

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSUR für Levothyroxin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Aus den verfügbaren Daten zur Interferenz zwischen Biotin und Schilddrüsenfunktionstests aus Spontanmeldungen und der Fachliteratur geht hervor, dass die Laborwerte sich nach dem Absetzen von Biotin oder der Anwendung einer anderen Testmethode normalisieren, was auf einen kausalen Zusammenhang mit Biotin hinweist. Die Mehrzahl der beschriebenen Fälle weist eine plausible Chronologie und keine Störfaktoren auf.

Angesichts der immer häufigeren Anwendung der Biotinpräparate in hoher Dosierung, der Notwendigkeit von regelmäßigen Schilddrüsenfunktionstests zur Anpassung der T4-Dosierung und der Prävalenz der Hypothyreose besteht aufgrund irreführender Testergebnisse ein erhebliches Potenzial für eine unangemessene klinische Patientenbehandlung. Die Kenntnis über die Einnahme von Biotin wäre besonders wichtig in Situationen, in denen eine genauere Einstellung der Dosis von Levothyroxin erforderlich ist, zum Beispiel bei Schwangeren, Kindern, älteren Menschen und Patienten, die hinsichtlich eines Resttumors bei Schilddrüsenkrebs oder rezidivierenden Schilddrüsenkrebses überwacht werden.

Darüber hinaus sollte die Arzneimittelwechselwirkung mit Johanniskraut zu der Produktinformation für levothyroxinhaltige Arzneimittel hinzugefügt werden. Grundlage hierfür sind die verfügbaren Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Levothyroxin und Johanniskraut aus Spontanmeldungen und der Fachliteratur, darunter einige Fälle mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang und positivem Auslassversuch. Ein weiterer Grund ist die Tatsache, dass Johanniskraut als starker Induktor mehrerer Leberstoffwechsellenzyme, insbesondere von CYP3A, mit ähnlicher Wirkstärke wie andere bekannte potente Enzyminduktoren wie Rifampicin und Phenobarbital, die bereits in der Produktinformation aufgeführt sind (um 80 % verringerter AUC-Wert von Sondensubstraten), beschrieben wird.

Schließlich wurden von den Zulassungsinhabern mehrere Artikel aus der Fachliteratur genannt, in denen die Wechselwirkung zwischen Levothyroxin und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) beschrieben wurde. In ihren Sicherheitsdatenbanken wurden einige Fälle mit einer plausiblen Chronologie identifiziert, die einen erhöhten TSH-Wert im Blut oder eine Hypothyreose beschrieben und damit auf eine mögliche mangelnde Wirksamkeit von Levothyroxin aufgrund einer gleichzeitigen Anwendung von PPI hindeuteten. Studien haben gezeigt, dass der Säuregehalt im Magen die Auflösung von Levothyroxin-Tabletten verstärkt. Daher können PPI, die die Bildung der Magensäure unterdrücken, die Resorption von Levothyroxin verringern, insbesondere wenn dieses als Tablette zugefügt wird. Die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin und PPI könnte angesichts der Tatsache, dass die Hypothyreose und die Refluxkrankheit häufige Erkrankungen sind, als relativ häufig angenommen werden. Wie Levothyroxin werden PPI in der Regel nüchtern vor dem Frühstück eingenommen und ihre Wirkung hält 48 Stunden an. Eine reduzierte Resorption von Levothyroxin ist mit erhöhten TSH-Werten verbunden, was Ärzte im Allgemeinen dazu veranlasst, die tägliche Dosis von Levothyroxin-Tabletten zu erhöhen oder die Patienten auf Formulierungen mit besserer Bioverfügbarkeit umzustellen.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation für levothyroxinhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Ausführliche Erläuterung der Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Der PRAC empfahl, die Produktinformation für levothyroxinhaltige Arzneimittel zu ändern, um die Arzneimittelwechselwirkung zwischen Levothyroxin und Johanniskraut auf der Grundlage der oben genannten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen hinzuzufügen.

