

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir levótýroxín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um truflun bíótíns á skjaldkirtilspróf úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu og heimildum, hafa meirihluti lýstra tilfella samhæfða tímaröð án truflandi þátta, niðurstöður rannsóknarstofuþróa komust aftur í eðlilegt horf eftir að notkun bíótíns var hætt eða notuð var önnur greiningaraðferð, sem gefur til kynna orsakasamband milli bíótíns og truflana á rannsóknarstofuþrófum. Í ljósi sífellt algengari notkunar á bíótínfæðubótarefnum í stórum skömmtum og algengi skjaldvakabrests sem er háð reglubundnum mælingum á skjaldkirtilsprófum til að stilla T4 skammtinn, er umtalsverður möguleiki á klínískri vanstjórnun hjá þessum sjúklingum á grundvelli villandi niðurstaðna úr rannsóknum. Mæling á bíótínneyslu væri sérstaklega mikilvæg í aðstæðum sem krefjast nákvæmari títrunar á levótýroxínskammti, svo sem hjá þunguðum konum, börnum, öldruðum og hjá sjúklingum sem eru í eftirliti með tilliti til eftirstöðva eða endurtekens skjaldkirtilskrabbameins.

Byggt á fyrirliggjandi gögnum um lyfjamilliverkanir milli levótýroxíns og Jóhannesarjurtar úr aukaverkanatilkynningum og heimildum, þar á meðal sumum tilfellum með vísbending um tímabundin tengsl og að einkenni gengu til baka þegar notkun var hætt og í ljósi þess að Jóhannesarjurt er lýst sem öflugum virkja nokkurra efnaskiptaensíma í lifur, sérstaklega CYP3A, með svipaða virkni og aðrir þekktir öflugir ensímvirklar eins og rífampisín og fenóbarbítal sem þegar eru tilgreindir í lyfjaupplýsingum (AUC fyrir prufuhvarfefni minnkaði um 80%), skal bæta þessari milliverkun við Jóhannesarjurt við í lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda levótýroxín.

Að lokum bentu markaðsleyfishafar á nokkrar fræðigreinar sem lýstu milliverkun levótýroxíns og prótónpumpuhemla (PPI). Sum tilvik komu fram í öryggisgagnagrunnum þeirra, með samhæfri tímaröð og aukningu á skjaldvakakveikju (TSH) í blóði eða skjaldvakabresti, sem bentu til hugsanlegs skorts á verkun levótýroxíns vegna samhliða gjafar prótónpumpuhemils. Rannsóknir hafa sýnt að sýrustig maga eykur upplausn levótýroxíntaflna. Þannig geta prótónpumpuhemlar, sem bæla magasýruseytingu, dregið úr frásogi levótýroxíns, sérstaklega í töfluformi. Tíðni inntöku levótýroxíns samhliða prótónpumpuhemils gæti talist tiltölulega algeng í ljósi þess að skjaldvakabrestur og bakflæði eru einnig algengir sjúkdómar. Eins og levótýroxín eru prótónpumpuhemlar venjulega tekin á fastandi maga fyrir morgunmat og verkun þeirra varir í 48 klukkustundir. Minnkað frásog levótýroxíns tengist hækkuðum gildum skjaldvakakveikju (TSH), sem almennt hvetur lækna til að auka dagskammt af levótýroxíntöflum, eða að skipta hjá sjúklingnum yfir í lyfjaform með meira aðgengi.

PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda levótýroxín.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ítarleg útskýring á ástæðum fyrir mismuninum á tilmælum PRAC

PRAC mælti með því að breyta lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda levótýroxín til að bæta við milliverkunum milli levótýroxíns og Jóhannesarjurtar á grundvelli ofangreindra vísindalegra niðurstaðna.

CMDh hefur borist athugasemd frá einu aðildarríki um orðalag varðandi milliverkanir milli levótýroxíns og jóhannesarjurtar sem PRAC ráðlagði fyrir kafla 2 í fylgiseði, varðandi þá staðreynd að ábendingar um Jóhannesarjurt sem koma fram í tillögu texta fyrir fylgiseðil (*...jurtalyf notað til að meðhöndla vægt þunglyndi og vægan kvíða*) eru ekki samþykktar ábendingar fyrir jóhannesarjurt í öllum aðildarríkjum.

