

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upošteevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za levotiroksin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o vplivu biotina na teste delovanja ščitnice iz spontanah poročil in literature ima večina opisanih primerov združljivo časovno zaporedje brez motečih dejavnikov, rezultati laboratorijskih testov pa so se normalizirali po ukinitvi biotina ali uporabi druge metode testiranja, kar kaže na vzročno povezavo med laboratorijskimi motnjami in biotinom. Glede na vse pogostejšo uporabo dodatkov biotina v velikih odmerkih in razširjenost hipotiroidizma, kjer je od rednega merjenja testov delovanja ščitnice odvisno prilagajanje odmerka T4, obstaja na podlagi zavajajočih rezultatov testov pomembna možnost za neustrezno klinično obravnavo teh bolnikov. Določitev vnosa biotina je zlasti pomembna v primerih, ki zahtevajo natančnejšo titracijo odmerka levotiroksina, na primer pri nosečnicah, otrocih, starejših bolnikih in bolnikih, pri katerih se spremlja rezidualni ali ponavljajoči se rak ščitnice.

Poleg tega je treba na podlagi razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju med levotiroksinom in šentjanževko iz spontanah poročil in literature, vključno z nekaterimi primeri, ki nakazujejo časovno povezavo in prenehanje učinka po prenehanju sočasne uporabe (positive dechallenge), ter glede na to, da je šentjanževka opisana kot močan induktor več jetrnih presnovnih encimov, zlasti CYP3A, s podobno učinkovitostjo kot jo imajo drugi znani močni induktorji encimov, kot sta rifampicin in fenobarbital, ki sta že navedena v informacijah o zdravilu (AUC substratov se je zmanjšala za 80 %), to medsebojno delovanje s šentjanževko dodati v informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levotiroksin.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so opredelili več člankov iz literature, v katerih je opisano medsebojno delovanje med levotiroksinom in zaviralci protonske črpalke (PPI - proton-pump inhibitors). V svojih zbirkah podatkov o varnosti so odkrili nekaj primerov z združljivim časovnim zaporedjem in povečano ravno TSH v krvi ali hipotiroidizmom, ki so nakazovali morebitno pomanjkanje učinkovitosti levotiroksina zaradi sočasne uporabe PPI. V študijah se je pokazalo, da želodčna kislina izboljša raztapljanje tablet levotiroksina. Tako lahko PPI, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, zmanjšajo absorpcijo levotiroksina, zlasti če se ga jemlje v obliki tablet. Pogostnost sočasnega zaužitja levotiroksina in PPI se lahko šteje za sorazmerno veliko, saj sta tudi hipotiroidizem in želodčni refluks pogosti bolezni. Enako kot levotiroksin se tudi PPI običajno jemljejo na tešče pred zajtrkom, njihov učinek pa traja 48 ur. Zmanjšana absorpcija levotiroksina je povezana s povišanimi vrednostmi TSH, kar običajno zdravnike spodbudi, da povečajo dnevni odmerek tablet levotiroksina ali kako drugače usmerijo bolnika na formulacije z večjo biološko uporabnostjo.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levotiroksin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## Podrobna obrazložitev razlogov za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Odbor PRAC je na podlagi zgoraj navedenih znanstvenih zaključkov priporočil spremembo informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levotiroksin, tako da se doda medsebojno delovanje med levotiroksinom in šentjanževko.

Skupina CMDh je prejela pripombo ene države članice v zvezi z besedilom o medsebojnem delovanju med levotiroksinom in šentjanževko, ki ga je odbor PRAC priporočil za poglavje 2 navodila za uporabo, in sicer v zvezi z dejstvom, da indikacije za šentjanževko, podrobno opisane v predlaganem besedilu za navodilo za uporabo (*... zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage depresije in blage anksioznosti*), niso odobrene indikacije za šentjanževko v vseh državah članicah.

Zato se je skupina CMDh soglasno strinjala, da se besedilo za poglavje 2 navodila za uporabo, ki je predlagano v priporočilu odbora PRAC v zvezi z medsebojnim delovanjem med levotiroksinom in šentjanževko, spremeni tako, da se v oklepaju ne navedejo primeri indikacij zdravil, ki vsebujejo šentjanževko. Končne spremembe, predlagane v informacijah o zdravilu, so navedene v Prilogi II.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za levotiroksin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levotiroksin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo levotiroksin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4:

### Vpliv na laboratorijske teste:

Biotin lahko vpliva na imunološke teste delovanja ščitnice, ki temeljijo na medsebojnem delovanju biotina/streptavidina, kar privede do lažno znižanih ali lažno zvišanih rezultatov testov. Tveganje za motnje se poveča z večjimi odmerki biotina.

