

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt levotyrokseen koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saatujen, biotiinin interferenssiä kilpirauhasen toimintakokeissa koskevien tietojen perusteella suurimmassa osassa kuvatuista tapauksista biotiinin käytöllä on ajallinen yhteys havaintoihin eikä sekoittavia tekijöitä ole. Laboratoriokokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi biotiinin käytön lopettamisen tai toisenlaisen määritysmenetelmän käytön myötä. Tämä viittaa siihen, että biotiinilla on kausaalinen yhteys häiritseväksi tekijänä laboratoriokokeissa. Koska biotiiniläytöksiä suurilla annoksilla on yhä yleisempää ja koska kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavat tarvitsevat kilpirauhasen toiminnan säännöllistä mittaamista T4-annoksen säätämistä varten, on olemassa merkittävä riski, että nämä potilaat saavat kliinisesti väärää hoitoa harhaanjohtavien testitulosten perusteella. Biotiinin saannin määrittäminen on erityisen tärkeää tilanteissa, joissa levotyrokseeniannos on titrattava tarkemmin, kuten raskaana olevilla naisilla, lapsilla, vanhuksilla ja potilailla, joita tarkkaillaan kilpirauhasassyövän jäämien tai uusiutuvan syövän varalta.

Levotyrokseenin ja mäkikuisman välisestä yhteisvaikutuksesta saatavilla olevien, spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella, mukaan lukien jotkin tapaukset, joilla on suggestiivinen ajallinen yhteys ja joissa altistuksen lopettaminen hävitti vaikutuksen, yhteisvaikutus mäkikuisman kanssa on lisättävä levotyrokseenia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin. Lisäksi valmistetietojen päivitystä tukee se, että mäkikuisman kuvataan olevan maksan usean metaboliaentsyymin voimakas indusori, erityisesti CYP3A:n. Mäkikuisman voimakkuus on samanlainen kuin muiden tunnettujen voimakkaiden entsyymi-indusorien, kuten valmistetiedoissa jo mainitut rifampisiini ja fenobarbitaali (mallisubstraattien AUC-arvo pieneni 80 prosenttia).

Myyntiluvan haltijat löysivät myös useita kirjallisuusartikkeleita, joissa kuvattiin levotyrokseenin ja protonipumpun estäjien (PPI) välistä yhteisvaikutusta. Niiden turvallisuustietokannoista löytyi joitakin tapauksia, joissa esiintyi yhteisvaikutuksen ajallista yhteensopivuutta sekä veren TSH-pitoisuuden suurenemista tai kilpirauhasen vajaatoimintaa, mikä viittaa siihen, että levotyrokseenin teho saattaa heikentyä samanaikaisen PPI-hoidon vuoksi. Tutkimukset ovat osoittaneet, että mahalaukun happamuus edistää levotyrokseenitablettien liukenemista. Näin ollen mahahapon eritystä ehkäisevät PPI-lääkkeet voivat vähentää erityisesti tablettimuotoisena otettavan levotyrokseenin imeytymistä. Levotyrokseenin ja PPI:n samanaikaista käyttöä voidaan pitää suhteellisen yleisenä, koska kilpirauhasen vajaatoiminta ja refluksitauti ovat myös yleisiä sairauksia. Kuten levotyrokseeni, PPI-lääkkeet otetaan tavallisesti tyhjään vatsaan ennen aamiaista, ja niiden vaikutus kestää 48 tuntia. Levotyrokseenin imeytymisen vähenemiseen liittyy TSH-arvojen suurenemista, mikä yleensä aiheuttaa sen, että lääkärit lisäävät levotyrokseenitablettien päivittäistä annosta tai vaihtavat potilaalle valmisteeseen, jonka biologinen hyötyosuus on suurempi.

PRAC katsoi, että levotyrokseenia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Yksityiskohtainen selvitys syistä PRAC:n suositukseen tehtäviin poikkeuksiin

PRAC suosittelee levotyrokseenia sisältävien valmisteiden valmistetietojen muuttamista siten, että niihin lisätään levotyrokseenin ja mäkikuisman välinen lääkeaineiden yhteisvaikutus edellä mainittujen tieteellisten päätelmien perusteella.

CMDh on saanut yhdeltä jäsenvaltiolta huomautuksen levotyrokseenin ja mäkikuisman välistä lääkkeiden yhteisvaikutusta koskevasta sanamuodosta, jota PRAC suosittelee pakkausselosteen kohtaan 2. Mäkikuisman kohdalle ehdotettu sanamuoto (lievän masennuksen ja lievän ahdistuneisuuden hoitoon tarkoitettu kasvirohdosvalmiste) ei ole hyväksytty mäkikuisman käyttöaihe kaikissa jäsenvaltioissa.

Näin ollen CMDh hyväksyi yksimielisesti sen, että PRAC:n suosituksessa annettua pakkausselosteen kohtaan 2 tarkoitettua sanamuotoehdotusta levotyrokseen ja mäkikuisman välisestä lääkkeiden yhteisvaikutuksesta muutetaan niin, että sulkeissa ei täsmennetä mäkikuismaa sisältävien valmisteiden esimerkkikäyttöaiheita. Valmistetietoihin ehdotetut lopulliset muutokset on esitetty liitteessä II.

