

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal levothyroxine, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-interferenza tal-bijotina mat-testijiet tal-funzjoni tat-tirojde minn rapporti spontanji u letteratura, il-maġġoranza tal-każijiet deskritti għandhom kronoloġija kompatibbli mingħajr fatturi ta' konfużjoni, ir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju rritornaw għan-normal wara l-irtirar tal-bijotina jew l-użu ta' metodu tal-assaġġ differenti, li jindikaw assoċjazzjoni kawżali tal-interferenza tal-laboratorju mal-bijotina. Minħabba l-użu dejjem aktar komuni ta' supplimenti tal-bijotina f'dożaġġ għoli u l-prevalenza ta' ipotirojdiżmu b'dipendenza fuq il-kejl perjodiku ta' testijiet tal-funzjoni tat-tirojde għal aġġustament tad-dożaġġ T4, hemm potenzjal sinifikanti ta' mmanigġjar kliniku hażin ta' dawn il-pazjenti abbażi ta' riżultati ta' testijiet qarrieqa. Id-determinazzjoni tat-tehid tal-bijotina jkun importanti b'mod partikolari f'sitwazzjonijiet li jeħtieġu titrazzjoni aktar eżatta tad-dożaġġ ta' levothyroxine, bħal f'nisa tqal, fi tfal, fl-anzjani u f'pazjenti li jiġu mmonitorjati għal kanċer tat-tirojde residwali jew rikorrenti.

Barra minn hekk, abbażi tad-*data* disponibbli dwar l-interazzjoni mediċinali bejn levothyroxine u St. John's Wort minn rapporti spontanji u letteratura, inkluż xi każijiet b'relazzjoni temporali ta' suġġeriment u rtirar pożittiv, u minħabba li St. John's Wort hija deskritta bħala induttur qawwi ta' diversi enzimi metabolici tal-fwied, speċjalment is-CYP3A, b'qawwa simili ta' induttori enzimatiċi qawwija magħrufa oħrajn bħal rifampicin u phenobarbital li diġà huma elenkati fl-informazzjoni dwar il-prodott (l-AUC ta' substrati tal-probu naqset bi 80 %), din l-interazzjoni mediċinali b'St. John's Wort għandha tiżdied mal-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom levothyroxine.

Fl-aħħar nett, ġew identifikati diversi artikli tal-letteratura mill-MAHs li ddeskrivew l-interazzjoni bejn levothyroxine u l-inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs). Ġew identifikati xi każijiet fil-bażijiet tad-*data* tas-sigurtà tagħhom, bi kronoloġija kompatibbli u b'żieda ta' TSH fid-demmi jew b'ipotirojdiżmu, li kienu jissuġġerixxu nuqqas possibbli ta' effikaċja ta' levothyroxine minħabba għoti ta' PPI konkometanti. L-istudji wrew li l-aċidità gastrika ttejjeb id-dissoluzzjoni tal-pilloli ta' levothyroxine. Għalhekk, il-PPIs, li jrażżnu s-sekrezzjoni tal-aċidu gastriku, jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' levothyroxine mogħti b'mod partikolari bħala formulazzjoni ta' pillola. Il-frekwenza ta' ingestjoni konkometanti ta' levothyroxine u PPI tista' titqies relattivament komuni minħabba li l-ipotirojdiżmu u r-rifluss gastriku huma wkoll mard komuni. Bħal levothyroxine, il-PPIs normalment jittiehdu fi stat ta' sawm qabel il-kolazzjon, u l-effett tagħhom idum 48 siegħa. L-assorbiment imnaqqas ta' levothyroxine huwa assoċjat ma' żieda fil-valuri tat-TSH, li ġeneralment iwasslu lit-tobba biex iżidu d-doża ta' kuljum ta' pillola ta' levothyroxine, jew inkella biex jaqilbu l-pazjent għal formulazzjonijiet aktar bijodisponibbli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom levothyroxine għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Il-PRAC irrakkomanda li tiġi emendata l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom levothyroxine sabiex tiżdied l-interazzjoni mediċinali bejn levothyroxine u St John's Wort abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi msemmija hawn fuq.

Is-CMDh irċieva kumment minn Stat Membru wieħed dwar il-formulazzjoni li tikkonċerna l-interazzjoni mediċinali bejn levothyroxine u St John's Wort rakkomandata mill-PRAC għal Sezzjoni 2 tal-Fuljett ta' Tagħrif, fir-rigward tal-fatt li l-indikazzjonijiet għal St John's Wort dettaljati fil-formulazzjoni proposta għall-PL (...*prodott mediċinali erbali użat għat-trattament ta' dipressjoni ħafifa u ansjetà ħafifa*) mhumiex indikazzjonijiet approvati għal St John's Wort fl-Istati Membri kollha.

