

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor  
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru levotiroxină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind interferența biotinei cu testele funcției tiroidiene, provenite din raportările spontane și din literatura de specialitate, majoritatea cazurilor descrise au o cronologie compatibilă, fără factori de confuzie, rezultatele testelor de laborator au revenit la normal după retragerea biotinei sau utilizarea unei metode de testare diferite, indicând o legătură cauzală între interferența analizelor de laborator cu biotina. Având în vedere utilizarea din ce în ce mai frecventă a suplimentelor de biotină în doze mari și prevalența hipotiroidismului cu dependența de măsurarea periodică a testelor funcției tiroidiene pentru ajustarea dozei de T4, există un potențial semnificativ de gestionare defectuoasă clinică a acestor pacienți, pe baza unor rezultate ale analizelor care pot induce în eroare. Determinarea aportului de biotină ar fi deosebit de importantă în situațiile care necesită o titrare mai exactă a dozei de levotiroxină, de exemplu la femeile gravide, la copii, la vârstnici, precum și la pacienții monitorizați pentru cancer tiroidian rezidual sau recurent.

În plus, pe baza datelor disponibile din raportările spontane și din literatura de specialitate privind interacțiunea medicamentoasă dintre levotiroxină și sunătoare, inclusiv în unele cazuri cu o relație temporală sugestivă și o remitere a reacției adverse după întreruperea tratamentului, și având în vedere că sunătoarea este descrisă ca fiind un inductor puternic al mai multor enzime metabolice hepatice, în special CYP3A, cu o potență similară cu cea a altor inductori enzimatici puternici cunoscuți, cum ar fi rifampicina și fenobarbitalul, care sunt deja menționați în informațiile referitoare la medicament (ASC a substraturilor a scăzut cu 80 %), această interacțiune medicamentoasă cu sunătoarea trebuie adăugată la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin levotiroxină.

În final, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au identificat mai multe articole din literatura de specialitate care descriu interacțiunea dintre levotiroxină și inhibitorii pompei de protoni (IPP). Unele cazuri au fost identificate în bazele lor de date privind siguranța, cu o cronologie compatibilă și cu un nivel crescut al TSH-ului în sânge sau hipotiroidism, care au sugerat o posibilă lipsă de eficacitate a levotiroxinei din cauza administrării concomitente de IPP. Studiile au demonstrat că aciditatea gastrică intensifică dizolvarea comprimatelor de levotiroxină. Astfel, IPP-urile, care suprimă secreția de acid gastric, pot reduce absorbția levotiroxinei administrate, în special sub formă de comprimate. Frecvența unei ingestii concomitente de levotiroxină și IPP poate fi considerată relativ frecventă, având în vedere că hipotiroidismul și refluxul gastric sunt, de asemenea, boli frecvente. La fel ca levotiroxina, IPP-urile se administrează de obicei în condiții de repaus alimentar înainte de micul dejun, iar efectul lor durează 48 de ore. Absorbția redusă a levotiroxinei este asociată cu valori crescute ale TSH-ului, determinând în general medicii să mărească doza zilnică a comprimatului de levotiroxină sau, în caz contrar, să orienteze pacientul către mai multe formulări biodisponibile.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin levotiroxină trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## Explicația detaliată a motivelor care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

PRAC a recomandat modificarea informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin levotiroxină pentru a adăuga interacțiunea medicamentoasă dintre levotiroxină și sunătoare, pe baza concluziilor științifice menționate mai sus.

CMDh a primit un comentariu din partea unui stat membru cu privire la formularea referitoare la interacțiunea medicamentoasă dintre levotiroxină și sunătoare recomandată de PRAC pentru punctul 2 din prospect, în ceea ce privește faptul că indicațiile pentru sunătoare detaliate în formularea propusă pentru prospect (*... un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei ușoare și a anxietății ușoare*) nu sunt indicații aprobate pentru sunătoare în toate statele membre.

