

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a levotiroxinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a spontán jelentésekből és a szakirodalomból a pajzsmirigyműködéssel kapcsolatos vizsgálatokkal való biotin-interferenciával kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat, a leírt esetek többsége összeegyeztethető kronológiájú, zavaró tényezők nélkül, és a laboratóriumi vizsgálatok eredményei a biotin megvonását vagy egy másik vizsgálati módszer alkalmazását követően normalizálódtak, ami arra utal, hogy ok-okozati összefüggés áll fenn a biotinnal való laboratóriumi kölcsönhatás tekintetében. Tekintettel a biotintartalmú étrendkiegészítők egyre gyakoribb, magas dózisban történő alkalmazására, valamint a T4 dózisének beállítása érdekében elvégzett rendszeres pajzsmirigyműködési vizsgálatokhoz kötött hipotireózis előfordulási gyakoriságára, jelentős mértékben fennáll ezen betegek helytelen klinikai kezelésének lehetősége a félrevezető vizsgálati eredmények alapján. A biotinbevitel meghatározása különösen fontos lenne olyan helyzetekben, amelyek során a levotiroxin dózisének pontosabb titrálására van szükség, mint például várandós nőknél, gyermekeknél, időseknél, valamint olyan betegeknél, akiknél a pajzsmirigydaganat maradványait vagy kiújulását ellenőrzik.

Továbbá a levotiroxin és az orbáncfű közötti gyógyszerkölcsönhatásra vonatkozó, spontán jelentésekből és szakirodalomból rendelkezésre álló adatok alapján – beleértve néhány esetben a látszólagos időbeli összefüggést és a pozitív dechallenge eredményeket is –, valamint tekintettel arra, hogy az orbáncfűről leírták, hogy erős induktora több metabolikus májenzimnek, különösen a CYP3A-nak, hatáserőssége pedig számos más, ismert erős enzim induktorhoz, például a rifampicinhez és a fenobarbitálhoz hasonló, amelyek már szerepelnek a kísérőiratokban (a tesztsubstátok AUC-értéke 80%-kal csökkent), a levotiroxin tartalmú készítmények kísérőiratait ki kell egészíteni az orbáncfűvel való gyógyszerkölcsönhatással.

Végezetül pedig a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számos olyan szakirodalmi cikket azonosítottak, amelyek a levotiroxin és a protonpumpa-gátlók (PPI-k) közötti kölcsönhatást írták le. Biztonságossági adatbázisaikban azonosítottak néhány, összeegyeztethető kronológiával rendelkező esetet, melyek során a vér emelkedett TSH-szintjét vagy hipotireózist tapasztaltak, és amely esetek a levotiroxin hatásosságának lehetséges hiányára utaltak az egyidejű PPI-alkalmazás miatt. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyomor savassága fokozza a levotiroxin tabletták feloldódását. Így a gyomorsav-elválasztást gátló PPI-k csökkenthetik a levotiroxin felszívódását, különösen tablettá formájában történő alkalmazás esetén. A levotiroxin és a PPI-készítmények egyidejű bevétele viszonylag gyakran tekinthető, mivel a hipotireózis és a gyomorreflux is gyakori betegség. A levotiroxinhoz hasonlóan a PPI-ket is rendszerint éhgyomorra veszik be, reggeli előtt, hatásuk pedig 48 órán át tart. A levotiroxin csökkent felszívódása együtt jár a TSH-értékek növekedésével, aminek hatására a klinikusok általában megemelik a levotiroxin tablettá napi adagját, vagy a beteget biológiailag jobban hasznosuló gyógyszerformákra állítják át.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a levotiroxint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A PRAC ajánlásától való eltérések indoklásának részletes magyarázata

A fent említett tudományos következtetések alapján a PRAC a levotiroxint tartalmazó készítmények kísérőiratainak módosítását javasolta a levotiroxin és az orbáncfű közötti gyógyszerkölcsönhatással való kiegészítés céljából.

A CMDh-hoz beérkezett egy észrevétel egy tagállamtól a PRAC által a betegtájékoztató 2. pontja esetében javasolt, a levotiroxin és az orbáncfű közötti gyógyszerkölcsönhatással kapcsolatos szövegezésre vonatkozóan annak kapcsán, hogy a betegtájékoztató javasolt szövegében az orbáncfű javallatai (*...enyhe depresszió és enyhe szorongás kezelésére alkalmazott növényi gyógyszer*) nem minden tagállamban jóváhagyott javallatok az orbáncfű vonatkozásában.

Ezért a CMDh konszenzussal elfogadta, hogy a betegtájékoztató 2. pontjának a PRAC ajánlásában javasolt szövegezését a levotiroxin és az orbáncfű közötti gyógyszerkölcsönhatással kapcsolatban úgy módosítsák, hogy abban ne szerepeljenek zárójelben az orbáncfű javallataira adott részletes példák. A kísérőiratok javasolt végleges módosításai a II. mellékletben találhatóak.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A levotiroxinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a levotiroxint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, levotiroxint tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

4.4. pont:

Laboratóriumi vizsgálatok során fellépő zavaró hatások:

A biotin megzavarhatja a biotin/sztreptavidin kölcsönhatáson alapuló pajzsmirigy immunvizsgálatokat, ami tévesen csökkent vagy tévesen emelkedett vizsgálati értékekhez vezethet. A zavaró hatások kockázata fokozottan fennáll a biotin nagyobb adagban történő alkalmazásakor.

A laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek értelmezésekor figyelembe kell venni a biotin esetleges zavaró hatását, különösen, ha a klinikai képpel való koherencia hiánya figyelhető meg.

Biotintartalmú készítményt szedő betegek esetében tájékoztatni kell a laboratóriumi személyzetet, ha pajzsmirigyműködési vizsgálat elvégzésére van szükség. Lehetőség szerint olyan alternatív vizsgálatokat kell alkalmazni, amelyek nem érzékenyek a biotin okozta interferenciára (lásd 4.5. pont).

4.5. pont:

Laboratóriumi vizsgálatok során fellépő zavaró hatások:

A biotin befolyásolhatja a biotin/sztreptavidin kölcsönhatáson alapuló pajzsmirigy immunvizsgálatokat, ami tévesen csökkent vagy tévesen emelkedett vizsgálati értékekhez vezet (lásd 4.4. pont).

Betegtájékoztató

2. pont:

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[...]

Ha pajzsmirigyhormon-szintjének ellenőrzése céljából laboratóriumi vizsgálatra készül, tájékoztatnia kell kezelőorvosát és/vagy a laboratóriumi személyzetet, hogy biotint (más néven H-vitamint, B7-vitamint vagy B8-vitamint) szed vagy szedett a közelmúltban. A biotin befolyásolhatja a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit. A vizsgálatról függően az eredmény tévesen magas vagy tévesen alacsony lehet a biotin hatására. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa arra kéri Önt, hogy hagyja abba a biotin szedését a laboratóriumi vizsgálatok elvégzése előtt. Azt is tudnia kell, hogy az esetlegesen szedett egyéb készítmények, mint például a multivitaminok vagy a haj-, bőr- és körömerősítő táplálékkiegészítők is tartalmazhatnak biotint. Ez befolyásolhatja a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát és/vagy a laboratórium személyzetét, ha ilyen készítményeket szed (kérjük, vegye figyelembe az Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer fantázianeve] XX µg című részben szereplő információkat).

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer fantázianeve] XX µg [...]

Ha Ön biotint szed vagy szedett a közelmúltban, tájékoztatnia kell kezelőorvosát és/vagy a laboratóriumi személyzetet, ha a pajzsmirigyhormon szintjének ellenőrzésére szolgáló

laboratóriumi vizsgálatra készül. A biotin befolyásolhatja a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (lásd a Figyelmeztetések és óvintézkedések részt).

Alkalmazási előírás

4.5. pont:

A citokróm P-450-et indukáló gyógyszerek hatásai: Az enzimindukáló gyógyszerek, mint például ... **az orbáncfűvet (*Hypericum perforatum L.*) tartalmazó készítmények** növelhetik a levotiroxin hepaticus clearance-ét, ami a pajzsmirigyhormon szérumkoncentrációjának csökkenését eredményezi.

Ezért a pajzsmirigyhormon-pótló kezelésben részesülő betegeknél az ilyen készítmények egyidejűleg történő alkalmazása esetén a pajzsmirigyhormon adagjának növelésére lehet szükség.

Betegtájékoztató

2. pont:

A(z) <gyógyszer fantázianeve> hatását más gyógyszerek az alábbiak szerint befolyásolják:

[...] orbáncfűvet (egy növényi gyógyszer) tartalmazó készítmények.

Alkalmazási előírás

4.5. pont:

Protonpumpa-gátlók (PPI-k):

A PPI-kkel történő egyidejű alkalmazás a pajzsmirigyhormonok felszívódásának csökkenését okozhatja, ami az intragastricus pH-értéknek a PPI-k által okozott növekedése miatt következik be.

Egyidejűleg alkalmazott kezelés során a pajzsmirigy működésének rendszeres és klinikai ellenőrzése javasolt. Előfordulhat, hogy a pajzsmirigyhormonok dózisának növelésére van szükség.

Körültekintően kell eljárni akkor is, amikor a PPI-kezelés véget ér.

Betegtájékoztató

2. pont:

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer fantázianeve] XX µg

A(z) [gyógyszer fantázianeve] XX µg hatását más gyógyszerek az alábbiak szerint befolyásolják:

[...]

Protonpumpa-gátlók:

[...]

A protonpumpa-gátlókat (például omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, rabeprazol és lansoprazol) a gyomor által termelt sav mennyiségének csökkentésére alkalmazzák, ami csökkentheti a levotiroxin felszívódását a belekből, és ezáltal csökkentheti annak hatását is. Ha Ön a protonpumpa-gátlóval történő kezelés alatt levotiroxint szed, kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön pajzsmirigyműködését, és adott esetben módosítania kell a *TM* adagját.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. november 28.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2023. január 26.