

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje  
lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za levotiroksin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o učinku biotina na rezultate pretraga funkcije štitnjače iz spontanih izvješća i literature, većina opisanih slučajeva ima usklađenu kronologiju bez zbunjujućih čimbenika, a rezultati laboratorijskih pretraga ponovno su bili uobičajeni nakon povlačenja biotina ili primjene druge metode ispitivanja, što ukazuje na uzročnu povezanost laboratorijske interferencije s biotinom. S obzirom na sve češću primjenu dodataka na bazi biotina u visokim dozama i učestalost hipotireoze s ovisnosti o periodičnom mjerenju pretraga funkcije štitnjače radi prilagodbe doze T4, postoji značajan potencijal za loše upravljanje liječenjem tih bolesnika na temelju zavaravajućih rezultata pretraga. Određivanje unosa biotina osobito je važno u situacijama koje zahtijevaju točniju titraciju doze levotiroksina, kao što je slučaj u trudnica, djece, starijih osoba i bolesnika koji se prate zbog rezidualnog ili ponavljajućeg raka štitnjače.

Nadalje, na temelju dostupnih podataka o interakciji lijekova između levotiroksina i gospine trave iz spontanih prijava i literature, uključujući neke slučajeve koji upućuju na vremensku povezanost i povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka, te s obzirom na činjenicu da je gospina trava opisana kao snažan induktor nekoliko metaboličkih enzima jetre, osobito enzima CYP3A, slične potentnosti kao i drugi poznati snažni enzimski induktori kao što su rifampicin i fenobarbital, koji su već navedeni u informacijama o lijeku (AUC supstrata smanjen za 80 %), interakciju lijeka s gospinom travom potrebno je dodati informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže levotiroksin.

Konačno, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrdili su nekoliko članaka iz literature u kojima je opisana interakcija između levotiroksina i inhibitora protonske pumpe. Neki su slučajevi utvrđeni u njihovim bazama podataka o sigurnosti, s usklađenom kronologijom i povišenom razinom tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) u krvi ili hipotireozom, što upućuje na mogući nedostatak djelotvornosti levotiroksina zbog istodobne primjene inhibitora protonske pumpe. Ispitivanja su pokazala da želučana kiselost poboljšava otapanje tableta levotiroksina. Stoga inhibitori protonske pumpe, koji potiskuju sekreciju želučane kiseline, mogu smanjiti apsorpciju levotiroksina koji se isporučuje, osobito u obliku tableta. Učestalost istodobnog uzimanja levotiroksina i inhibitora protonske pumpe može se smatrati razmjerno uobičajenom s obzirom na to da su hipotireoza i želučani refluks također uobičajene bolesti. Kao i levotiroksin, inhibitori protonske pumpe najčešće se uzimaju natašte prije doručka, a njihov učinak traje 48 sati. Smanjena apsorpcija levotiroksina povezana je s povećanim vrijednostima TSH, što općenito potiče liječnike da povećaju dnevnu dozu tablete levotiroksina ili da na drugi način bolesnika preusmjere na biorasploživije formulacije.

PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže levotiroksin.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### Detaljno objašnjenje osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a

PRAC je na temelju prethodno navedenih znanstvenih zaključaka preporučio izmjenu informacija o lijeku za lijekove koji sadrže levotiroksin kako bi se dodala interakcija između levotiroksina i gospine trave.

CMDh je zaprimio komentar jedne države članice o tekstu koji se odnosi na interakciju između levotiroksina i gospine trave koji je PRAC preporučio u dijelu 2. upute o lijeku, u pogledu činjenice da indikacije za gospinu travu, detaljno opisane u predloženom tekstu informacija o lijeku (*... biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije i blage anksioznosti*), nisu odobrene indikacije za gospinu travu u svim državama članicama.

