

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet levotüroksiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades spontaansetest teatistest ja kirjandusest pärit kättesaadavaid andmeid biotiini häiriva toime kohta kilpnäärmefunktsiooni analüüsidele, on enamikul kirjeldatud juhtudest sobiv kronoloogia ilma segavate teguriteta, laborianalüüside tulemused on pärast biotiini kasutamise lõpetamist või muu analüüsimeetodiga normaliseerunud, mis viitab laborihäirete põhjuslikule seosele biotiiniga. Arvestades biotiini sisaldavate toidulisandite üha sagedamat kasutamist suurtes annustes ja hüpotüreooosi levimust koos sõltuvusega kilpnäärmefunktsiooni analüüside perioodilistest mõõtmistest T4 annuse kohandamisel, on olemas oluline potentsiaal, et need patsiendid võivad eksitavate analüüsitulemuste põhjal saada kliiniliselt vale ravi. Biotiini koguse määramine on eriti oluline olukorras, kus levotüroksiini annust on vaja täpsemalt tiitrida, näiteks rasedatel, lastel, eakatel ja patsientidel, keda jälgitakse kilpnäärmevähi jäägi või kordumise suhtes.

Lisaks, lähtudes spontaansetest teatistest ja kirjandusest pärit olemasolevatest andmetest levotüroksiini ja liht-naistepuna koostoime kohta, sealhulgas mõnest juhtumist, mille kohta on olemas oletatav ajaline seos ja ravimi ärajätmisel nähud taandusid, ning arvestades, et liht-naistepuna on kirjeldatud kui maksa mitme metaboolse ensüümi, eriti CYP3A tugevat indutseerijat, mille toime sarnaneb muude teadaolevate tugevate ensüümiindutseerijate (nt rifampitsiin ja fenobarbitaal) toimega, mis on juba loetletud ravimiteabes (proovisubstraatide kõveraallane pindala vähenes 80% võrra), tuleb see koostoime liht-naistepunaga lisada levotüroksiini sisaldavate toodete ravimiteabesse.

Müügiloa hoidjad leidsid mitu kirjandusartiklit, milles kirjeldati levotüroksiini ja prootonpumba inhibiitorite (PPI) koostoimet. Nende ohutusandmebaasides tuvastati mõni juhtum, milles oli sobiv kronoloogia ja vere TSH-sisalduse või hüpotüreooosi suurenemine, mis viitas levotüroksiini puudvale efektiivsusele prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamise tõttu. Uuringud on tõendanud, et mao happesus soodustab levotüroksiini tablettide lahustumist. Seega võivad prootonpumba inhibiitorid, mis pärsivad maohappe eritumist, vähendada eelkõige tableti ravimvormis oleva levotüroksiini imendumist. Levotüroksiini ja prootonpumba inhibiitorite samaaegset kasutamist võib pidada suhteliselt sagedaseks, sest ka hüpotüreooos ja gastroösofageaalne refluks on sageli esinevad haigused. Nagu levotüroksiini, võetakse prootonpumba inhibiitoreid tavaliselt enne hommikusööki tühja kõhuga ja nende toime kestab 48 tundi. Levotüroksiini vähenenud imendumine on seotud suurenenud TSH-väärtustega, mille tõttu arstid üldiselt suurendavad levotüroksiini tableti ööpäevast annust või viivad patsiendi üle suurema biosaadavusega ravimvormidele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et levotüroksiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise aluste üksikasjalik selgitus

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas muuta levotüroksiini sisaldavate ravimite ravimiteavet, et lisada levotüroksiini ja liht-naistepuna koostoime, tuginedes eespool mainitud teaduslikele järeldustele.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on saanud ühelt liikmesriigilt kommentaari levotüroksiini ja liht-naistepuna koostoimet käsitleva sõnastuse kohta, mida ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas pakendi infolehe lõiku 2, sest liht-naistepuna näidustused, mis on pakendi infolehe kavandatud sõnastuses (*...taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni ja kerge ärevuse raviks*), ei ole kõigis liikmesriikides liht-naistepuna heakskiidetud näidustused.

Seetõttu nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm konsensuse alusel, et ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel levotüroksiini ja liht-naistepuna sisaldavate ravimite koostoime kohta esitatud kavandatud pakendi

infolehe lõigu 2 sõnastust muudetakse, jättes liht-naistepuna sisaldavate ravimite näidustuste näited sulgudes loetlemata. Ravimiteabe lõplikud muudatused on esitatud II lisas.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Levotüroksiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et levotüroksiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele levotüroksiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja müügiloa taotlejatel/hoidjatel seda koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi-kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4:

Toime laborianalüüsi tulemustele:

Biotiin võib mõjutada kilpnäärme immuunanalüüse, mis põhinevad biotiini/streptavidiini vastastikusel toimel, põhjustades analüüsitulemuste väärat vähenemist või väärat suurenemist. Häire risk suureneb biotiini suuremate annuste kasutamisel.