Għalhekk, is-CMDh qabel b'kunsens li l-formulazzjoni għas-Sezzjoni 2 tal-Fuljett ta' Tagħrif proposta fir-rakkomandazzjoni tal-PRAC rigward l-interazzjoni mediċinali bejn levothyroxine u St. John's Wort, tiġi emendata sabiex ma tiddettaljax l-indikazzjonijiet ta' eżempju ta' prodotti li fihom St. John's Wort fil-parentesi. L-emendi finali proposti għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness II.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal levothyroxine s-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom levothyroxine mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom levothyroxine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali  
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test gdid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imhassar huwa iġgassat)

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4:

### **Interferenzi mat-test tal-laboratorju:**

**Il-bijotina tista' tinterferixxi mal-immunoassaġġi tat-tirojde li huma bbażati fuq interazzjoni ta' bijotina/streptavidin, li twassal jew għal tnaqqis falz jew għal żieda falza fir-riżultati tat-testijiet. Ir-riskju ta' interferenza jiżdied b'dożi ogħla ta' bijotina.**

**Meta jiġu interpretati r-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju, għandha tiġi kkunsidrata l-interferenza possibbli tal-bijotina, speċjalment jekk jiġi osservat nuqqas ta' koerenza mal-preżentazzjoni klinika.**

**Għall-pazienti li jieħdu prodotti li fihom il-bijotina, il-persunal tal-laboratorju għandu jiġi infurmat meta jintalab test tal-funzjoni tat-tirojde. Jekk ikunu disponibbli, għandhom jintużaw testijiet alternattivi mhux suxxettibbli għal interferenza tal-bijotina. (ara sezzjoni 4.5)**

Sezzjoni 4.5:

### **Interferenzi mat-test tal-laboratorju:**

**Il-bijotina tista' tinterferixxi mal-immunoassaġġi tat-tirojde li huma bbażati fuq interazzjoni ta' bijotina/streptavidin, li twassal jew għal tnaqqis falz jew għal żieda falza fir-riżultati tat-testijiet (ara sezzjoni 4.4).**

## Fuljett ta' tagħrif

Sezzjoni 2:

Twissijiet u prekawzjonijiet

[...]

**jekk se jsirlek ittestjar tal-laboratorju għall-monitoraġġ tal-livelli tal-ormon tat-tirojde tiegħek, għandek tinforma lit-tabib tiegħek u/jew lill-persunal tal-laboratorju li qed tieħu jew li ħadt dan l-aħħar il-bijotina (magħrufa wkoll bħala l-vitamina H, il-vitamina B7 jew il-vitamina B8). Il-bijotina tista' taffettwa r-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju tiegħek. Skont it-test, ir-riżultati jistgħu jkunu għoljin b'mod falz jew baxxi b'mod falz minħabba l-bijotina. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tiegaf tieħu l-bijotina qabel ma taqhmel it-testijiet tal-laboratorju. Għandek tkun taf ukoll li prodotti oħrajn li tista' tieħu, bħal multivitamini jew supplimenti għax-xaqħar, għall-ġilda u għad-dwiefer ukoll jista' jkun fihom il-bijotina. Dan jista' jaffettwa r-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek u/jew lill-persunal tal-laboratorju, jekk qed tieħu tali prodotti (Jekk jogħġbok innota l-informazzjoni fis-sezzjoni **Mediċini oħra u [Isem ivvintat] XX µg**).**

Mediċini oħra u [Isem ivvintat] XX µg [...]

**Jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar il-bijotina, għandek tinforma lit-tabib tiegħek u/jew lill-persunal tal-laboratorju tiegħek meta jkun se jsirlek ittestjar fil-laboratorju għall-monitoraġġ tal-livelli tal-ormon tat-tirojde tiegħek. Il-bijotina tista' taffettwa r-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju tiegħek (ara twissijiet u prekawzjonijiet).**

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

### Sezzjoni 4.5:

Effetti ta' mediċini li jinduċu ċ-ċitokromu P-450: Mediċini li jinduċu l-enzima b'hal ... **prodotti li fihom St John's Wort (Hypericum perforatum L.)** jistgħu jżidu t-tneħħija mill-fwied ta' levothyroxine, li tirriżulta f'koncentrazzjonijiet imnaqqsa tal-ormon tat-tirojde fis-seru.

**Għalhekk, il-pazjenti fuq terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde jistgħu jeħtieġu żieda fid-doża taqħhom tal-ormon tat-tirojde jekk dawn il-prodotti jingħataw fl-istess hin.**

### Fuljett ta' tagħrif

#### Sezzjoni 2:

L-effett ta' <isem ivvintat> huwa influwenzat minn medikazzjonijiet oħrajn kif ġej:

**[...] prodotti li fihom St. John's Wort (prodott mediċinali erbali).**

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

### Sezzjoni 4.5:

#### **Inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs):**

**L-għoti flimkien ma' PPIs jista' jikkawża tnaqqis fl-assorbiment tal-ormoni tat-tirojde, minhabba ż-żieda tal-pH intragastriku kkawżata minn PPIs.**

**Huwa rakkomandat monitoraġġ regolari tal-funzjoni tat-tirojde u monitoraġġ kliniku waqt trattament konkomitanti. Jista' jkun meħtieġ li tiżdied id-doża tal-ormoni tat-tirojde.**

**Għandha tingħata attenzjoni wkoll meta jintemm it-trattament b'PPIs.**

### Fuljett ta' tagħrif

#### Sezzjoni 2:

Mediċini oħra u [Isem ivvintat] XX µg

L-effett ta' [isem ivvintat] XX µg huwa influwenzat minn mediċini oħrajn kif ġej:

[...]

#### **Inibituri tal-pompa tal-protoni:**

[...]

**L-inibituri tal-pompa tal-protoni (b'hal omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, u lanzoprazole) jintużaw biex inaqqsu l-ammont ta' aċidu prodott mill-istonku, li jista' jnaqqas l-assorbiment ta' levothyroxine mill-musrana u b'hekk jaqħmluh inqas effettiv. Jekk qed tiegħu levothyroxine waqt li tirċievi trattament b'inibituri tal-pompa tal-protoni, it-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tat-tirojde tiegħek u jista' jkollu jaqgħusta d-doża ta' \*TM\*.**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2022
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	28 ta' Novembru 2022
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	26 ta' Jannar 2023