

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per levotiroxina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'interferenza della biotina con gli esami di funzionalità tiroidea provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, la maggior parte dei casi descritti presenta una cronologia compatibile senza fattori confondenti. I risultati degli esami di laboratorio sono tornati alla normalità in seguito alla sospensione della biotina o all'uso di un metodo di analisi diverso, il che indica un'associazione causale tra interferenza di laboratorio e biotina. Dato l'uso sempre più comune di integratori di biotina in dosi elevate e la prevalenza di ipotiroidismo con dipendenza dalla misurazione periodica degli esami di funzionalità tiroidea per l'aggiustamento del dosaggio di T4, esiste un significativo rischio potenziale di gestione clinica errata di questi pazienti basata sui risultati fuorvianti di esami. La determinazione dell'assunzione di biotina sarebbe particolarmente importante in situazioni che richiedono una titolazione più precisa del dosaggio di levotiroxina, ad esempio nelle donne in gravidanza, nei bambini, negli anziani e nei pazienti monitorati per tumore della tiroide residuo o recidivante.

Inoltre, sulla base dei dati disponibili sull'interazione farmacologica tra levotiroxina ed erba di San Giovanni provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, compresi alcuni casi con un rapporto temporale indicativo e una risposta positiva alla sospensione del farmaco (*dechallenge* positivo), e dato che l'erba di San Giovanni è descritta come un potente induttore di diversi enzimi metabolici del fegato, in particolare CYP3A, con una potenza simile ad altri potenti induttori enzimatici noti come rifampicina e fenobarbitale che sono già elencati nelle informazioni sul medicinale (AUC dei substrati della sonda è diminuita dell'80%), questa interazione farmacologica con l'erba di San Giovanni deve essere aggiunta alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti levotiroxina.

Infine, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno individuato diversi articoli della letteratura che descrivevano l'interazione tra levotiroxina e inibitori della pompa protonica (*proton-pump inhibitors, PPI*). Alcuni casi sono stati identificati nelle banche dati sulla sicurezza, con una cronologia compatibile e un aumento del TSH nel sangue o dell'ipotiroidismo, che erano indicativi di una possibile mancata efficacia di levotiroxina in seguito alla somministrazione concomitante di PPI. Studi hanno dimostrato che l'acidità gastrica favorisce la dissoluzione delle compresse di levotiroxina. Pertanto, i PPI, che inibiscono la secrezione di acido gastrico, possono ridurre l'assorbimento di levotiroxina, in particolare nella formulazione in compresse. La frequenza dell'ingestione concomitante di levotiroxina e PPI può essere considerata relativamente comune, dato che l'ipotiroidismo e il reflusso gastrico sono malattie comuni. Come la levotiroxina, i PPI vengono solitamente assunti a digiuno prima della colazione e il loro effetto dura 48 ore. Una riduzione dell'assorbimento di levotiroxina è associata a un aumento dei valori di TSH: in genere, questo effetto induce i medici ad aumentare la dose giornaliera di levotiroxina compresse, o altrimenti a passare il paziente a formulazioni con biodisponibilità più elevata.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti levotiroxina debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## Spiegazione dettagliata in merito ai motivi delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il PRAC ha raccomandato di modificare le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti levotiroxina per aggiungere l'interazione farmacologica tra levotiroxina ed erba di San Giovanni sulla base delle suddette conclusioni scientifiche.

Il CMDh ha ricevuto un'osservazione da parte di uno Stato Membro sul testo relativo all'interazione farmacologica tra levotiroxina ed erba di San Giovanni raccomandata dal PRAC per il paragrafo 2 del

foglio illustrativo: tale osservazione riguardava il fatto che le indicazioni per l'erba di San Giovanni dettagliate nel testo proposto per il foglio illustrativo (*... un medicinale di origine vegetale usato per trattare la depressione lieve e l'ansia lieve*) non sono indicazioni approvate per l'erba di San Giovanni in tutti gli Stati membri.

Pertanto, il CMDh ha convenuto all'unanimità che il testo per il paragrafo 2 del foglio illustrativo proposto nella raccomandazione del PRAC in merito all'interazione farmacologica tra levotiroxina ed erba di San Giovanni sia modificato al fine di non specificare tra parentesi le indicazioni esemplificative dei prodotti contenenti erba di San Giovanni. Le modifiche finali proposte alle informazioni sul prodotto sono riportate nell'allegato II.

