

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lewotyroksyny, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących wpływu biotyny na wyniki badań czynności tarczycy, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych i literatury, większość opisanych przypadków wykazuje zgodność pod względem chronologii, przy braku czynników zakłócających; wyniki badań laboratoryjnych powróciły do wartości prawidłowych po odstawieniu biotyny lub zastosowaniu innej metody oznaczania, co wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy biotyny z zaburzeniem wyników badań laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę coraz częstsze stosowanie suplementów zawierających biotynę w dużych dawkach oraz częstość występowania niedoczynności tarczycy, a także konieczność wykonywania okresowych badań czynności tarczycy w celu dostosowania dawki T4, występuje znaczne prawdopodobieństwo niewłaściwego leczenia tych pacjentów ze względu na błędne wyniki badań. Określenie ilości przyjmowania biotyny byłoby szczególnie ważne w sytuacjach, w których konieczne jest dokładniejsze dostosowanie dawki lewotyroksyny, np. u kobiet w ciąży, dzieci, osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów monitorowanych pod względem resztkowego lub nawracającego raka tarczycy.

Ponadto na podstawie dostępnych danych dotyczących interakcji lewotyroksyny z ziołem dziurawca, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych i literatury, w tym pewnych przypadków wykazujących sugestywny związek czasowy i pozytywny skutek odstawienia, a także biorąc pod uwagę, że ziele dziurawca jest opisywane jako silny induktor kilku enzymów metabolicznych wątroby, zwłaszcza CYP3A, o sile działania zbliżonej do siły działania innych silnych induktorów enzymatycznych, takich jak ryfampicyna i fenobarbital, które zostały wymienione w drukach informacyjnych (AUC badanych substratów zmniejszyło się o 80%), do druków informacyjnych produktów zawierających lewotyroksynę należy dodać opis interakcji lewotyroksyny z ziołem dziurawca.

Podmioty odpowiedzialne wyszukiwały również kilka publikacji, w których opisano interakcję między lewotyroksyną a inhibitorami pompy protonowej (PPI, ang. proton-pump inhibitors). Niektóre przypadki zidentyfikowano w prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne bazach danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, z zachowaniem zgodnej chronologii i podwyższonego stężenia TSH we krwi albo niedoczynności tarczycy, co świadczyło o możliwym braku skuteczności działania lewotyroksyny z powodu jednoczesnego podawania PPI. Badania wykazały, że kwaśność soku żołądkowego zwiększa rozpuszczanie tabletek z lewotyroksyną. Tak więc PPI, które hamują wydzielanie kwasu żołądkowego, mogą powodować zmniejszenie wchłaniania lewotyroksyny, zwłaszcza podawanej w postaci tabletek. Jednoczesne przyjmowanie lewotyroksyny i PPI można uznać za stosunkowo częste, biorąc pod uwagę, że niedoczynność tarczycy i refluks żołądkowo-przełykowy są równie częstymi chorobami. Inhibitory pompy protonowej, podobnie jak lewotyroksyna, są zazwyczaj przyjmowane na czczo przed śniadaniem, a ich działanie utrzymuje się przez 48 godzin. Zmniejszone wchłanianie lewotyroksyny jest związane ze zwiększonymi stężeniami TSH, co zazwyczaj skłania lekarzy do zwiększenia dobowej dawki lewotyroksyny w tabletkach albo do zmiany leków stosowanych przez pacjenta na bardziej biodostępne postaci farmaceutyczne.

Dlatego komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających lewotyroksynę należy odpowiednio zmodyfikować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Szczegółowe wyjaśnienie podstaw różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Komitet PRAC zalecił zmianę druków informacyjnych produktów zawierających lewotyroksynę, w celu dodania opisu interakcji lewotyroksyny z ziołem dziurawca na podstawie wyżej wymienionych wniosków naukowych.

Grupa koordynacyjna CMDh otrzymała od jednego z państw członkowskich uwagę odnoszącą się do treści dotyczącej interakcji lewotyroksyny z ziołem dziurawca, zaleconej przez PRAC do umieszczenia w punkcie 2 Ulotki dla pacjenta, jako że wskazania do stosowania ziela dziurawca, wymienione w proponowanym zapisie Ulotki (*...ziołowy produkt leczniczy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i*

łagodnych zespołów lekowych), nie są wskazaniami do stosowania ziele dziurawca zatwierdzonymi we wszystkich państwach członkowskich.

