερης χρήσης συμπληρωμάτων βιοτίνης σε υψηλές δόσεις και της συχνότητας εμφάνισης υποθυρεοειδισμού εξαρτώμενου από τις κατά περιόδους εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς για την προσαρμογή της δοσολογίας T4, υπάρχει σημαντική πιθανότητα κλινικής κακοδιαχείρισης των εν λόγω ασθενών με βάση τα παραπλανητικά αποτελέσματα των εξετάσεων. Ο καθορισμός πρόσληψης βιοτίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε καταστάσεις που απαιτούν πιο ακριβή τιτλοποίηση της δόσης λεβοθυροξίνης, όπως σε έγκυες γυναίκες, σε παιδιά, σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς που παρακολουθούνται για υπολειμματικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του θυρεοειδούς.

Επιπλέον, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από αυθόρμητες και βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ λεβοθυροξίνης και βαλσαμόχορτου (St. John's Wort), περιλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών που υποδηλώνουν χρονική συσχέτιση και θετική έκβαση των επιδράσεων μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, και δεδομένου ότι το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) περιγράφεται ως ισχυρός επαγωγέας διαφόρων ηπατικών μεταβολικών ενζύμων, ιδίως του CYP3A, με παρόμοια ισχύ με άλλους γνωστούς ενζυματικούς επαγωγείς όπως η ριφαμπικίνη και η φαινοβαρβιτάλη, οι οποίοι περιλαμβάνονται ήδη στις πληροφορίες του προϊόντος (η AUC των υποστρωμάτων σύζευξης μειώθηκε κατά 80%), η εν λόγω αλληλεπίδραση του φαρμάκου με το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν λεβοθυροξίνη.

Τέλος, οι ΚΑΚ εντόπισαν αρκετά άρθρα στη βιβλιογραφία που περιέγραφαν την αλληλεπίδραση μεταξύ λεβοθυροξίνης και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Ορισμένα περιστατικά εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων τους για την ασφάλεια, με συμβατή χρονολογική σειρά και αυξημένη TSH του αίματος ή υποθυρεοειδισμό, που υποδήλωναν πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας της λεβοθυροξίνης λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης ΑΑΠ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η γαστρική οξύτητα ενισχύει τη διάλυση των δισκίων λεβοθυροξίνης. Ως εκ τούτου, οι ΑΑΠ, οι οποίοι καταστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος, ενδέχεται να μειώνουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης που διατίθεται κυρίως υπό μορφή δισκίων. Η συχνότητα της ταυτόχρονης κατάποσης λεβοθυροξίνης και ΑΑΠ θα μπορούσε να θεωρηθεί σχετικά συχνή, δεδομένου ότι ο υποθυρεοειδισμός και η γαστρική παλινδρόμηση αποτελούν επίσης συχνές νόσους. Όπως και η λεβοθυροξίνη, οι ΑΑΠ λαμβάνονται συνήθως σε κατάσταση νηστείας, πριν από το πρωινό, και η δράση τους διαρκεί 48 ώρες. Η μειωμένη απορρόφηση λεβοθυροξίνης σχετίζεται με αυξημένες τιμές TSH, παρακινώντας συνήθως τους κλινικούς ιατρούς να συνιστούν αύξηση της ημερήσιας δόσης δισκίων λεβοθυροξίνης ή τη χορήγηση στον ασθενή σκευασμάτων υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν λεβοθυροξίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Βάσει των προαναφερθέντων επιστημονικών πορισμάτων η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών των προϊόντων που περιέχουν λεβοθυροξίνη, προσθέτοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ της λεβοθυροξίνης και του βαλσαμόχορτου (St John's Wort).

Ένα κράτος μέλος υπέβαλε ένα σχόλιο στη CMDh σχετικά με τη διατύπωση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της λεβοθυροξίνης και του βαλσαμόχορτου (St John's Wort) που συνέστησε η PRAC για την παράγραφο 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης. Συγκεκριμένα, οι ενδείξεις για το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) που περιγράφονται αναλυτικά στην προτεινόμενη διατύπωση στο φύλλο οδηγιών χρήσης (...ένα φαρμακευτικό

προϊόν φυτικής προέλευσης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης και του ήπιου άγχους) δεν είναι εγκεκριμένες σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Ως εκ τούτου, η CMDh ενέκρινε με συναίνεση την τροποποίηση της διατύπωσης της παραγράφου 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτείνεται στη σύσταση της PRAC σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ της λεβοθυροξίνης και του βαλσαμόχορτου (St. John's Worth), ώστε να μην παρατίθενται αναλυτικά σε παρένθεση τα παραδείγματα των ενδείξεων των προϊόντων που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St. John's Worth). Οι τελικές τροποποιήσεις που προτάθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα II.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη λεβοθυροξίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λεβοθυροξίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβοθυροξίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή τελούν σε διαδικασία έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4:

### Επιδράσεις στις εργαστηριακές δοκιμές:

Η βιοτίνη ενδέχεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα των ανοσοεξετάσεων του θυρεοειδούς οι οποίες βασίζονται σε αλληλεπίδραση βιοτίνης/στρεπταβιδίνης, προκαλώντας εσφαλμένη μείωση ή εσφαλμένη αύξηση των αποτελεσμάτων των εξετάσεων. Ο κίνδυνος επίδρασης αυξάνεται με υψηλότερες δόσεις βιοτίνης.

Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επίδραση της βιοτίνης, ιδίως όταν τα αποτελέσματα δεν συνάδουν με την κλινική εικόνα.

Όταν απαιτείται εξέταση λειτουργίας του θυρεοειδούς σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν βιοτίνη, το προσωπικό του εργαστηρίου πρέπει να ενημερώνεται σχετικά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον υπάρχουν, εναλλακτικά προϊόντα εξέτασης μη ευαίσθητα στην επίδραση της βιοτίνης. (βλέπε παράγραφο 4.5)

Παράγραφος 4.5:

### Επιδράσεις στις εργαστηριακές δοκιμές:

Η βιοτίνη ενδέχεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα των ανοσοεξετάσεων του θυρεοειδούς οι οποίες βασίζονται σε αλληλεπίδραση βιοτίνης/στρεπταβιδίνης, προκαλώντας εσφαλμένη μείωση ή εσφαλμένη αύξηση των αποτελεσμάτων των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

## Φύλλο οδηγιών

Παράγραφος 2:

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[...]

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εργαστηριακή εξέταση για την παρακολούθηση των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδούς, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή/και το προσωπικό του εργαστηρίου ότι παίρνετε ή ότι έχετε πρόσφατα πάρει βιοτίνη (επίσης γνωστή ως βιταμίνη H, βιταμίνη B7 ή βιταμίνη B8). Η βιοτίνη ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών σας εξετάσεων. Ανάλογα με την εξέταση, η βιοτίνη μπορεί να προκαλέσει ψευδοαυξομιώσεις στα αποτελέσματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη βιοτίνης πριν από τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι άλλα προϊόντα που ενδέχεται να λαμβάνετε, όπως πολυβιταμίνες ή συμπληρώματα για τα μαλλιά, το δέρμα και τα νύχια, θα μπορούσαν επίσης να περιέχουν βιοτίνη, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Ενημερώστε τον γιατρό ή/και το προσωπικό του εργαστηρίου εάν παίρνετε τέτοια προϊόντα (Σημειώστε τις πληροφορίες που περιέχονται στην παράγραφο Άλλα φάρμακα και [Επινοηθείσα ονομασία] XX μg).

Άλλα φάρμακα και [επινοηθείσα ονομασία] XX μg [...]

**Εάν λαμβάνετε ή έχετε πρόσφατα λάβει βιοτίνη, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή/και το προσωπικό του εργαστηρίου ότι πρόκειται να υποβληθείτε σε εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδούς. Η βιοτίνη ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων (βλ. προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).**

#### **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

##### Παράγραφος 4.5:

Επιδράσεις των φαρμάκων που επάγουν το κυτόχρωμα P-450: Φάρμακα επαγωγής ενζύμων, όπως ... **προϊόντα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort) (Hypericum perforatum L.)**, ενδέχεται να αυξήσουν την κάθαρση της λεβοθυροξίνης από το ήπαρ, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών στον ορό.

**Ως εκ τούτου, εάν αυτά τα προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ενδέχεται να χρειάζονται αύξηση της δόσης των θυρεοειδικών ορμονών.**

#### **Φύλλο οδηγιών**

##### Παράγραφος 2:

Η επίδραση του <επινοηθείσα ονομασία> επηρεάζεται από άλλα φάρμακα ως εξής:

**[...] προϊόντα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν).**

#### **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

##### Παράγραφος 4.5:

#### **Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ):**

**Η συγχορήνηση με ΑΑΠ μπορεί να προκαλέσει μείωση της απορρόφησης των θυρεοειδικών ορμονών, λόγω της αύξησης του ενδογαστρικού pH που προκαλείται από τους ΑΑΠ.**

**Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και κλινική παρακολούθηση κατά την ταυτόχρονη θεραπεία. Ενδέχεται να χρειαστεί αύξηση της δόσης των θυρεοειδικών ορμονών.**

**Απαιτείται επίσης προσοχή κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ΑΑΠ.**

#### **Φύλλο οδηγιών**

##### Παράγραφος 2:

Άλλα φάρμακα και [επινοηθείσα ονομασία] XX μg

Η επίδραση του [επινοηθείσα ονομασία] XX μg επηρεάζεται από άλλα φάρμακα ως εξής:

[...]

#### **Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων:**

[...]

**Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη και λανζοπραζόλη) χρησιμοποιούνται για τη μείωση της ποσότητας οξέος που**

**παράγεται από το στομάχι, γεγονός που μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης από το έντερο και, ως εκ τούτου, να την καταστήσει λιγότερο αποτελεσματική. Εάν λαμβάνετε λεβοθυροξίνη και ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί τη λειτουργία του θυρεοειδούς σας και ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση \*TM\*.**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**



## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|   |   |
|---|---|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:  | Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο του 2022 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:              | 28 Νοεμβρίου 2022                         |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 26 Ιανουαρίου 2023                        |