### **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levotiroxina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i levotiroxina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti levotiroxina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4:

### **Interferenze con esami di laboratorio:**

**La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati su un'interazione biotina/streptavidina, producendo risultati falsamente ridotti o falsamente aumentati. A dosi più elevate di biotina, aumenta il rischio di interferenza.**

**Nell'interpretazione dei risultati degli esami di laboratorio, deve essere presa in considerazione una possibile interferenza con biotina, specialmente se si osserva una mancata coerenza con la presentazione clinica.**

**Per i pazienti che assumono prodotti contenenti biotina, il personale di laboratorio deve essere informato quando è richiesto un esame della funzionalità tiroidea. Se disponibili, devono essere utilizzati esami alternativi non sensibili a interferenze con biotina (vedere paragrafo 4.5).**

Paragrafo 4.5:

### **Interferenze con esami di laboratorio:**

**La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati su un'interazione biotina/streptavidina, producendo risultati falsamente ridotti o falsamente aumentati (vedere paragrafo 4.4).**

## Foglio illustrativo

Paragrafo 2:

Avvertenze e precauzioni

[...]

**se sta per sottoporsi a esami di laboratorio per monitorare i livelli di ormoni della tiroide, deve informare il medico e/o il personale di laboratorio che sta assumendo o ha recentemente assunto biotina (nota anche come vitamina H, vitamina B7 o vitamina B8). La biotina può influenzare i risultati degli esami di laboratorio. A seconda dell'esame, i risultati possono essere falsamente alti o falsamente bassi a causa della biotina. Il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di biotina prima di eseguire gli esami di laboratorio. Deve inoltre sapere che anche altri prodotti che potrebbe assumere, quali complessi multivitaminici o integratori per capelli, pelle e unghie, potrebbero contenere biotina. Ciò potrebbe influenzare i risultati degli esami di laboratorio. Informi il medico e/o il personale di laboratorio se sta assumendo tali prodotti (tenga presente le informazioni di cui al paragrafo Altri medicinali e [nome di fantasia] XX µg).**

Altri medicinali e [nome di fantasia] XX µg [...]

**Se sta assumendo o ha recentemente assunto biotina, deve informare il medico e/o il personale di laboratorio quando sta per sottoporsi a esami di laboratorio per monitorare i livelli di ormoni della tiroide. La biotina può influenzare i risultati degli esami di laboratorio (vedere il paragrafo "avvertenze e le precauzioni").**

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### Paragrafo 4.5:

Effetti dei medicinali che inducono il citocromo P-450: Induttori enzimatici quali ... **prodotti contenenti erba di San Giovanni (Hypericum perforatum L.)** possono aumentare la clearance epatica di levotiroxina, con conseguente riduzione delle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei.

**Pertanto, i pazienti in terapia sostitutiva tiroidea possono necessitare di un aumento della dose di ormoni tiroidei in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali.**

## Foglio illustrativo

### Paragrafo 2:

L'effetto di <nome di fantasia> è influenzato da altri medicinali nel modo seguente:

**[...] prodotti contenenti erba di San Giovanni (un medicinale di origine vegetale).**

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### Paragrafo 4.5:

#### **Inibitori della pompa protonica (PPI):**

**La co-somministrazione con PPI può causare una riduzione dell'assorbimento degli ormoni tiroidei, per effetto dell'aumento del pH intragastrico causato dai PPI.**

**Durante il trattamento concomitante si raccomandano monitoraggio regolare della funzionalità tiroidea e monitoraggio clinico. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di ormoni tiroidei.**

**Occorre prestare attenzione anche al termine del trattamento con PPI.**

## Foglio illustrativo

### Paragrafo 2:

Altri medicinali e [nome di fantasia] XX µg

L'effetto di [nome di fantasia] XX µg è influenzato da altri medicinali nel modo seguente:

[...]

#### **Inibitori della pompa protonica:**

[...]

**Gli inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo e lansoprazolo) sono utilizzati per ridurre la quantità di acido prodotta dallo stomaco, che può diminuire l'assorbimento di levotiroxina dall'intestino e quindi renderla meno efficace. Se sta assumendo levotiroxina durante il trattamento con inibitori della pompa protonica, il medico deve monitorare la sua funzionalità tiroidea e potrebbe dover modificare la dose di \*TM\*.**

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28/11/2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26/01/2023