Stoga je CMDh konsenzusom donio odluku da se tekst za dio 2. upute o lijeku predložen u preporuci PRAC-a u pogledu interakcije lijekova između levotiroksina i gospine trave izmijeni na način da se u zagradama ne navode detaljno primjeri indikacija lijekova koji sadrže gospinu travu. Konačne predložene izmjene informacija o lijeku navedene su u Prilogu II.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za levotiroksin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) levotiroksin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže levotiroksin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)**

## Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4:

### **Interferencije s laboratorijskim pretragama:**

**Biotin može utjecati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga. Rizik od interferencije povećava se s većim dozama biotina.**

**Pri tumačenju rezultata laboratorijskih pretraga potrebno je uzeti u obzir moguću interferenciju biotina, osobito ako se uoči nedostatak dosljednosti s kliničkom slikom.**

**U bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadržavaju biotin laboratorijsko osoblje treba biti obaviješteno o zahtjevu za pretragu za provjeru funkcije štitnjače. Ako je to moguće, potrebno je koristiti alternativne pretrage koje nisu osjetljive na interferenciju biotina. (vidjeti dio 4.5.).**

Dio 4.5:

### **Interferencije s laboratorijskim pretragama:**

**Biotin može utjecati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga (vidjeti dio 4.4.).**

## Uputa o lijeku

Dio 2.:

Upozorenja i mjere opreza

[...]

**Ako ćete se uskoro podvrgnuti laboratorijskim pretragama radi praćenja razina hormona štitnjače, morate obavijestiti svojeg liječnika i/ili laboratorijsko osoblje da uzimate ili ste nedavno uzimali biotin (poznat i kao vitamin H, vitamin B7 ili vitamin B8). Biotin može utjecati na rezultate vaših laboratorijskih pretraga. Ovisno o pretrazi, rezultati mogu biti lažno visoki ili lažno niski zbog biotina. Vaš liječnik može od vas zatražiti da prestanete uzimati biotin prije provođenja laboratorijskih pretraga. Imajte na umu da i drugi proizvodi koje možda uzimate, kao što su multivitamini ili dodatci za kosu, kožu i nokte, također mogu sadržavati biotin. To može utjecati na rezultate laboratorijskih pretraga. Obavijestite svog liječnika i/ili laboratorijsko osoblje ako uzimate takve proizvode (imajte na umu informacije navedene u dijelu Drugi lijekovi i [novoizumljeno ime] XX µg).**

Drugi lijekovi i [novoizumljeno ime] XX µg [...]

**Ako uzimate biotin ili ste ga nedavno uzimali, morate obavijestiti svojeg liječnika i/ili laboratorijsko osoblje kada se spremate podvrgnuti laboratorijskim pretragama radi praćenja razine hormona štitnjače. Biotin može utjecati na rezultate vaših laboratorijskih pretraga (vidjeti dio Upozorenja i mjere opreza).**

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### Dio 4.5:

Učinci lijekova koji induciraju citokrom P-450: Lijekovi koji induciraju enzime kao što su ... **lijekovi koji sadrže gospinu travu (Hypericum perforatum L.)** mogu povećati klirens levotiroksina u jetri, što dovodi do smanjene koncentracije hormona štitnjače u serumu.

**Stoga će za bolesnike koji primaju nadomjesnu terapiju za štitnjaču možda biti potrebno povećanje doze hormona štitnjače ako se ti lijekovi primjenjuju istodobno.**

## Uputa o lijeku

### Dio 2.:

Na učinak lijeka <novoizumljeno ime> utječu drugi lijekovi, kako slijedi:

**[...] lijekovi koji sadrže gospinu travu (biljni lijek).**

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### Dio 4.5:

#### **Inhibitori protonske pumpe:**

**Istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe može prouzročiti smanjenje apsorpcije hormona štitnjače zbog povećanja želučanog pH-a uzrokovanog inhibitorima protonske pumpe.**

**Tijekom istodobnog liječenja preporučuje se redovito praćenje funkcije štitnjače i kliničko praćenje. Možda će biti potrebno povećati dozu hormona štitnjače.**

**Također je potreban oprez nakon završetka liječenja inhibitorom protonske pumpe.**

## Uputa o lijeku

### Dio 2.:

Drugi lijekovi i [novoizumljeno ime] XX µg

Na učinak lijeka [novoizumljeno ime] XX µg utječu drugi lijekovi, kako slijedi:

[...]

#### **Inhibitori protonske pumpe:**

[...]

**Inhibitori protonske pumpe (kao što su omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lanzoprazol) upotrebljavaju se za smanjenje količine kiseline koju proizvodi želudac, što može smanjiti apsorpciju levotiroksina iz crijeva i smanjiti njegovu učinkovitost. Ako uzimate levotiroksin tijekom liječenja inhibitorima protonske pumpe, vaš liječnik treba pratiti funkciju vaše štitnjače i možda će morati prilagoditi dozu \*TM\*.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. studenoga 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. siječnja 2023.