

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) levothyroxinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Z údajů dostupných ze spontánních hlášení a literatury týkajících se interference biotinu s testy funkce štítné žlázy, kdy většina popsaných případů měla kompatibilní chronologii bez zavádějících faktorů a výsledky laboratorních testů se po vysazení biotinu nebo použití jiné analytické metody vrátili k normálním hodnotám, lze usoudit, že existuje pravděpodobná příčinná souvislost mezi biotinem a interferencí s laboratorními testy na funkci štítné žlázy. Vzhledem ke stále častějšímu užívání doplňků stravy obsahujících biotin ve vysokých dávkách a prevalenci hypotyreózy, u které je velmi důležitá pravidelná laboratorní kontrola funkce štítné žlázy za účelem úpravy dávky T4, existuje významný potenciál nesprávné léčby těchto pacientů na základě zavádějících výsledků laboratorních testů. Stanovení příjmu biotinu je také důležité v situacích vyžadujících přesnější titraci dávky levothyroxinu, například u těhotných žen, dětí, starších osob a pacientů, u nichž je sledován výskyt reziduálního nebo rekurentního karcinomu štítné žlázy.

Kromě toho na základě dostupných údajů ze spontánních hlášení a literatury týkajících se lékové interakce mezi levothyroxinem a třezalkou tečkovanou, včetně některých případů se sugestivní časovou souvislostí a pozitivní dechallenge by tato léková interakce měla být doplněna do informací o přípravku u přípravků obsahujících levothyroxin. Třezalka tečkovaná je popisována jako silný induktor několika jaterních metabolických enzymů, zejména CYP3A, s podobnou účinností jako jiné známé silné enzymatické induktory, jako je rifampicin a fenobarbital, které jsou již uvedeny v informacích o přípravku (AUC modelových substrátů snížena o 80 %).

A konečně držitelé rozhodnutí o registraci identifikovali několik článků z literatury, které popisovaly interakci mezi levothyroxinem a inhibitory protonové pumpy (*proton-pump inhibitor*, PPI). V jejich bezpečnostních databázích byly také identifikovány některé další případy s kompatibilní chronologií a zvýšeným TSH v krvi nebo hypotyreózou, které naznačovaly možný nedostatek účinnosti levothyroxinu v důsledku současného podávání PPI. Studie prokázaly, že kyselost žaludku zvyšuje rozpouštění tablet levothyroxinu. Proto PPI, které potlačují sekreci žaludeční kyseliny, mohou snižovat absorpci levothyroxinu užívaného zejména ve formě tablet. Frekvenci souběžného požití levothyroxinu a PPI lze považovat za relativně častou vzhledem k tomu, že hypotyreóza a žaludeční reflux jsou běžná onemocnění. Stejně jako levothyroxin se PPI obvykle užívají nalačno před snídaní a jejich účinek přetrvává 48 hodin. Snížená absorpce levothyroxinu je spojena se zvýšenými hodnotami TSH, což obvykle vede lékaře ke zvýšení denní dávky tablet levothyroxinu nebo k převedení pacienta na biologicky dostupnější přípravky.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících levothyroxin by měly být provedeny odpovídající změny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Podrobné vysvětlení zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Výbor PRAC na základě výše uvedených vědeckých závěrů doporučil upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující levothyroxin tak, aby zahrnovaly lékovou interakci mezi levothyroxinem a třezalkou tečkovanou.

Skupina CMDh obdržela od jednoho členského státu připomínku ke znění týkajícímu se lékové interakce mezi levothyroxinem a třezalkou tečkovanou, které doporučil výbor PRAC v bodě 2 příbalové informace, ohledně skutečnosti, že indikace pro třezalku tečkovanou uvedené v navrhovaném znění příbalové informace (*...rostlinný léčivý přípravek používaný k léčbě mírné deprese a mírné úzkosti*) nejsou ve všech členských státech schválenými indikacemi pro třezalku tečkovanou.

