

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par levotiroksīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā spontānos ziņojumos un zinātniskajā literatūrā pieejamos datus par biotīna ietekmi uz vairogdziedzera darbības testiem, lielākajai daļai aprakstīto gadījumu ir atbilstoša hronoloģija bez jaucējfaktoriem, laboratorijas testu rezultāti atgriezās normas robežās pēc biotīna lietošanas pārtraukšanas vai citas testa metodes izmantošanas, kas norāda uz cēloņsakarību starp laboratorijas testu novirzēm un biotīnu. Ņemot vērā, ka biotīna uztura bagātinātāji aizvien biežāk tiek izmantoti lielās devās, hipotireozes izplatību un to, ka pie hipotireozes ir nepieciešami vairogdziedzera funkcionālo testu periodiski mērījumi, lai pielāgotu T4 devu, pastāv ievērojama iespēja, ka šie pacienti, pamatojoties uz maldinošiem testu rezultātiem, var tikt nepareizi klīniski vadīti. Biotīna patēriņa noteikšana būtu īpaši svarīga situācijās, kad nepieciešama precīzāka levotiroksīna devas titrēšana, piemēram, grūtniecēm, bērniem, gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem, kuri tiek uzraudzīti attiecībā uz atlikušo vai recidivējošo vairogdziedzera vēzi.

Turklāt, pamatojoties uz pieejamiem datiem par levotiroksīna un divšķautņu asinszāles mijiedarbību, kas iegūti no spontāniem ziņojumiem un zinātniskās literatūras, tostarp dažos gadījumos ar izteiktu laika sakarību un pozitīvu ietekmi zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumā, un ņemot vērā, ka divšķautņu asinszāle ir spēcīgs vairāku aknu metabolisko enzīmu, jo īpaši CYP3A, induktors ar līdzīgu iedarbību kā citiem zināmiem spēcīgiem enzīmu induktoriem, piemēram, rifampicīnam un fenobarbitālam, kas jau ir norādīti zāļu aprakstā (vērtēto vielu AUC samazinājās par 80 %), šī zāļu mijiedarbība ar asinszāli ir jāiekļauj levotiroksīna saturošu zāļu informācijā.

Visbeidzot, reģistrācijas apliecības īpašnieki identificēja vairākus zinātniskās literatūras rakstus, kuros aprakstīta mijiedarbība starp levotiroksīnu un protonu sūkņa inhibitoriem (PSI). Daži gadījumi drošuma datu bāzēs tika identificēti ar saderīgu hronoloģiju un paaugstinātu TSH līmeni asinīs vai hipotireozi, kas liecināja par iespējamu levotiroksīna efektivitātes trūkumu vienlaicīgas PSI lietošanas dēļ. Pētījumos pierādīts, ka kuņģa skābums uzlabo levotiroksīna tablešu šķīšanu. Tādējādi PSI, kas nomāc kuņģa skābes sekrēciju, var samazināt levotiroksīna uzsūkšanos, īpaši tablešu formā. Levotiroksīna un PSI vienlaicīgas lietošanas biežumu var uzskatīt par salīdzinoši bieži sastopamu, ņemot vērā, ka hipotireoze un kuņģa atvilkis arī ir bieži sastopamas slimības. Tāpat kā levotiroksīnu, PSI parasti lieto tukšā dūšā pirms brokastīm, un to iedarbība ilgst 48 stundas. Samazināta levotiroksīna uzsūkšanās ir saistīta ar paaugstinātām TSH vērtībām, kas klīnicistiem parasti liek palielināt levotiroksīna tablešu dienas devu vai pāriet pacientam uz biopieejamākām zāļu formām.

PRAC secināja, ka levotiroksīna saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Detalizēts paskaidrojums par pamatojumu atšķirībām no PRAC ieteikuma

PRAC ieteica grozīt levotiroksīna saturošo zāļu informāciju, pievienojot zāļu mijiedarbību starp levotiroksīnu un asinszāli, pamatojoties uz iepriekš minētajiem zinātniskajiem secinājumiem.

CMDh ir saņēmusi vienas dalībvalsts komentāru par formulējumu saistībā ar zāļu mijiedarbību starp levotiroksīnu un divšķautņu asinszāli, ko PRAC ir ieteikusi lietošanas instrukcijas 2. punktā, attiecībā uz faktu, ka divšķautņu asinszāles indikācijas, kas sīki aprakstītas ierosinātajā zāļu lietošanas instrukcijas tekstā (*...augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas un vieglas trauksmes ārstēšanai*), nav apstiprinātas divšķautņu asinszāles indikācijas visās dalībvalstīs.

Tādēļ CMDh vienprātīgi vienojās, ka PRAC ieteikumā ierosinātais zāļu lietošanas instrukcijas 2. punkta formulējums par levotiroksīna un divšķautņu asinszāles mijiedarbību ir grozīts, lai iekavās nesniegtu detalizētu informāciju par divšķautņu asinszāli saturošu zāļu indikāciju piemēriem. Galīgie ierosinātie grozījumi zāļu informācijā ir izklāstīti II pielikumā.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par levotiroksīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur levotiroksīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur levotiroksīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam / reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts.