Pri razlagi rezultatov laboratorijskih testov je treba upoštevati morebitne motnje zaradi biotina, zlasti če je ugotovljena neskladnost s klinično izraženo boleznijo.

Kadar se zahteva test delovanja ščitnice pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo biotin, je treba o tem obvestiti laboratorijsko osebje. Če so na voljo, je treba uporabiti druge teste, ki niso dovzetni za motnje zaradi biotina. (glejte poglavje 4.5)

Poglavje 4.5:

### Vpliv na laboratorijske teste:

Biotin lahko vpliva na imunološke teste delovanja ščitnice, ki temeljijo na medsebojnem delovanju biotina/streptavidina, kar privede do lažno znižanih ali lažno zvišanih rezultatov testov (glejte poglavje 4.4).

## Navodilo za uporabo

Poglavje 2:

Opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

če boste opravljali laboratorijske teste za spremljanje ravni ščitničnega hormona, morate zdravnika in/ali laboratorijsko osebje obvestiti, da jemljete ali ste pred kratkim jemali biotin (znan tudi kot vitamin H, vitamin B7 ali vitamin B8). Biotin lahko vpliva na rezultate laboratorijskih testov. Odvisno od testa so lahko zaradi biotina rezultati lažno zvišani ali lažno znižani. Zdravnik vas lahko zaprosi, da pred opravljanjem laboratorijskih testov prenehate jemati biotin. Zavedati se morate tudi, da lahko biotin vsebujejo tudi drugi izdelki, ki jih morda jemljete, kot so multivitamini ali prehranska dopolnila za lase, kožo in nohte. To bi lahko vplivalo na rezultate laboratorijskih testov. Obvestite zdravnika in/ali laboratorijsko osebje, če jemljete take izdelke (glejte informacije v poglavju Druge zdravila in zdravilo [izmišljeno ime]).

Druge zdravila in zdravilo [izmišljeno ime] XX µg [...]

Če jemljete ali ste pred kratkim jemali biotin, morate o tem obvestiti zdravnika in/ali laboratorijsko osebje, ko boste opravljali laboratorijske teste za spremljanje ravni ščitničnega hormona. Biotin lahko vpliva na rezultate laboratorijskih testov (glejte poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi).

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

*Poglavje 4.5:*

Učinki zdravil, ki inducirajo citokrom P-450: Zdravila, ki inducirajo encime, kot so [...] **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum L.*)**, lahko povečajo jetrni očistek levotiroksina, kar ima za posledico zmanjšano koncentracijo ščitničnega hormona v serumu.

**Zato bo pri bolnikih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje za ščitnico, morda treba povečati odmerek ščitničnih hormonov, če se ta zdravila dajejo sočasno.**

## **Navodilo za uporabo**

*Poglavje 2:*

Na učinek zdravila <izmišljeno ime> vplivajo druga zdravila, in sicer:

**[...] zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora).**

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

*Poglavje 4.5:*

**Zaviralci protonske črpalke (PPI - proton pump inhibitors):**

**Sočasno dajanje s PPI lahko povzroči zmanjšanje absorpcije ščitničnih hormonov zaradi zvišanja pH v želodcu, ki ga povzročajo PPI.**

**Med sočasnim zdravljenjem se priporoča redno spremljanje delovanja ščitnice in klinično spremljanje. Morda bo treba povečati odmerek ščitničnih hormonov.**

**Posebna pozornost je potrebna tudi po končanem zdravljenju s PPI.**

## **Navodilo za uporabo**

*Poglavje 2:*

Druga zdravila in zdravilo [izmišljeno ime]

Na učinek zdravila [izmišljeno ime] vplivajo druga zdravila, in sicer:

[...]

**zaviralci protonske črpalke:**

[...]

**Zaviralci protonske črpalke (kot so omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol in lansoprazol) se uporabljajo za zmanjšanje količine kisline, ki jo proizvaja želodec, kar lahko zmanjša absorpcijo levotiroksina iz črevesja in tako zmanjša njegovo učinkovitost. Če v času zdravljenja z zaviralci protonske črpalke jemljete levotiroksin, mora zdravnik spremljati delovanje ščitnice in bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila [izmišljeno ime].**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28/11/2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26/01/2023