

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la lévothyroxine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur l'interférence de la biotine avec les tests de la fonction thyroïdienne issues de rapports spontanés et de la littérature, la majorité des cas décrits ont une chronologie compatible sans facteur de confusion; les résultats des analyses en laboratoire sont revenus à la normale après l'arrêt de la biotine ou l'utilisation d'une autre méthode d'essai, indiquant une association causale entre l'interférence en laboratoire et la biotine. Compte tenu de l'utilisation de plus en plus fréquente de compléments de biotine à fort dosage et de la prévalence de l'hypothyroïdie nécessitant de réaliser périodiquement des tests de la fonction thyroïdienne pour l'ajustement du dosage de T4, il existe un risque important de mauvaise gestion clinique chez ces patients induit par des résultats d'analyse trompeurs. La détermination de la dose de biotine serait particulièrement importante dans les situations nécessitant une titration plus précise du dosage de la lévothyroxine, par exemple chez les femmes enceintes, les enfants, les personnes âgées et les patients faisant l'objet d'une surveillance pour un cancer résiduel ou récidivant de la thyroïde.

En outre, d'après les données disponibles sur l'interaction médicamenteuse entre la lévothyroxine et le millepertuis qui sont issues de rapports spontanés et de la littérature, y compris certains cas présentant une relation temporelle suggestive et un déchallenge positif, et étant donné que le millepertuis est décrit comme un puissant inducteur de plusieurs enzymes métaboliques du foie, en particulier le CYP3A, avec une activité similaire à celle d'autres inducteurs enzymatiques puissants connus tels que la rifampicine et le phénobarbital, qui sont déjà mentionnés dans les informations sur le produit [l'ultracentrifugation analytique (AUC) des substrats mesurés par sonde a diminué de 80 %], cette interaction médicamenteuse avec le millepertuis doit être ajoutée aux informations sur les produits contenant de la lévothyroxine.

Enfin, plusieurs articles publiés dans la littérature qui décrivent l'interaction entre la lévothyroxine et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été identifiés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM). Certains cas ont été identifiés dans leurs bases de données de sécurité avec une chronologie compatible et une augmentation de la TSH dans le sang ou de l'hypothyroïdie qui suggéraient un possible manque d'efficacité de la lévothyroxine en raison de l'administration concomitante d'IPP. Des études ont montré que l'acidité gastrique augmente la dissolution des comprimés de lévothyroxine. Ainsi, les IPP qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique peuvent diminuer l'absorption de la lévothyroxine administrée en particulier sous forme de comprimés. La fréquence d'une ingestion concomitante de lévothyroxine et d'IPP pourrait être considérée comme relativement courante, étant donné que l'hypothyroïdie et le reflux gastrique sont également des maladies courantes. Comme la lévothyroxine, les IPP sont généralement pris à jeun avant le petit déjeuner et leur effet dure 48 heures. La diminution de l'absorption de la lévothyroxine est associée à une augmentation des valeurs de TSH, ce qui incite généralement les médecins à augmenter la dose quotidienne de comprimés de lévothyroxine ou autrement à orienter le patient vers des formulations plus biodisponibles.

Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant de la lévothyroxine doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Explication détaillée des motifs justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le PRAC a recommandé de modifier les informations sur les produits contenant de la lévothyroxine afin d'y ajouter l'interaction médicamenteuse entre la lévothyroxine et le millepertuis sur la base des conclusions scientifiques susmentionnées.

Le CMDh a reçu un commentaire d'un État membre sur le libellé concernant l'interaction médicamenteuse entre la lévothyroxine et le millepertuis recommandé par le PRAC pour la rubrique 2 de la notice, ce commentaire soulignant que les indications données pour le millepertuis dans le libellé proposé pour la

notice (... médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété légère) ne sont pas des indications approuvées pour le millepertuis dans tous les États membres.

Par conséquent, le CMDh a convenu par consensus que le libellé de la rubrique 2 de la notice proposé dans la recommandation du PRAC concernant l'interaction entre la lévothyroxine et le millepertuis soit modifié de sorte que les exemples d'indications des produits contenant du millepertuis ne soient pas détaillés entre parenthèses. Les modifications finales proposées des informations sur le produit sont indiquées à l'annexe II.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lévothyroxine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la lévothyroxine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la lévothyroxine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4:

Interférences avec les tests de laboratoire:

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés. Le risque d'interférence augmente avec des doses plus élevées de biotine.

