

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto levotiroksino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgiant į spontaniniuose pranešimuose ir mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis apie biotino poveikį skydliaukės funkcijos tyrimų rezultatams, dauguma aprašytų atvejų chronologija atitiko prielaidas dėl priežastinio ryšio ir nebuvo nustatyta iškraipančiųjų veiksmų, be to, laboratorinių tyrimų rezultatai normalizavosi nutraukus biotino vartojimą arba naudojant kitą tyrimo metodą, ir tai patvirtina biotino priežastinį ryšį su poveikiu laboratorinių tyrimų rezultatams. Atsižvelgiant į tai, kad žmonės vis dažniau didelėmis dozėmis vartoja biotino papildus ir į tai, kad yra daug sergančiųjų hipotiroze, kuriems periodiškai reikia atlikti skydliaukės funkcijos tyrimus T4 dozei pakoreguoti, didelė tikimybė, kad, remiantis klaidingais tyrimų rezultatais, šie pacientai bus gydomi netinkamai. Tais atvejais, kai būtina tiksliau titruoti levotiroksino dozę, pvz., nėščiosioms, vaikams, senyviems pacientams ir pacientams, kurie stebimi dėl išliekančio arba pasikartojančio skydliaukės vėžio, būtų ypač svarbu nustatyti, ar pacientas vartoja biotiną.

Be to, remiantis spontaniniuose pranešimuose ir mokslinėje literatūroje pateiktais duomenimis apie levotiroksino ir jonažolės preparatų sąveiką, įskaitant kai kuriuos atvejus, kuriais buvo nustatytas galimas ryšys laiko atžvilgiu ir gauti teigiami vaistinio preparato vartojimo nutraukimo tyrimo rezultatai, taip pat atsižvelgiant į tai, kad jonažolės preparatai aprašomi kaip stiprūs kelių kepenų metabolinių fermentų, ypač CYP3A, induktoriai, kurių poveikio stiprumas panašus į kitų žinomų stiprių fermentų induktorių, kaip antai rifampicino ir fenobarbitalio, kurie jau įtraukti į vaistinio preparato informacinius dokumentus (tiriamųjų substratų AUC sumažėjo 80 proc.), informacija apie šią vaistinių preparatų sąveiką su jonažolės preparatais turėtų būti įtraukta į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levotiroksino, informacinius dokumentus.

Galiausiai, registruotojai rado kelis mokslinius straipsnius, kuriuose aprašyta levotiroksino ir protonų siurblio inhibitorių (PSI) sąveika. Jų saugumo duomenų bazėse buvo nustatyti keli atvejai, kuriais įvykių chronologija atitiko prielaidas dėl priežastinio ryšio ir buvo nustatytas padidėjęs TSH kiekis kraujyje arba hipotirozė, o tai leido padaryti prielaidą, kad levotiroksinas buvo nepakankamai veiksmingas dėl tuo pat metu vartoto PSI. Tyrimai parodė, kad skrandžio rūgštingumas paspartina levotiroksino tablečių tirpimą. Taigi, protonų siurblio inhibitoriai, kurie slopina skrandžio rūgšties išsiskyrimą, gali sumažinti levotiroksino, ypač vartojamo tablečių forma, absorbciją. Galima teigti, kad levotiroksinas ir PSI palyginti dažnai vartojami tuo pat metu, atsižvelgiant į tai, kad hipotirozė ir skrandžio refluksas taip pat yra paplitusios ligos. Kaip ir levotiroksinas, protonų siurblio inhibitoriai paprastai vartojami nevalgius prieš pusryčius, ir jie veikia 48 valandas. Sumažėjusi levotiroksino absorbcija siejama su padidėjusiomis TSH vertėmis; paprastai gydytojai dėl to padidina levotiroksino tablečių paros dozę arba skiria pacientui kitus vaistinius preparatus, kurių biologinis prieinamumas didesnis.

PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levotiroksino, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Išsamus *CMD(h)* nuomonės ir *PRAC* rekomendacijos skirtumų priešasčių paaiškinimas

PRAC rekomendavo, remiantis pirmiau minėtomis mokslinėmis išvadomis, iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levotiroksino, informacinius dokumentus, siekiant į juos įtraukti informaciją apie levotiroksino ir jonažolės preparatų sąveiką.

CMD(h) gavo vienos valstybės narės pastabą dėl formuluotės, susijusios su levotiroksino ir jonažolės preparatų sąveika, kurią *PRAC* rekomendavo įtraukti į pakuotės lapelio 2 skyrių, dėl to, kad vertinimui pateiktoje pakuotės lapelio formuluotėje nurodytos jonažolės preparatų indikacijos (*... augalinis vaistinis preparatas, kuriuo gydoma lengvos formos depresija ir lengvos formos nerimas*) yra patvirtintos ne visose valstybėse narėse.