Laborianalüüside tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada võimalikku biotiini häirivat mõju, eriti kui täheldatakse kliiniliste näitajate järjepidevuse puudumist.

Laboritöötajatele tuleb kilpnäärmefunktsiooni analüüsi tellimisel teada anda, kui patsient võtab biotiini sisaldavaid ravimeid või tooteid. Võimalusel tuleb hasutada tuleb alternatiivseid analüüse, mis ei ole biotiini häiriva mõju suhtes tundlikud, (Vt lõik 4.5.).

Lõik 4.5:

Toime laborianalüüsi tulemustele:

Biotiin võib häirida kilpnäärme immuunanalüüse, mis põhinevad biotiini/streptavidiini vastastikusel toimel, põhjustades analüüsitulemuste väärat vähenemist või väärat suurenemist (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Lõik 2:

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[...]

Kui teile määratakse laborianalüüs, et jälgida kilpnäärmehormoonide taset, peate teatama oma arstile ja/või laboritöötajatele, et võtate või olete hiljuti võtnud biotiini (teiste nimetustega H-vitamiin, B7-vitamiin või B8-vitamiin). Biotiin võib häirida laborianalüüside tulemusi. Olenevalt analüüsist võivad tulemused olla biotiini tõttu liiga suured või liiga väikesed. Arst võib paluda teil lõpetada biotiini võtmine enne laborianalüüsi tegemist. Samuti peate arvestama, et biotiini võivad sisaldada ka muud tooted, mida võite võtta, näiteks multivitamiinid või juukseid, nahka ja küüsi tugevdavad toidulisandid. See võib mõjutada laborianalüüside tulemusi. Teatage oma arstile ja/või laboritöötajatele, kui võtate selliseid tooteid (vt lõik „Muud ravimid ja [väljamõeldud nimetus] XX µg“).

Muud ravimid ja [väljamõeldud nimetus] XX µg [...]

Kui võtate või olete hiljuti võtnud biotiini, peate teatama oma arstile ja/või laboritöötajatele, kui teile määratakse laborianalüüs kilpnäärmehormoonide taseme jälgimiseks. Biotiin võib mõjutada laborianalüüside tulemusi (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.5:

Tsütokroom P-450 indutseerijate toime. Ensüüme indutseerivad ravimid, näiteks ... **liht-naistepuna (Hypericum perforatum L.)** sisaldavad ravimid, võivad suurendada levotüroksiini maksakliirensit, mis vähendab kilpnäärmehormooni taset seerumis.

Seetõttu võivad kilpnäärme asendusravi saavad patsiendid vajada kilpnäärmehormooni annuse suurendamist, kui neid ravimeid manustatakse samal ajal.

Pakendi infoleht

Lõik 2:

<Väljamõeldud nimetus> toimet mõjutavad järgmised ravimid:

[...] ravimid, mis sisaldavad liht-naistepuna (taimne ravim).

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.5:

Prootonpumba inhibiitorid

Koos prootonpumba inhibiitoritega manustamine võib vähendada kilpnäärmehormoonide imendumist selle tõttu, et prootonpumba inhibiitorid suurendavad mao pH-d.

Samaaegse ravi ajal on soovitatav kilpnäärmefunktsiooni regulaarne jälgimine ja kliiniline jälgimine. Kilpnäärmehormoonide annust võib olla vaja suurendada.

Prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamisel tuleb olla ettevaatlik.

Pakendi infoleht

Lõik 2:

Muud ravimid ja [väljamõeldud nimetus] XX µg

[Väljamõeldud nimetus] XX µg toimet mõjutavad järgmised ravimid:

[...]

Prootonpumba inhibiitorid.

[...]

Prootonpumba inhibiitoritega (nt omeprasool, esomeprasool, pantoprasool, rabeprasool ja lansoprasool) vähendatakse maohappe kogust, mis võib vähendada levotüroksiini imendumist sooles ning seega vähendada selle efektiivsust. Kui võtate levotüroksiini samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega, peab teie arst jälgima teie kilpnäärme talitlust ja võib-olla peate kohandama *TM* annust.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek oktoobris 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28.11.2022
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	26.01.2023