### **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Levotyrokseen koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että levotyrokseen sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, kunhan valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin levotyrokseen sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenvaltioita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on **yliviivattu**)

## Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.4:

### **Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt:**

**Biotiini voi vaikuttaa kilpirauhasen immunomäärityksiin, jotka perustuvat biotiinin/streptavidinin yhteisvaikutukseen, mikä voi johtaa virheellisiin liian mataliin tai korkeisiin testiarvoihin. Interferenssin riski kasvaa, kun biotiinia on käytetty suurina annoksina.**

**Laboratoriokokeiden tuloksia tulkittaessa on otettava huomioon mahdollinen biotiinin aiheuttama interferenssi, erityisesti jos havaitaan epä johdonmukaisuutta kliinisen tilan kanssa.**

**Jos potilaat käyttävät biotiinia sisältäviä valmisteita, laboratoriohenkilökunnalle on ilmoitettava tästä kilpirauhaskokeita tilattaessa. Jos saatavilla on vaihtoehtoisia testejä, jotka eivät ole alttiita biotiinin vaikutukselle, niitä on käytettävä. (ks. kohta 4.5)**

Kohta 4.5:

### **Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt:**

**Biotiini voi vaikuttaa kilpirauhasen immunomäärityksiin, jotka perustuvat biotiinin/streptavidinin yhteisvaikutukseen, mikä voi johtaa virheellisiin liian mataliin tai korkeisiin testiarvoihin.(ks. kohta 4.4).**

## Pakkausseloste

Kohta 2:

Varoitukset ja varotoimet

[...]

**Jos olet menossa laboratoriokokeisiin kilpirauhashormonipitoisuuksien seuraamiseksi, sinun on ilmoitettava lääkärille ja/tai laboratorion henkilökunnalle, että otat tai olet äskettäin ottanut biotiinia (tunnetaan myös nimellä H-vitamiini, B7-vitamiini tai B8-vitamiini). Biotiini voi vaikuttaa laboratoriokokeiden tuloksiin. Kokeesta riippuen tulokset voivat olla virheellisen suuria tai virheellisen pieniä biotiinin takia. Lääkäri voi pyytää sinua lopettamaan biotiinin ottamisen ennen laboratoriokokeiden tekemistä. Huomioi, että myös muut käyttämäsi valmisteet, kuten monivitamiinit tai hiusten, ihon ja kynsien hoitoon käytettävät ravintolisät, voivat sisältää biotiinia. Tämä voi vaikuttaa laboratoriokokeiden tuloksiin. Kerro lääkärille ja/tai laboratorion henkilökunnalle, jos käytät tällaisia valmisteita (huomaa tiedot kohdassa **Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi] XX µg**).**

Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi] XX µg [...]

**Kerro lääkärille ja/tai laboratorion henkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt biotiinia, kun olet menossa laboratoriokokeisiin kilpirauhashormonipitoisuuksien seuraamista varten. Biotiini voi vaikuttaa laboratoriokokeiden tuloksiin (ks. varoitukset ja varotoimet).**

## Valmisteyhteenveto

### Kohta 4.5:

Sytokromi P-450:tä indusoivien lääkkeiden vaikutukset: Entsyymejä indusoivat lääkkeet, kuten ... **mäkikuismaa (*Hypericum perforatum L.*) sisältävät valmisteet** voivat lisätä levotyroksiinin metaboloitumista maksassa, mikä pienentää kilpirauhashormonin pitoisuutta seerumissa.

**Sen vuoksi kilpirauhashormonin korvaushoitoa saavien potilaiden kilpirauhashormoniannosta voi olla tarpeen suurentaa, jos näitä valmisteita käytetään samanaikaisesti.**

## Pakkausseloste

### Kohta 2:

Muut lääkevalmisteet vaikuttavat [kauppanimi]-valmisteen tehoon seuraavasti:

**[...] valmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (kasvirohdosvalmiste).**

## Valmisteyhteenveto

### Kohta 4.5:

#### **Protonipumpun estäjät (PPI):**

**PPI-valmisteiden samanaikainen käyttö voi heikentää kilpirauhashormonien imeytymistä, mikä johtuu PPI-lääkkeiden aiheuttamasta mahalaukun pH-arvon noususta.**

**Kilpirauhasen toiminnan säännöllinen seuranta ja kliininen seuranta ovat suositeltavia samanaikaisen hoidon aikana. Kilpirauhashormonien annostusta voi olla tarpeen suurentaa.**

**Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun PPI-hoito päättyy.**

## Pakkausseloste

### Kohta 2:

Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi] XX µg

Muut lääkevalmisteet vaikuttavat [kauppanimi] XX µg -valmisteen tehoon seuraavasti:

[...]

#### **Protonipumpun estäjät:**

[...]

**Protonipumpun estäjiä (kuten omepratsolia, esomepratsolia, pantopratsolia, rabepratsolia ja lansopratsolia) käytetään vähentämään mahan tuottaman hapon määrää, mikä voi vähentää levotyroksiinin imeytymistä suolistosta ja heikentää siten sen tehoa. Jos levotyroksiinia otetaan protonipumpun estäjillä annettavan hoidon aikana, lääkärin on seurattava kilpirauhasen toimintaa ja mahdollisesti muutettava [kauppanimi] annosta.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28. marraskuuta 2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26. tammikuuta 2023