

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)  
o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre levotyroxín sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o interferencii biotínu s testami funkcie štítnej žľazy zo spontánnych hlásení a literatúry má väčšina opísaných prípadov kompatibilnú chronológiu bez mätúcich faktorov, výsledky laboratórných testov sa po vysadení biotínu alebo použití inej testovacej metódy vrátili na normálnu úroveň, čo naznačuje príčinnú súvislosť laboratórnej interferencie biotínu. Vzhľadom na čoraz častejšie používanie výživových doplnkov s obsahom biotínu vo vysokej dávke a prevalenciu hypotyreózy vo vzťahu k pravidelnému meraniu funkcie štítnej žľazy na úpravu dávky T4, existuje u týchto pacientov významný potenciál chybného klinického menežmentu na základe chybných výsledkov testov. Určenie príjmu biotínu by bolo obzvlášť dôležité v situáciách, ktoré si vyžadujú presnejšiu titráciu dávkovania levotyroxínu, ako napríklad u gravidných žien, u detí, u starších osôb a u pacientov, ktorí sú monitorovaní na reziduálny alebo rekurentný karcinóm štítnej žľazy.

Okrem toho na základe dostupných údajov o liekových interakciách medzi levotyroxínom a ľubovníkom bodkovaným zo spontánnych hlásení a literatúry vrátane niektorých prípadov so sugestívnym časovým vzťahom a pozitívnou dechallenge a vzhľadom na to, že ľubovník bodkovaný je opísaný ako silný induktor niekoľkých pečňových metabolických enzýmov, najmä CYP3A, s podobnou potenciou ako iné známe silné induktory enzýmov, ako je rifampicín a fenobarbital, ktoré sú už uvedené v informáciách o lieku (AUC skúšaných substrátov sa znížila o 80 %), táto lieková interakcia s ľubovníkom bodkovaným sa má pridať do informácií o lieku pre lieky obsahujúce levotyroxín.

Držitelia rozhodnutia o registrácii okrem iného identifikovali niekoľko článkov z literatúry, v ktorých sa opísala interakcia medzi levotyroxínom a inhibítormi protónovej pumpy (PPI, proton pump inhibitors). V bezpečnostných databázach boli identifikované niektoré prípady s kompatibilnou chronológiou a zvýšenou hladinou TSH v krvi alebo hypotyreózou, čo naznačuje možnú nedostatočnú účinnosť levotyroxínu v dôsledku súbežného podávania PPI. V štúdiách sa preukázalo, že kyslosť žalúdka zlepšuje rozpúšťanie tabliet levotyroxínu. Preto PPI, ktoré potláčajú vylučovanie žalúdočnej kyseliny, môžu znížiť absorpciu levotyroxínu podávaného najmä vo forme tabliet. Frekvencia súbežného užívania levotyroxínu a PPI by sa mohla považovať za pomerne častú vzhľadom na to, že aj hypotyreóza a žalúdočný reflux sú často vyskytujúce sa ochorenia. Tak ako levotyroxín, PPI sa zvyčajne užívajú nalačno, pred raňajkami, a ich účinok trvá 48 hodín. Znížená absorpcia levotyroxínu sa spája so zvýšenými hodnotami TSH, čo zvyčajne vedie klinických lekárov k zvýšeniu dennej dávky levotyroxínu vo forme tabliet alebo k tomu, aby pacient prešiel na liekové formy s lepšou biologickou dostupnosťou.

PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce levotyroxín sa majú náležite zmeniť.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Podrobné vysvetlenie odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC**

PRAC na základe uvedených vedeckých záverov odporučil zmeniť informácie o lieku pre lieky obsahujúce levotyroxín tak, aby sa pridala lieková interakcia medzi levotyroxínom a ľubovníkom bodkovaným.

Jeden členský štát predložil CMDh pripomienku k zneniu týkajúcejmu sa liekových interakcií medzi levotyroxínom a ľubovníkom bodkovaným, ktorú odporučil PRAC v časti 2 písomnej informácie pre používateľa, ohľadne skutočnosti, že indikácie pre ľubovník bodkovaný, ktoré sú uvedené v navrhovanom znení pre písomnú informáciu pre používateľa (*...rastlinný liek používaný na liečbu miernej depresie a miernej úzkosti*), nie sú schválené indikácie pre ľubovník bodkovaný vo všetkých členských štátoch.

