

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a levotiroxina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre a interferência da biotina nos testes da função tiroideia a partir de notificações espontâneas e da literatura, a maioria dos casos descritos tem uma cronologia compatível sem fatores confundidores, os resultados das análises clínicas voltaram ao normal após a retirada da biotina ou a utilização de um método de ensaio diferente, indicando uma associação causal de interferência laboratorial com a biotina. Dada a utilização cada vez mais frequente de suplementos de biotina em doses elevadas e a prevalência de hipotireoidismo com dependência de avaliações periódicas com base em testes da função tiroideia para ajuste da dose de T4, existe um potencial significativo de má gestão clínica destes doentes com base em resultados de exames enganosos. A determinação do aporte de biotina seria particularmente importante em situações que exijam uma titulação mais exata da dose de levotiroxina, tais como em mulheres grávidas, em crianças, em idosos e em doentes monitorizados relativamente à presença de carcinoma residual ou recorrente da tiroide.

Adicionalmente, com base nos dados disponíveis sobre a interação medicamentosa entre levotiroxina e hipericão a partir de notificações espontâneas e da literatura, incluindo alguns casos com uma relação temporal sugestiva e uma suspensão da utilização do medicamento (*dechallenge*) positiva, e dado que o hipericão é descrito como um indutor potente de várias enzimas metabólicas hepáticas, especialmente do CYP3A, com uma potência semelhante à de outros indutores enzimáticos potentes conhecidos, como a rifampicina e o fenobarbital, que já se encontram enumerados na informação do medicamento (a AUC dos substratos sonda diminuiu 80 %), esta interação medicamentosa com o hipericão deve ser adicionada à Informação do Medicamento dos medicamentos que contêm levotiroxina.

Por último, os titulares das AIM identificaram vários artigos na literatura que descreviam a interação entre a levotiroxina e os inibidores da bomba de prótons (IBP). Foram identificados alguns casos nas suas bases de dados de segurança, com cronologia compatível e aumento da TSH no sangue ou hipotireoidismo, os quais foram sugestivos de possível falta de eficácia da levotiroxina devido à administração concomitante de IBP. Os estudos demonstraram que a acidez gástrica aumenta a dissolução dos comprimidos de levotiroxina. Assim, os IBP, que suprimem a secreção de ácido gástrico, podem diminuir a absorção da levotiroxina administrada, em particular na formulação em comprimidos. Uma ingestão concomitante de levotiroxina e IBP pode ser considerada relativamente frequente, dado que o hipotireoidismo e o refluxo gastroesofágico também são doenças frequentes. Tal como a levotiroxina, os IBP são geralmente tomados em jejum, antes do pequeno-almoço, e o seu efeito dura 48 horas. A redução da absorção da levotiroxina está associada a valores aumentados de TSH, o que, de um modo geral, leva os médicos a aumentar a dose diária de levotiroxina em comprimidos ou a mudar o doente para formulações com maior biodisponibilidade.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm levotiroxina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Explicação detalhada dos fundamentos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O PRAC recomendou a alteração da informação do medicamento dos medicamentos que contêm levotiroxina, de modo a acrescentar a interação medicamentosa entre a levotiroxina e o hipericão, com base nas conclusões científicas supracitadas.

O CMDh recebeu uma observação de um Estado-Membro sobre a redação relativa à interação medicamentosa entre a levotiroxina e o hipericão recomendada pelo PRAC para a secção 2 do Folheto Informativo, relativamente ao facto de as indicações para o hipericão detalhadas na redação proposta para o FI (*...um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão ligeira e a ansiedade ligeira*) não serem indicações aprovadas para o hipericão em todos os Estados-Membros.

Por conseguinte, o CMDh concordou, por consenso, que a redação para a secção 2 do Folheto Informativo proposta na recomendação do PRAC relativa à interação medicamentosa entre a levotiroxina e o hipericão deve ser alterada de forma a não detalhar os exemplos de indicações de medicamentos que contêm hipericão entre parênteses. As alterações finais propostas à informação do medicamento são apresentadas no anexo II.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à levotiroxina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) levotiroxina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm levotiroxina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4:

Interferências com análises clínicas:

A biotina pode interferir com os imunoensaios da tiroide que se baseiam numa interação biotina/estreptavidina, conduzindo a resultados falsamente baixos ou falsamente elevados. O risco de interferência aumenta com doses mais elevadas de biotina.