Lors de l'interprétation des résultats des tests de laboratoire, il convient de tenir compte d'éventuelles interférences avec la biotine, en particulier si un manque de cohérence avec la présentation clinique est observé.

Pour les patients prenant des produits contenant de la biotine, le personnel de laboratoire doit être informé lorsqu'un test de la fonction thyroïdienne est demandé. Des tests alternatifs sans risque d'interférence de la biotine doivent, être réalisées, si possible (voir la rubrique 4.5)

Rubrique 4.5:

Interférences avec les tests de laboratoire:

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés (voir la rubrique 4.4).

Notice

Rubrique 2:

Avertissements et précautions

[...]

Si vous vous apprêtez à réaliser des analyses de laboratoire pour contrôler vos taux d'hormones thyroïdiennes, vous devrez informer votre médecin et/ou le personnel de laboratoire que vous prenez ou avez récemment pris de la biotine (également connue sous le nom de vitamine H, vitamine B7 ou vitamine B8). En effet, la biotine peut affecter les résultats de vos analyses de laboratoire. En fonction du type d'analyse, les résultats peuvent être faussement élevés ou faussement bas à cause de la biotine. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre de la biotine avant d'effectuer les analyses de laboratoire. Vous devez également savoir que d'autres produits que vous prenez, tels que des multivitamines ou des compléments pour les cheveux, la peau et les ongles, peuvent contenir de la biotine, qui pourrait affecter les résultats des analyses de laboratoire. Veuillez informer votre médecin et/ou le personnel de laboratoire si vous prenez de tels produits, (veuillez consulter les informations figurant dans la rubrique Autres médicaments et [Nom de fantaisie] XX microgrammes).

Autres médicaments et [Nom de fantaisie] XX microgrammes [...]

Si vous prenez ou avez récemment pris de la biotine, vous devez informer votre médecin et/ou le personnel de laboratoire lorsque vous vous apprêtez à réaliser des analyses de laboratoire

pour contrôler vos taux d'hormones thyroïdiennes. La biotine peut affecter les résultats de vos analyses (voir la rubrique «Avertissements et précautions»).

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5:

Effets des médicaments inducteurs du cytochrome P-450: les médicaments inducteurs d'enzymes, tels que ... **les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum L.*)**, peuvent augmenter la clairance hépatique de la lévothyroxine, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques de l'hormone thyroïdienne.

Par conséquent, les patients suivant un traitement de substitution thyroïdien peuvent nécessiter une augmentation de leur dose d'hormone thyroïdienne si ces produits sont administrés simultanément.

Notice

Rubrique 2:

L'effet de <nom de fantaisie> est influencé par d'autres médicaments comme suit:

[...] produits contenant du millepertuis (médicament à base de plantes).

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5:

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP):

L'administration concomitante des IPP peut entraîner une diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes, en raison de l'augmentation du pH intra-gastrique causée par les IPP.

Une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne et une surveillance clinique sont recommandées pendant le traitement concomitant. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'hormones thyroïdiennes.

Des précautions doivent également être prises à la fin du traitement par les IPP.

Notice

Rubrique 2:

Autres médicaments et [Nom de fantaisie] XX microgrammes

L'effet de [nom de fantaisie] XX microgrammes est influencé par d'autres médicaments comme suit:

[...]

Inhibiteurs de la pompe à protons:

[...]

Les inhibiteurs de la pompe à protons (tels que l'oméprazole, l'ésooméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lanzoprazole) sont utilisés pour réduire la quantité d'acide produite par l'estomac, ce qui peut réduire l'absorption de la lévothyroxine dans l'intestin et ainsi rendre la substance active moins efficace. Si vous prenez de la lévothyroxine pendant que vous suivez

un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, votre médecin devra surveiller votre fonction thyroïdienne et pourrait avoir à ajuster la dose de *TM*.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'octobre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	28 novembre 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	26 janvier 2023