Todėl *CMD(h)* bendru sutarimu pritarė, kad *PRAC* rekomendacijoje pasiūlyta pakuotės lapelio 2 skyriaus formuluotė, susijusi su levotiroksino ir jonažolės preparatų sąveika, būtų iš dalies pakeista, kad skliausteliuose nebūtų nurodytos pavyzdinės vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, indikacijos. Galutiniai pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai išdėstyti II priede.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl levotiroksino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra levotiroksino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, tačiau turi būti padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levotiroksino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

Biotinas gali iškreipti biotino ir streptavidino sąveika pagrįstų imunologinių skydliaukės funkcijos tyrimų rezultatus, todėl atlikus tyrimus gauti rodikliai gali būti arba klaidingai mažesni, arba klaidingai didesni. Didėjant biotino dozėms, poveikio tyrimų rezultatams rizika didėja.

Vertinant laboratorinių tyrimų rezultatus, reikia atsižvelgti į galimą biotino poveikį tyrimų rezultatams, ypač jei pastebima, kad rezultatai neatitinka klinikinių požymių.

Laboratorijos darbuotojus reikia informuoti, kai skydliaukės funkcijos tyrimą prašoma atlikti pacientams, vartojantiems preparatus, kurių sudėtyje yra biotino. Esant galimybei, reikia atlikti kitus tyrimus, kurie nėra jautrūs biotino poveikiui (žr. 4.5 skyrių).

4.5 skyrius

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

Biotinas gali iškreipti biotino ir streptavidino sąveika pagrįstų imunologinių skydliaukės funkcijos tyrimų rezultatus, todėl atlikus tyrimus gauti rodikliai gali būti arba klaidingai mažesni, arba klaidingai didesni (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[...]

Jeigu Jums numatoma atlikti laboratorinius tyrimus skydliaukės hormonų kiekiui nustatyti, Jūs turite informuoti savo gydytoją ir (arba) laboratorijos darbuotojus, kad vartojate arba neseniai vartojote biotina (dar vadinama vitaminu H, vitaminu B7 arba vitaminu B8). Biotinas gali turėti įtakos Jūsų laboratorinių tyrimų rezultatams. Atsižvelgiant į tai, koks tyrimas atliekamas, dėl biotino poveikio tyrimų rodikliai gali būti klaidingai didesni arba klaidingai mažesni. Jūsų gydytojas gali paprašyti iki atliekant laboratorinius tyrimus nebevartoti biotino. Be to, Jūs turėtumėte žinoti, kad kitų preparatų, kuriuos Jūs galbūt vartojate, pvz., multivitaminų arba plaukams, odai ir nagams skirtų papildų, sudėtyje taip pat gali būti biotino. Tai gali turėti įtakos laboratorinių tyrimų rezultatams. Jeigu Jūs vartojate tokius preparatus, pasakykite apie tai savo gydytojui ir (arba) laboratorijos darbuotojams (atkreipkite dėmesį į informaciją, pateiktą skyriuje „Kiti vaistai ir [sugalvotas pavadinimas] XX µg“).

Kiti vaistai ir [sugalvotas pavadinimas] XX µg [...]

Jei Jums netrukus numatoma atlikti laboratorinius tyrimus skydliaukės hormonų kiekiui nustatyti, Jūs turite informuoti savo gydytoją ir (arba) laboratorijos darbuotojus, jeigu vartojate arba neseniai vartojote biotino. Biotinas gali turėti įtakos laboratorinių tyrimų rezultatams (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

Vaistinių preparatų, kurie yra citochromo P-450 induktoriai, poveikis. Dėl vaistinių preparatų, kurie yra fermentų induktoriai, kaip antai ... **preparatu, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum L.*)**, poveikio gali padidėti levotiroksino klirensas kepenyse, dėl to gali sumažėti skydliaukės hormono koncentracija serume.

Dėl šios priežasties pacientams, kuriems taikoma pakaitinė skydliaukės hormonų terapija, gali reikėti skirti didesnę skydliaukės hormono dozę, jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami tuo pat metu.

Pakuotės lapelis

2 skyrius.

<Sugalvotas pavadinimas> poveikiui turi įtaką kiti vaistai:

[...] vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (augaliniai vaistai).

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Skydliaukės hormonus vartojant kartu su PSI, dėl PSI sukeliama skrandžio pH padidėjimo gali sumažėti skydliaukės hormonų absorbcija.

Pacientui vartojant šiuos vaistinius preparatus derinyje, rekomenduojama reguliariai stebėti skydliaukės funkciją ir atlikti klinikinius tyrimus. Gali būti, kad reikės padidinti pacientui paskirtą skydliaukės hormonų dozę.

Užbaigus gydymą PSI, taip pat reikėtų imtis atsargumo priemonių.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Kiti vaistai ir [sugalvotas pavadinimas] XX µg

[Sugalvotas pavadinimas] XX µg poveikiui turi įtaką kiti vaistai:

[...]

Protonų siurblio inhibitoriai

[...]

Protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, rabeprazolas ir lanzoprazolas) vartojami siekiant sumažinti skrandyje gaminamos rūgšties kiekį; dėl šio poveikio gali sumažėti levotiroksino absorbcija iš žarnyno, todėl jo veiksmingumas gali sumažėti. Jeigu Jūs vartojate levotiroksiną ir Jums taikomas gydymas protonų siurblio inhibitoriais, Jūsų gydytojas turi stebėti Jūsų skydliaukės funkciją ir gali tekti pakoreguoti *TM* dozę.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022 m. lapkričio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. sausio 26 d.