W związku z tym grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się, by treść punktu 2 Ulotki dla pacjenta, zaproponowana w zaleceniu komitetu PRAC, dotyczącym interakcji lewotyroksyny z ziele dziurawca, zmienić tak, by nie umieszczać w nawiasach przykładowych wskazań do stosowania produktów zawierających ziele dziurawca. Ostateczne proponowane zmiany w drukach informacyjnych przedstawiono w aneksie II.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lewotyroksyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną lewotyroksynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lewotyroksynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Biotyna może wpływać na wyniki badań immunologicznych tarczycy opartych na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywego zmniejszenia lub fałszywego zwiększenia wartości wyników badań. Ryzyko takiego wpływu zwiększa się wraz z dawką biotyny.

Podczas interpretacji wyników badań laboratoryjnych należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu biotyny, zwłaszcza jeśli stwierdzi się brak spójności wyników z obrazem klinicznym.

Jeśli przeprowadza się badania czynności tarczycy u pacjentów przyjmujących produkty zawierające biotynę, należy poinformować o tym pracowników laboratorium. Należy zastosować alternatywne metody oznaczania, nie ulegające wpływowi biotyny, jeśli są one dostępne (patrz punkt 4.5).

Punkt 4.5

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Biotyna może wpływać na wyniki badań immunologicznych tarczycy, opartych na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywego zmniejszenia lub fałszywego zwiększenia wartości wyników badań (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[...]

jeżeli u pacjenta mają zostać wykonane badania laboratoryjne sprawdzające stężenie hormonów tarczycy, pacjent powinien poinformować lekarza lub pracowników laboratorium o obecnym lub niedawnym przyjmowaniu biotyny (występującej też pod nazwami: witamina H, witamina B7 albo witamina B8). Biotyna może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych. W zależności od rodzaju badania, jego wyniki mogą być fałszywie zwiększone lub fałszywie zmniejszone z powodu przyjmowania biotyny. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie stosowania biotyny przed wykonaniem badań laboratoryjnych. Należy również pamiętać, że inne przyjmowane przez pacjenta produkty, takie jak preparaty multiwitaminowe lub suplementy na włosy, skórę i paznokcie, mogą także zawierać biotynę. Może to wpłynąć na wyniki badań laboratoryjnych. Jeśli pacjent przyjmuje takie produkty, powinien poinformować o tym lekarza lub pracowników laboratorium (należy zapoznać się z informacjami w punkcie „Lek [nazwa własna] XX µg a inne leki”).

Lek [nazwa własna] XX µg a inne leki [...]

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lub niedawno przyjmował biotynę, musi poinformować o tym lekarza lub pracowników laboratorium, jeśli mają być u niego wykonane badania

laboratoryjne hormonów tarczycy. Biotyna może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych (patrz „Ostrzeżenia i Środki ostrożności”).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

Działanie leków będących induktorami cytochromu P-450. Leki indukujące enzymy, takie jak... **leki zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum L.)**, mogą zwiększać klirens wątrobowy lewotyroksyny, co prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonu tarczycy w surowicy.

Dlatego u pacjentów stosujących leczenie hormonalne w związku z chorobami tarczycy może być konieczne zwiększenie dawki hormonu tarczycy, jeśli leki te są podawane jednocześnie.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2:

Na działanie leku <nazwa własna> wpływ mają następujące inne leki:

[...] leki zawierające ziele dziurawca (niektóre leki ziołowe).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

Inhibitory pompy protonowej (PPI)

Jednoczesne podawanie z PPI może spowodować zmniejszenie wchłaniania hormonów tarczycy ze względu na zwiększenie pH soku żołądkowego wywołane przez PPI.

Podczas jednoczesnego leczenia zaleca się regularne kontrolowanie czynności tarczycy oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Konieczne może być zwiększenie dawki hormonów tarczycy.

Należy również zachować ostrożność podczas kończenia leczenia PPI.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2:

Lek [nazwa własna] XX µg a inne leki

Na działanie leku [nazwa własna] XX µg mają wpływ następujące inne leki:

[...]

Inhibitory pompy protonowej

[...]

Inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lanzoprazol) stosuje się w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu przez żołądek, co może osłabić wchłanianie lewotyroksyny z jelita i sprawić, że będzie ona mniej skuteczna. Jeśli pacjent przyjmuje lewotyroksynę w trakcie leczenia inhibitorami pompy protonowej, lekarz powinien monitorować czynność tarczycy i w razie konieczności zmodyfikować dawkę leku <nazwa własna>.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28. listopada 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26. stycznia 2023 r.