Na interpretação dos resultados das análises clínicas, deve ser tida em consideração a possível interferência da biotina, especialmente se for observada uma falta de coerência com a apresentação clínica.

Para os doentes que estejam a tomar medicamentos que contêm biotina, os técnicos de laboratório devem ser informados quando for solicitado um teste da função tiroideia. Se disponível, devem ser utilizados testes alternativos não suscetíveis à interferência da biotina. (ver secção 4.5)

Secção 4.5:

Interferências com análises clínicas:

A biotina pode interferir com os imunoensaios da tiroide que se baseiam numa interação biotina/estreptavidina, conduzindo a resultados falsamente baixos ou falsamente elevados (ver secção 4.4).

Folheto Informativo

Secção 2:

Advertências e precauções

[...]

Se estiver prestes a realizar análises clínicas para monitorização dos seus níveis de hormona tiroideia, deve informar o seu médico e/ou o pessoal de laboratório de que está a tomar ou tomou recentemente biotina (também conhecida como vitamina H, vitamina B7 ou vitamina B8). A biotina pode afetar os resultados das suas análises clínicas. Consoante o teste, os resultados podem ser falsamente elevados ou falsamente baixos devido à biotina. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar biotina antes de realizar análises clínicas. Deve igualmente estar ciente de que outros medicamentos que possa tomar, como multivitaminas ou suplementos para o cabelo, pele ou unhas, também podem conter biotina. Tal pode afetar os resultados das análises clínicas. Informe o seu médico e/ou o pessoal de laboratório se estiver a tomar esses medicamentos (tenha em atenção a informação na secção Outros medicamentos e [nome de fantasia] XX µg).

Outros medicamentos e [nome de fantasia] XX µg [...]

Se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente biotina, deve informar o seu médico e/ou o pessoal de laboratório quando estiver prestes a realizar análises clínicas para monitorização dos seus níveis de hormona da tiroide. A biotina pode afetar os resultados das suas análises clínicas (ver advertências e precauções).

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.5:

Efeitos de medicamentos indutores do citocromo P-450: Os medicamentos indutores enzimáticos, tais como ... **medicamentos que contêm hipericão (*Hypericum perforatum L.*)**, podem aumentar a depuração hepática da levotiroxina, resultando em concentrações séricas reduzidas da hormona tiroideia.

Por conseguinte, os doentes em terapêutica de substituição da tiroide podem necessitar de um aumento da respetiva dose de hormona da tiroide caso estes medicamentos sejam administrados concomitantemente.

Folheto Informativo

Secção 2:

O efeito de <nome de fantasia> é influenciado por outros medicamentos do seguinte modo:

[...] medicamentos que contêm hipericão (um medicamento à base de plantas).

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.5:

Inibidores da bomba de protões (IBP):

A coadministração de IBP pode causar uma diminuição da absorção das hormonas tiroideias devido ao aumento do pH intragástrico provocado pelos IBP.

Recomenda-se a monitorização regular da função tiroideia e a monitorização clínica durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário aumentar a dose de hormonas tiroideias.

Devem também ser tomadas precauções quando o tratamento com IBP terminar.

Folheto Informativo

Secção 2:

Outros medicamentos e [nome de fantasia] XX µg

O efeito de [nome de fantasia] XX µg é influenciado por outros medicamentos do seguinte modo:

[...]

Inibidores da bomba de protões:

[...]

Os inibidores da bomba de protões (tais como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e lansoprazol) são utilizados para reduzir a quantidade de ácido produzido pelo estômago, o que pode reduzir a absorção da levotiroxina a partir do intestino e, desse modo, torná-la menos eficaz. Se estiver a tomar levotiroxina durante o tratamento com inibidores da bomba de protões, o seu médico deve monitorizar a sua função tiroideia e pode ter de ajustar a dose de *TM*.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Adoção da posição do CMDh: | Reunião do CMDh de outubro de 2022 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 28 de novembro de 2022 |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 26 de janeiro de 2023 |