Mijiedarbība ar laboratorijas testu

Biotīns var ietekmēt vairogdziedzera imūntestus, kuru pamatā ir biotīna/streptavidīna mijiedarbība, radot klūdaini samazinātus vai klūdaini palielinātus testa rezultātus. Mijiedarbības risks paaugstinās līdz ar lielākām biotīna devām.

Interpretējot laboratorijas testu rezultātus, jāņem vērā iespējamā biotīna mijiedarbība, jo īpaši, ja tiek novērota neatbilstība ar klīnisko stāvokli.

Pacientiem, kuri lieto biotīnu saturošas zāles, laboratorijas personāls ir jāinformē, ja tiek pieprasīts veikt vairogdziedzera funkcionālo testu. Ja iespējams, jāizmanto alternatīvi testi, kas nav jutīgi pret biotīna izraisītiem traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. apakšpunkts.

Mijiedarbība ar laboratorijas testu:

Biotīns var ietekmēt vairogdziedzera imūntestus, kuru pamatā ir biotīna/streptavidīna mijiedarbība, radot vai nu nepatiesi samazinātus, vai klūdaini palielinātus testa rezultātus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[...]

Ja Jums tiek plānota laboratoriska testēšana vairogdziedzera hormonu līmeņa uzraudzībai, Jums jāinformē ārsts un/vai laboratorijas personāls, ka lietojat vai nesēn esat lietojis biotīnu (to sauc arī par H vitamīnu, B7 vitamīnu vai B8 vitamīnu). Biotīns var ietekmēt Jūsu laboratorijas testu rezultātus. Atkarībā no analizēm biotīna ietekmē rezultāti var būt klūdaini paaugstināti vai klūdaini pazemināti. Pirms laboratorijas testu veikšanas ārsts var lūgt Jums pārtraukt biotīna lietošanu. Jums arī jāzina, ka biotīnu var saturēt citas zāles, ko Jūs lietojat, piemēram, multivitamīni vai uztura bagātinātāji matiem, ādai un nagiem. Tas var ietekmēt laboratorijas analīžu rezultātus. Lūdzu, informējiet ārstu un/vai laboratorijas personālu, ja lietojat šādas zāles (lūdzu, nemiet vērā informāciju apakšpunktā „Citas zāles un [Piešķirtais nosaukums] XX µg”).

Citas zāles un [piešķirtais nosaukums] XX µg [...]

Ja Jūs lietojat vai nesēn esat lietojis biotīnu, Jums jāinformē ārsts un/vai laboratorijas personāls par to, kad Jums tiks veikta laboratoriskā testēšana vairogdziedzera hormonu līmeņa uzraudzīšanai. Biotīns var ietekmēt Jūsu laboratorijas testu rezultātus (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

Citohroma P-450 inducējošo zāļu iedarbība: Enzīmus stimulējošas zāles, piemēram... **zāles, kas satur divšķautņu asinszāli (Hypericum perforatum L.),** var palielināt levotiroksīna klirensu aknās, kā rezultātā samazinās vairogdziedzera hormona koncentrācija serumā.

Tādēļ pacientiem, kuri saņem vairogdziedzera aizstājterapiju, var būt nepieciešams palielināt vairogdziedzera hormona devu, ja šīs zāles lieto vienlaicīgi.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

<Piešķirtais nosaukums> iedarbību ietekmē citas zāles, kā norādīts tālāk.

[..] zāles, kas satur divšķautņu asinszāli (augu izcelsmes zāles).

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

Protonu sūkņa inhibitori (PSI):

Lietošana vienlaikus ar PSI var izraisīt vairogdziedzera hormonu uzsūkšanās samazināšanos, jo PSI dēļ paaugstinās intragastrālais pH.

Vienlaicīgas ārstēšanas laikā ieteicams regulāri uzraudzīt vairogdziedzera darbību un veikt klīnisko uzraudzību. Var būt nepieciešams palielināt vairogdziedzera hormonu devu.

Jāievēro piesardzība arī pēc ārstēšanas ar PSI pabeigšanas.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Citas zāles un [piešķirtais nosaukums] XX µg

[Piešķirtais nosaukums] XX µg iedarbību ietekmē citas zāles, kā norādīts tālāk.

[...]

Protonu sūkņa inhibitori

[...]

Protonu sūkņa inhibitorus (piemēram, omeprazolu, esomeprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu un lansoprazolu) lieto, lai samazinātu kuņģa skābes daudzumu, kas var samazināt levotiroksīna uzsūkšanos no zarnām un tādējādi padarīt to mazāk efektīvu. Ja Jūs lietojat levotiroksīnu, kamēr saņemat ārstēšanu ar protonu sūkņa inhibitoriem, Jūsu ārstam ir jāuzrauga Jūsu vairogdziedzera funkcija un, iespējams, jāpielāgo <Piešķirtais nosaukums> deva.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

| | |
|--|---|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana | <i>CMDh</i> 2022. gada oktobra sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm | 2022. gada 28. novembris |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu): | 2023. gada 26. janvāris |