Die CMDh erhielt eine Anmerkung eines Mitgliedstaates zu dem vom PRAC für den Abschnitt 2 der Packungsbeilage empfohlenen Wortlaut bezüglich der Arzneimittelwechselwirkung zwischen Levothyroxin und Johanniskraut im Hinblick auf die Tatsache, dass die im vorgeschlagenen Wortlaut für die Packungsbeilage (*...ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von leichter Depression und leichten*

Angstzuständen) aufgeführten Anwendungsgebiete von Johanniskraut nicht in allen Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Deswegen hat sich die CMDh im Konsens darauf geeinigt, dass der Wortlaut für den Abschnitt 2 der Packungsbeilage, der in der Empfehlung des PRAC in Bezug auf die Arzneimittelwechselwirkung zwischen Levothyroxin und Johanniskraut vorgeschlagen wurde, geändert wird, um keine Beispielindikationen für Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, in Klammern anzugeben. Die vorgeschlagenen endgültigen Änderungen der Produktinformation sind in Anhang II aufgeführt.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levothyroxin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Levothyroxin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levothyroxin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen. Das Risiko einer Interferenz steigt bei höheren Dosen von Biotin.

Bei der Auswertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen ist eine mögliche Interferenz mit Biotin zu berücksichtigen, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Erscheinungsbild festgestellt wird.

Bei Patienten, die biotinhaltige Arzneimittel oder Produkte einnehmen, sollte bei Anforderung eines Schilddrüsenfunktionstests das Laborpersonal entsprechend informiert werden. Falls verfügbar, sollten alternative Tests angewendet werden, die für eine Interferenz mit Biotin nicht anfällig sind (siehe Abschnitt 4.5).

Abschnitt 4.5:

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

Abschnitt 2:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Wenn Sie im Begriff sind, sich einer Laboruntersuchung zur Überwachung Ihrer Schilddrüsenhormonspiegel zu unterziehen, müssen Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin und/oder das Laborpersonal darüber informieren, dass Sie Biotin (auch als Vitamin H, Vitamin B7 oder Vitamin B8 bekannt) einnehmen bzw. bis vor kurzem eingenommen haben. Biotin kann die Ergebnisse Ihrer Laboruntersuchungen beeinflussen. Je nach Untersuchung können die Ergebnisse aufgrund des Biotins fälschlicherweise erhöht oder fälschlicherweise verringert sein. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird Sie möglicherweise bitten, die Einnahme von Biotin zu beenden, bevor die Laboruntersuchungen bei Ihnen durchgeführt werden. Sie sollten sich außerdem bewusst sein, dass andere Produkte, die Sie eventuell einnehmen, wie z. B. Multivitaminpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel für Haare, Haut und Nägel, ebenfalls Biotin enthalten können. Dies könnte sich auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen auswirken. Bitte informieren Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin und/oder das Laborpersonal, wenn Sie solche Arzneimittel oder Produkte einnehmen (Bitte beachten Sie die Informationen im Abschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

<Einnahme> <Anwendung> von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[...]

Wenn Sie Biotin einnehmen oder bis vor Kurzem eingenommen haben, müssen Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin und/oder das Laborpersonal informieren, wenn Sie im Begriff sind, sich einer Laboruntersuchung zur Überwachung Ihrer Schilddrüsenhormonspiegel zu unterziehen. Biotin kann die Ergebnisse Ihrer Laboruntersuchungen beeinflussen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.5:

Wirkungen von Cytochrom-P-450-induzierenden Arzneimitteln: Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise ... **Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten**, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen, was zu reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons führen kann.

Deswegen kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Dosis des Schilddrüsenhormons erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2:

<Einnahme> <Anwendung> von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Die Wirkung von [Phantasiebezeichnung] wird durch andere Arzneimittel wie folgt beeinflusst:

[...] Arzneimittel, die Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel) enthalten.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.5:

Protonenpumpeninhibitoren (PPI):

Die gleichzeitige Anwendung mit PPI kann zu einer Abnahme der Absorption der Schilddrüsenhormone führen, da die PPI einen Anstieg des pH-Werts im Magen verursachen.

Während der gleichzeitigen Behandlung werden eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine klinische Überwachung empfohlen. Es kann notwendig sein, die Dosis der Schilddrüsenhormone zu erhöhen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn die Behandlung mit PPI beendet wird.

Packungsbeilage

Abschnitt 2:

Einnahme von [Phantasiebezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Die Wirkung von [Phantasiebezeichnung] wird durch andere Arzneimittel wie folgt beeinflusst:

[...]

Protonenpumpenhemmer:

[...]

Protonenpumpenhemmer (wie z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol) werden angewendet, um die im Magen gebildete Menge an Säure zu verringern, wodurch sich die Resorption von Levothyroxin aus dem Darm und dadurch bedingt die Wirksamkeit des Arzneimittels verringern könnten. Wenn Sie Levothyroxin einnehmen, während Sie mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden, sollte Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihre Schilddrüsenfunktion überwachen und möglicherweise die Dosis von [Phantasiebezeichnung] anpassen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28 November 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26 Januar 2023