Prin urmare, CMDh a fost de acord prin consens ca formularea de la punctul 2 din prospect, propusă în recomandarea PRAC privind interacțiunea medicamentoasă dintre levotiroxină și sunătoare, să fie

modificată pentru a nu detalia în paranteză indicațiile date exemplu despre medicamentele care conțin sunătoare. Modificările finale propuse pentru informațiile referitoare la medicament sunt prezentate în anexa II.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru levotiroxină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin levotiroxină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin levotiroxină, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

## Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.4:

### **Interferențe cu testul de laborator:**

**Biotina poate interfera cu imunoevaluările tiroidiene care se bazează pe o interacțiune biotină/streptavidină, ceea ce duce fie la rezultate ale testului fals scăzute, fie la rezultate ale testului fals crescute. Riscul de interferență crește odată cu creșterea dozelor de biotină.**

**La interpretarea rezultatelor testelor de laborator, trebuie luată în considerare o posibilă interferență a biotinei, în special în cazul în care se observă o lipsă de coerență cu manifestările clinice.**

**În cazul pacienților care iau medicamente care conțin biotină, personalul de laborator trebuie informat atunci când este necesară efectuarea unui test al funcției tiroidiene. Dacă sunt disponibile, trebuie utilizate teste alternative care să nu fie sensibile la interferența biotinei. (vezi pct. 4.5)**

Punctul 4.5:

### **Interferențe cu testul de laborator:**

**Biotina poate interfera cu imunoevaluările tiroidiene care se bazează pe o interacțiune biotină/streptavidină, ceea ce duce fie la rezultate ale testului fals scăzute, fie la rezultate ale testului fals crescute (vezi pct. 4.4).**

## Prospectul

Punctul 2:

Atenționări și precauții

[...]

**dacă urmează să fiți supus unor teste de laborator pentru monitorizarea concentrațiilor de hormoni tiroidieni, trebuie să informați medicul dumneavoastră și/sau personalul de laborator că luați sau ați luat recent biotină (numită și vitamina H, vitamina B7 sau vitamina B8). Biotina vă poate afecta rezultatele testelor de laborator. În funcție de test, rezultatele pot fi fals crescute sau fals scăzute din cauza biotinei. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să întrerupeți administrarea de biotină înainte de a efectua teste de laborator. De asemenea, trebuie să știți că și alte produse pe care este posibil să le luați, cum ar fi multivitamine sau suplimente pentru păr, piele și unghii, pot conține biotină. Acest lucru ar putea afecta rezultatele testelor de laborator. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră și/sau personalul de laborator dacă luați astfel de medicamente (Vă rugăm să rețineți informațiile de la punctul Alte medicamente și [Numele inventat] XX µg).**

Alte medicamente și [Numele inventat] XX µg [...]

**Dacă luați sau ați luat recent biotină, trebuie să informați medicul dumneavoastră și/sau personalul de laborator când urmează să fiți supus unui test de laborator pentru monitorizarea concentrațiilor de hormoni tiroidieni. Biotina vă poate afecta rezultatele testelor de laborator (vezi Atenționări și precauții).**

## Rezumatul caracteristicilor produsului

### Punctul 4.5:

Efectele medicamentelor care induc citocromul P-450: Medicamentele inductoare enzimatic, cum ar fi ... **medicamentele care conțin sunătoare (Hypericum perforatum L.)**, pot mări clearance-ul hepatic al levotiroxinei, ducând la reducerea concentrațiilor serice ale hormonului tiroidian.

**Prin urmare, pacienții care urmează o terapie de substituție tiroidiană pot avea nevoie de o creștere a dozei de hormon tiroidian dacă aceste medicamente se administrează concomitent.**

## Prospectul

### Punctul 2:

Efectul <numele inventat> este influențat de alte medicamente, după cum urmează:

**[...] medicamente care conțin sunătoare (un medicament din plante).**

## Rezumatul caracteristicilor produsului

### Punctul 4.5:

#### **Inhibitori ai pompei de protoni (IPP):**

**Administrarea concomitentă cu IPP-uri poate cauza o scădere a absorbției hormonilor tiroidieni din cauza creșterii pH-ului gastric cauzat de IPP-uri.**

**Pe durata tratamentului concomitent se recomandă monitorizarea regulată a funcției tiroidiene și monitorizarea clinică. Poate fi necesară creșterea dozei de hormoni tiroidieni.**

**Se recomandă precauție și la încheierea tratamentului cu IPP.**

## Prospectul

### Punctul 2:

Alte medicamente și [Numele inventat] XX μg

Efectul [numele inventat] XX μg este influențat de alte medicamente, după cum urmează:

[...]

#### **Inhibitori ai pompei de protoni:**

[...]

**Inhibitorii pompei de protoni (cum sunt omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol și lansoprazol) se utilizează pentru a reduce cantitatea de acid produsă de stomac, ceea ce poate să reducă absorbția levotiroxinei din intestin și, prin urmare, să îi reducă eficacitatea. Dacă luați levotiroxină în timpul tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția tiroidiană și este posibil să fie necesar să vă ajusteze doza de \*TM\*.**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 noiembrie 2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26 ianuarie 2023