

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la levotiroxina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la interferencia de la biotina con las pruebas de la función tiroidea procedentes de notificaciones espontáneas y de las publicaciones, la mayoría de los casos descritos presentan una cronología compatible sin factores de confusión y los resultados de las pruebas de laboratorio volvieron a la normalidad tras la retirada de la biotina o al usar un método analítico diferente, lo que indica una asociación causal entre la interferencia analítica y la biotina. Dado el uso cada vez más frecuente de suplementos de biotina en dosis altas y la prevalencia de hipotiroidismo, que obliga a realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea para ajustar la dosis de T4, existe un riesgo importante de mala gestión clínica de estos pacientes debido a los resultados engañosos de las pruebas. La determinación de la ingesta de biotina sería especialmente importante en situaciones que requieren un ajuste más exacto de la dosis de levotiroxina, como en mujeres embarazadas, niños, ancianos y pacientes en seguimiento para detectar un cáncer de tiroides residual o recurrente.

Además, de acuerdo con los datos disponibles sobre la interacción farmacológica entre la levotiroxina y el hipérico procedentes de notificaciones espontáneas y de las publicaciones, incluidos algunos casos que indican una posible relación temporal y una prueba de retirada positiva, y dado que el hipérico se describe como un inductor potente de varias enzimas metabólicas hepáticas, especialmente CYP3A, con una potencia similar a otros inductores enzimáticos potentes conocidos como la rifampicina y el fenobarbital, que ya se mencionan en la información del producto (el ABC de los sustratos de la sonda disminuyó en un 80 %), esta interacción farmacológica con el hipérico debe añadirse a la información del producto de los medicamentos que contienen levotiroxina.

Por último, los titulares de las autorizaciones de comercialización identificaron varios artículos publicados que describían la interacción entre la levotiroxina y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Algunos casos se identificaron en sus bases de datos de seguridad, con una cronología compatible y un aumento de la TSH en sangre o hipotiroidismo, lo que indicaba la posible falta de eficacia de la levotiroxina a consecuencia de la administración concomitante de IBP. Los estudios han demostrado que la acidez gástrica potencia la disolución de los comprimidos de levotiroxina. Por lo tanto, los IBP, que suprimen la secreción de ácido gástrico, podrían reducir la absorción de la levotiroxina administrada, especialmente en forma de comprimidos. La toma concomitante de levotiroxina e IBP podría considerarse relativamente frecuente, dado que el hipotiroidismo y el reflujo gástrico también son enfermedades frecuentes. Al igual que la levotiroxina, los IBP suelen tomarse en ayunas antes del desayuno, y su efecto dura 48 horas. La reducción de la absorción de la levotiroxina se asocia a un aumento de los valores de TSH, lo que generalmente lleva a los médicos a aumentar la dosis diaria de levotiroxina o a cambiar a otras formulaciones con mayor biodisponibilidad.

El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen levotiroxina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Explicación detallada de los motivos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

El PRAC recomendó modificar la información del producto de los medicamentos que contienen levotiroxina para añadir la interacción farmacológica entre la levotiroxina y el hipérico basándose en las conclusiones científicas antes mencionadas.

El CMDh ha recibido un comentario de un Estado miembro sobre el texto relativo a la interacción farmacológica entre la levotiroxina y el hipérico que el PRAC recomienda incorporar a la sección 2 del prospecto, en relación con el hecho de que las indicaciones para el hipérico detalladas en el texto propuesto para el prospecto (*... un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión leve y la ansiedad leve*) no son indicaciones aprobadas para el hipérico en todos los Estados miembros.

Por lo tanto, el CMDh ha acordado por consenso que el texto de la sección 2 del prospecto propuesto según la recomendación del PRAC sobre la interacción farmacológica entre la levotiroxina y el hipérico se modificará de manera que no se detallarán entre paréntesis ejemplos de indicaciones de los productos que contienen hipérico. Las enmiendas finales propuestas a la información del producto figuran en el Anexo II.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la levotiroxina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levotiroxina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen tiroxina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4:

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, debe tenerse en cuenta la posible interferencia con la biotina, especialmente si se observa falta de coherencia con las manifestaciones clínicas.

Si un paciente toma productos con biotina, se debe informar al personal de laboratorio cuando se solicite una prueba de la función tiroidea de ese paciente. En ese caso deberán utilizarse pruebas alternativas que no sean sensibles a la interferencia con biotina, si se dispone de ellas. (ver sección 4.5)

Sección 4.5:

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados (ver sección 4.4).

Prospecto

Sección 2:

Advertencias y precauciones

[...]

Si le van a realizar pruebas de laboratorio para controlar sus niveles de hormonas tiroideas, debe informar a su médico o al personal del laboratorio de que está tomando o ha tomado recientemente biotina (también conocida como vitamina H, vitamina B7 o vitamina B8). La biotina puede afectar a los resultados de las pruebas de laboratorio. Dependiendo de la prueba, los resultados pueden estar falsamente elevados o falsamente reducidos debido a la biotina. Es posible que su médico le indique que deje de tomar biotina antes de realizarle los análisis. También debe saber que otros productos que tal vez esté tomando, como preparados multivitamínicos o suplementos para el cabello, la piel y las uñas, también pueden contener biotina. Esto podría afectar a los resultados de las pruebas de laboratorio. Informe a su médico o al personal del laboratorio si está tomando estos productos (tenga en cuenta la información de la sección Otros medicamentos y [nombre de producto] XX µg).

Otros medicamentos y [nombre de producto] XX µg [...]

Si está tomando o ha tomado recientemente biotina, debe informar a su médico o al personal del laboratorio cuando vayan a realizarle pruebas de laboratorio para controlar los niveles de hormona tiroidea. La biotina puede afectar a los resultados de las pruebas de laboratorio (ver Advertencias y precauciones).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.5:

Efectos de los fármacos inductores del citocromo P-450: Los fármacos inductores enzimáticos como **los productos que contienen hipérico (*Hypericum perforatum L.*)** pueden aumentar el aclaramiento hepático de la levotiroxina, dando lugar a una reducción de las concentraciones séricas de hormona tiroidea.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden precisar un aumento de la dosis de hormona tiroidea si estos productos se administran simultáneamente.

Prospecto

Sección 2:

El efecto de < nombre de producto > se ve influido por otros medicamentos, como se indica a continuación:

[...] productos que contienen hipérico (un medicamento a base de plantas).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.5:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

Prospecto

Sección 2:

Otros medicamentos y [nombre de producto] XX µg

El efecto de [nombre de producto] XX µg se ve influido por otros medicamentos, como se indica a continuación:

[...]

Inhibidores de la bomba de protones:

[...]

Los inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lanzoprazol) se utilizan para reducir la cantidad de ácido producido por el estómago, lo que puede reducir la absorción intestinal de levotiroxina y, por tanto, hacer que esta sea menos eficaz. Si está tomando levotiroxina al mismo tiempo que recibe un inhibidor de la bomba de protones, su médico deberá controlar su función tiroidea y es posible que tenga que ajustar la dosis de *TM*.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre de 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	28 de noviembre de 2022
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	26 de enero de 2023