CMDh preto na základe zhody schválila, že znenie časti 2 v písomnej informácii pre používateľa navrhnuté v odporúčaní PRAC týkajúcom sa liekovej interakcie medzi levotyroxínom a ľubovníkom bodkovaným sa mení s cieľom neuvádzať podrobné príklady indikácií liekov obsahujúcich ľubovník bodkovaný v zátvorkách. Navrhnuté konečné zmeny v informáciách o lieku sú uvedené v prílohe II.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre levotyroxín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho levotyroxín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce levotyroxín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek  
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4:

##### **Interferencie s laboratórnym testom:**

**Biotín môže interferovať s imunologickými testami štítnej žľazy, ktoré sú založené na interakcii biotínu/streptavidínu, čo vedie buď k falošnému zníženiu alebo falošnému zvýšeniu výsledkov testov. Riziko interferencie sa zvyšuje s vyššími dávkami biotínu.**

**Pri interpretácii výsledkov laboratórných testov sa musí vziať do úvahy možná interferencia biotínu, najmä ak sa pozoruje nedostatočná súvislosť s klinickými prejavmi.**

**V prípade, že sa vyžaduje test funkcie štítnej žľazy, je potrebné informovať laboratórny personál, že pacient užíva lieky obsahujúce biotín. Ak sú dostupné, majú sa použiť alternatívne testy, ktoré nie sú citlivé na interferenciu biotínu (pozri časť 4.5).**

Časť 4.5:

##### **Interferencie s laboratórnym testom:**

**Biotín môže interferovať s imunologickými testami štítnej žľazy, ktoré sú založené na interakcii biotínu/streptavidínu, čo vedie buď k falošnému zníženiu alebo falošnému zvýšeniu výsledkov testov (pozri časť 4.4).**

#### Písomná informácia pre používateľa

Časť 2:

Upozornenia a opatrenia

[...]

**ak sa chystáte podstúpiť laboratórne testovanie na sledovanie hladiny hormónov štítnej žľazy, musíte informovať svojho lekára a/alebo personál laboratória, že užívate alebo ste v poslednom čase užívali biotín (známy aj ako vitamín H, vitamín B7 alebo vitamín B8). Biotín môže ovplyvniť výsledky laboratórných testov. V dôsledku biotínu, môžu byť výsledky, v závislosti od testu, falošne znížené alebo falošne zvýšené. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať biotín pred vykonaním laboratórných testov. Mali by ste si tiež uvedomiť, že biotín môžu obsahovať aj iné lieky, ktoré užívate, napríklad multivitamíny alebo doplnky pre vlasy, kožu a nechty. To by mohlo ovplyvniť výsledky laboratórných testov. Ak užívate tieto lieky, oznámte to svojmu lekárovi a/alebo laboratórnemu personálu (Upozorňujeme na informácie v časti Iné lieky a [Vymyslený názov lieku] XX µg).**

Iné lieky a [Vymyslený názov lieku] XX µg [...]

**Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali biotín, musíte informovať svojho lekára a/alebo laboratórny personál, že sa chystáte podstúpiť laboratórne testovanie na monitorovanie hladiny hormónov štítnej žľazy. Biotín môže ovplyvniť výsledky vašich laboratórných testov (pozri upozornenia a opatrenia pri používaní).**

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

### Časť 4.5:

Účinky liekov indukujúcich cytochróm P-450: Lieky indukujúce enzýmy, ako sú napríklad ... **lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum L.)** môžu zvýšiť klírens levotyroxínu v pečeni, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií hormónov štítnej žľazy.

**U pacientov na hormonálnej substitučnej liečbe štítnej žľazy sa môže preto vyžadovať zvýšenie dávky hormónov štítnej žľazy, ak sa tieto lieky podávajú súbežne.**

## Písomná informácia pre používateľa

### Časť 2:

Účinnok <Vymyslený názov lieku> je ovplyvnený inými liekmi takto:

**[...] lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný liek).**

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

### Časť 4.5:

**Inhibítory protónovej pumpy (PPI, proton pump inhibitors):**

**Súbežné podávanie s PPI môže spôsobiť zníženie absorpcie hormónov štítnej žľazy vzhľadom na zvýšenie pH vo vnútri žalúdka v dôsledku PPI.**

**Počas súbežnej liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie štítnej žľazy a klinické monitorovanie. Možno bude potrebné zvýšiť dávky hormónov štítnej žľazy.**

**Pri ukončovaní liečby PPI je potrebná opatrnosť.**

## Písomná informácia pre používateľa

### Časť 2:

Iné lieky a [Vymyslený názov lieku] XX µg

Účinnok [Vymyslený názov lieku] XX µg je ovplyvnený inými liekmi takto:

[...]

Inhibítory protónovej pumpy

[...]

**Inhibítory protónovej pumpy (ako je omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, rabeprazol a lansoprazol) sa používajú na zníženie množstva kyseliny, ktorá vzniká v žalúdku, čo môže znížiť absorpciu levotyroxínu z čreva, a tým znížiť jeho účinnosť. Ak počas liečby inhibítormi protónovej pumpy užívate levotyroxín, váš lekár má sledovať funkciu štítnej žľazy a možno bude musieť upraviť dávku [Vymyslený názov lieku].**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	október 2022, zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28. november 2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	26. január 2023