Skupina CMDh proto na základě konsenzu souhlasila se změnou znění bodu 2 příbalové informace navrženého v doporučení výboru PRAC ohledně lékové interakce mezi levothyroxinem a třezalkou tečkovanou, aby v závorkách nebyly podrobně uváděny příklady indikací přípravků, které obsahují třezalku tečkovanou. Navrhované konečné změny informací o přípravku jsou uvedeny v příloze II.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levothyroxinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících levothyroxin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem levothyroxinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4:

Interference s laboratorním testem:

Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin, což vede buď k falešně sníženým, nebo falešně zvýšeným výsledkům testů. Riziko interference se zvyšuje s vyššími dávkami biotinu.

Při interpretaci výsledků laboratorních testů je nutné vzít v úvahu možný vliv biotinu, zejména pokud je pozorována nedostatečná koherence s klinickým obrazem.

U pacientů, kteří užívají přípravky obsahující biotin, má být personál laboratoře informován, pokud je požadován test funkce štítné žlázy. Jsou-li k dispozici, mají být použity alternativní testy, které nejsou citlivé na interferenci biotinu (viz bod 4.5)

Bod 4.5:

Interference s laboratorním testem:

Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin, což vede buď k falešně sníženým, nebo falešně zvýšeným výsledkům testů (viz bod 4.4).

Příbalová informace

Bod 2:

Upozornění a opatření

[...]

pokud se chystáte podstoupit laboratorní vyšetření ke sledování hladin hormonů štítné žlázy, musíte informovat svého lékaře a/nebo zaměstnance laboratoře, že užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) biotin (známý také jako vitamin H, vitamin B7 nebo vitamin B8). Biotin může ovlivnit výsledky Vašich laboratorních testů. V závislosti na druhu testu může v důsledku užívání biotinu dojít k falešnému zvýšení nebo falešnému snížení výsledků. Lékař Vás může požádat, abyste před provedením laboratorních testů přestal(a) užívat biotin. Máte si být rovněž vědom(a) toho, že biotin mohou obsahovat i jiné přípravky, které můžete užívat, například multivitaminy nebo doplňky stravy pro vlasy, kůži a nehty. To by mohlo ovlivnit výsledky laboratorních testů. Informujte svého lékaře a/nebo zaměstnance laboratoře, pokud tyto přípravky užíváte (informace viz bod Další léčivé přípravky a přípravek [smyšlený název] XX µg).

Další léčivé přípravky a přípravek [smyšlený název] XX µg [...]

Pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) biotin, musíte o tom informovat svého lékaře a/nebo zaměstnance laboratoře, pokud se chystáte podstoupit laboratorní vyšetření ke sledování hladin hormonů štítné žlázy. Biotin může ovlivnit výsledky Vašich laboratorních testů (viz upozornění a opatření).

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.5:

Účinky léčivých přípravků indukujících cytochrom P-450: Léky indukující enzymy, jako jsou ... **přípravky obsahující třezalku tečkovanou (Hypericum perforatum)**, mohou zvýšit clearance levothyroxinu v játrech, což vede ke snížení sérových koncentrací hormonu štítné žlázy.

Proto mohou pacienti podstupující substituční léčbu štítné žlázy vyžadovat zvýšení dávky hormonu štítné žlázy, pokud jsou tyto přípravky podávány souběžně.

Příbalová informace

Bod 2:

Účinek přípravku <smyšlený název> je ovlivněn jinými léčivými přípravky a to následovně:

[...] přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (rostlinný léčivý přípravek).

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.5:

Inhibitory protonové pumpy:

Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy.

Při souběžné léčbě se doporučuje pravidelné monitorování funkce štítné žlázy a klinické sledování. Může být nutné zvýšit dávku hormonů štítné žlázy.

Opatrnosti je třeba také při ukončení léčby inhibitory protonové pumpy.

Příbalová informace

Bod 2:

Další léčivé přípravky a přípravek [smyšlený název] XX µg

Účinek přípravku [smyšlený název] XX µg je ovlivněn jinými léčivými přípravky, a to tímto způsobem:

[...]

Inhibitory protonové pumpy:

[...]

Inhibitory protonové pumpy (jako je omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol a lanzoprazol) se používají ke snížení množství kyseliny produkované žaludkem, což může snížit vstřebávání levothyroxinu ze střeva, a snížit tak jeho účinnost. Pokud během léčby inhibitory protonové pumpy užíváte levothyroxin, má lékař sledovat funkci Vaší štítné žlázy a možná bude muset upravit dávku přípravku [smyšlený název].

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. listopadu 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. ledna 2023