

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levothyroxin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de foreliggende data om biotin-interferens med thyroideaprøver fra spontane indberetninger og fra litteraturen har størstedelen af de beskrevne tilfælde kompatibel kronologi uden konfunderende faktorer, og laboratorieprøveresultaterne blev normale efter seponering af biotin eller anvendelse af en anden analysemetode, hvilket indikerer en årsagssammenhæng mellem laboratiemæssig interferens og biotin. I betragtning af den stigende anvendelse af biotintilskud i høje doser og forekomsten af hypothyreoidisme med afhængighed af regelmæssig måling af thyroideaprøver med henblik på justering af T4-dosis er der betydeligt potentiale for klinisk fejlbehandling af disse patienter baseret på vildledende prøveresultater. Bestemmelse af biotinindtagelse vil være særlig vigtig i situationer, der kræver mere nøjagtig titrering af levothyroxindosis, f.eks. hos gravide kvinder, børn, ældre og patienter, der overvåges for residual eller recidiverende thyroideacancer.

På grundlag af de foreliggende data om lægemiddelinteraktion mellem levothyroxin og prikbladet perikon fra spontane indberetninger og litteraturen, herunder nogle tilfælde med en suggestiv tidsmæssig sammenhæng og *positiv dechallenge*, og da prikbladet perikum beskrives som en potent inducer af flere stofskifteenzymmer i leveren, navnlig CYP3A, med en styrke svarende til andre kendte enzymatiske inducere som rifampicin og fenobarbital, der allerede er anført i produktinformationen (AUC for prøvesubstrater faldt med 80 %), bør denne lægemiddelinteraktion med prikbladet perikon føjes til produktinformationen for levothyroxinholdige lægemidler.

Endelig fandt indehaverne af markedsføringstilladelse adskillige artikler i litteraturen, der beskrev interaktionen mellem levothyroxin og protonpumpehæmmere (PPI). Der blev i deres sikkerhedsdatabaser identificeret nogle tilfælde med kompatibel kronologi og øget TSH eller hypothyreoidisme i blodet, hvilket tydede på mulig manglende virkning af levothyroxin som følge af samtidig administration af PPI. Undersøgelser har vist, at gastrisk aciditet øger opløsningen af levothyroxintabletter. PPI der undertrykker mavesyresekretionen, kan således nedsætte optagelsen af levothyroxin, der gives som især tabletformulering. Hyppigheden af samtidig indtagelse af levothyroxin og PPI kan anses for relativt almindelig, da hypothyreoidisme og gastrisk reflux også er almindelige sygdomme. Ligesom levothyroxin tages PPI normalt fastende før morgenmaden, og virkningen varer 48 timer. Nedsat optagelse af levothyroxin er forbundet med øgede TSH-værdier, hvilket almindeligvis tilskynder klinikere til at øge den daglige dosis af levothyroxin eller på anden måde lade patienten skifte til mere biotilgængelige formuleringer.

PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder levothyroxin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

PRAC anbefalede at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende levothyroxin med henblik på tilføjelse af lægemiddelinteraktionen mellem levothyroxin og prikbladet perikum på grundlag af ovennævnte videnskabelige konklusioner.

CMDh har modtaget en bemærkning fra én medlemsstat om ordlyden vedrørende lægemiddelinteraktion mellem levothyroxin og prikbladet perikon, som PRAC har anbefalet til pkt. 2 i indlægssedlen, vedrørende det faktum, at indikationerne for prikbladet perikon, der er beskrevet i den foreslåede ordlyd til indlægssedlen (... *et naturlægemiddel til behandling af mild depression og mild angst*), ikke er godkendte indikationer for prikbladet perikum i alle medlemsstater.

CMDh har derfor enstemmigt vedtaget, at ordlyden i pkt. 2 i indlægssedlen, som foreslået i PRAC's anbefaling vedrørende lægemiddelinteraktion mellem levothyroxin og prikbladet perikon, ændres, så den ikke i parentes indeholder detaljer om indikationerne for lægemidler, der indeholder prikbladet perikon. De endelige foreslåede ændringer af produktinformationen fremgår af bilag II.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levothyroxin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder levothyroxin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levothyroxin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Pkt. 4.4:

Interferens med laboratorieprøver:

Biotin kan interferere med immunanalyser af thyroidea, der er baseret på interaktion mellem biotin og streptavidin, hvilket enten fører til falsk lave eller falsk høje prøveresultater. Risikoen for interferens stiger med højere doser biotin.

Ved fortolkningen af laboratorieprøveresultaterne skal der tages hensyn til eventuel interferens med biotin, navnlig hvis der observeres manglende sammenhæng med den kliniske præsentation.

For patienter, der tager biotinholdige produkter, bør laboratoriepersonalet informeres, når der anmodes om en thyroideaprøve. Alternative prøver, der ikke er følsomme over for interferens med biotin, bør anvendes, hvis de foreligger. (jf. pkt. 4.5)

Pkt. 4.5:

Interferens med laboratorieprøver:

Biotin kan interferere med immunanalyser af thyroidea, der er baseret på interaktion mellem biotin og streptavidin, hvilket enten fører til falsk lave eller falsk høje prøveresultater (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Pkt. 2:

Advarsler og forsigtighedsregler

[...]

Hvis du skal have taget laboratorieprøver med henblik på overvågning af niveauet af skjoldbruskkirtelhormon, skal du fortælle lægen og/eller laboratoriepersonalet, at du tager eller for nylig har taget biotin (også kaldet H-vitamin, B7-vitamin eller B8-vitamin). Biotin kan påvirke resultaterne af dine laboratorieprøver. Afhængigt af prøven kan resultaterne være falsk høje eller falsk lave på grund af biotin. Lægen kan bede dig om at holde op med at tage biotin, før du får taget en laboratorieprøve. Du bør også være opmærksom på, at andre produkter, som du måske tager, f.eks. multivitaminer eller kosttilskud for hår, hud og negle, også kan indeholde biotin og dermed påvirke laboratorieprøveresultaterne. Fortæl det til lægen og/eller laboratoriepersonalet, hvis du tager sådanne lægemidler (bemærk venligst oplysningerne i afsnittet Brug af anden medicin sammen med [særnavn] XX µg).

Brug af anden medicin sammen med [særnavn] XX µg [...]

Hvis du tager eller for nylig har taget biotin, skal du fortælle det til lægen og/eller laboratoriepersonalet, når du skal have taget laboratorieprøver med henblik på overvågning af niveauet af skjoldbruskkirtelhormon. Biotin kan påvirke laboratorieprøveresultaterne (se advarsler og forsigtighedsregler).

Produktresumé

Pkt. 4.5:

Virkninger af lægemidler, der inducerer cytokrom P-450: Enzyminducerende lægemidler såsom ... **produkter, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum L.*)**, kan øge den hepatiske clearance af levothyroxin, hvilket medfører nedsat koncentration af thyroideahormon i serum.

Det kan derfor være nødvendigt samtidig at øge dosis af thyroideahormon hos patienter, der får thyroideaerstatningsbehandling.

Indlægsseddel

Punkt 2:

Virkningen af <særnavn> påvirkes af andre lægemidler som følger:

[...] produkter, der indeholder prikbladet perikon (et naturlægemiddel).

Produktresumé

Pkt. 4.5:

Protonpumpehæmmere (PPI):

Samtidig administration af PPI kan medføre et fald i optagelsen af thyroideahormoner på grund af stigningen i den intragastriske pH forårsaget af PPI.

Regelmæssig monitorering af thyroideafunktionen og klinisk monitorering anbefales under samtidig behandling. Det kan være nødvendigt at øge dosis af thyroideahormoner.

Der bør også udvises forsigtighed, når behandlingen med PPI afsluttes.

Indlægsseddel

Punkt 2:

Brug af anden medicin sammen med [særnavn] XX µg

Virkningen af [særnavn] XX µg påvirkes af andre lægemidler som følger:

[...]

Protonpumpehæmmere:

[...]

Protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol og lanzoprazol) anvendes til at reducere den mængde syre, der produceres af maven, hvilket kan nedsætte optagelsen af levothyroxin fra tarmen og dermed gøre det mindre effektivt. Hvis du tager levothyroxin, mens du får behandling med protonpumpehæmmere, skal lægen overvåge din thyroideafunktion og kan være nødt til at justere dosis af [særnavn].

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde, oktober 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28. november 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	26. januar 2023