Þess vegna hefur CMDh samþykkt samhljóða að orðalagi í kafla 2 í fylgiseðli sem lagt er til í tilmælum PRAC varðandi lyfjamilliverkanir milli levótýroxíns og jóhannesarjurtar, sé breytt þannig að ekki séu gefnar nákvæmar upplýsingar um ábendingar fyrir jóhannesarjurt í sviga. Endanlegar breytingar sem lagðar eru til á lyfjaupplýsingunum eru settar fram í viðauka II.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir levótýroxín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda levótýroxín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda levótýroxín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

## Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4:

### **Truflanir á rannsóknastofuprófi:**

**Bíótín getur truflað ónæmismælingar í skjaldkirtli sem byggjast á milliverkun bíótíns og streptavídíns, sem leiðir annaðhvort til þess að niðurstöður úr prófum verði ranglega lágar eða ranglega háar. Hættan á truflunum eykst með stærri skömmtum af bíótíni.**

**Þegar niðurstöður rannsóknarstofuprófa eru túlkaðar þarf að taka tillit til hugsanlegrar bíótíntruflunar, sérstaklega ef vart verður við skort á samræmi við klíníska mynd.**

**Fyrir sjúklinga sem taka lyf sem innihalda bíótín skal upplýsa starfsfólk á rannsóknarstofu þegar farið er fram á próf á virkni skjaldkirtils. Nota skal önnur próf sem ekki eru næm fyrir bíótíntruflunum, ef þau eru tiltæk. (sjá kafla 4.5)**

Kafla 4.5:

### **Truflanir á rannsóknarstofuprófi:**

**Bíótín getur truflað ónæmismælingar í skjaldkirtli sem byggjast á milliverkun bíótíns og streptavídíns, sem leiðir annaðhvort til þess að niðurstöður úr prófum verði ranglega lágar eða ranglega háar (sjá kafla 4.4).**

## Fylgiseðill

Kafla 2:

Varnaðarorð og varúðarreglur

[...]

**ef þú ert að fara í rannsóknarstofupróf til að fylgjast með gildum skjaldkirtilshormóna, verður þú að láta lækinn og/eða starfsfólk rannsóknarstofunnar vita að þú sért að taka eða hafir nýlega tekið bíótín (einnig þekkt sem H-vítamín, B7-vítamín eða B8-vítamín). Bíótín getur haft áhrif á niðurstöður rannsóknarstofuprófa. Það fer eftir hvaða próf er notað sem bíótín getur leitt til þess að niðurstöðurnar verið ranglega háar eða ranglega lágar. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka bíótín áður en þú ferð í rannsóknarstofupróf. Þú ættir líka að vera meðvitað/meðvitaður um að önnur lyf sem þú gætir hafa tekið, eins og fjölvítamín eða bætiefni fyrir hár, húð og neglur, gætu einnig innihaldið bíótín. Þetta gæti haft áhrif á niðurstöður rannsóknarstofuprófa. Láttu lækinn og/eða starfsfólk rannsóknarstofunnar vita ef þú tekur slík lyf (lestu líka upplýsingarnar í kaflanum Önnur lyf og [Sérheiti] XX µg).**

Notkun annarra lyfja og [Sérheiti] XX µg [...]

**Ef þú tekur eða hefur nýlega tekið bíótín, verður þú að láta lækinn og/eða starfsfólk rannsóknarstofunnar vita áður en þú ferð í rannsóknarstofupróf til að fylgjast með magni skjaldkirtilshormóna. Bíótín getur haft áhrif á niðurstöður rannsóknarstofuprófa (sjá viðvaranir og varúðarráðstafanir).**

## Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.5:

Áhrif lyfja sem örva cýtókróm P-450: Ensímörvandi lyf eins og... **vörur sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum L.*)** geta aukið úthreinsun levótýroxíns í lifur, sem leiðir til minnkaðrar sermispéttni skjaldkirtilshormóns.

**Þess vegna gætu sjúklingar sem fá skjaldkirtilsuppbótarmeðferð þurft að auka skammtinn af skjaldkirtilshormóni ef þessi lyf eru gefin samtímis.**

## Fylgiseðill

Kafli 2:

Önnur lyf sem hafa áhrif á verkun < sérheiti >:

**[...] vörur sem innihalda Jóhannesarjurt (jurtalyf).**

## Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.5:

**Prótónpumpuhamlar:**

**Gjöf samhliða prótónpumpuhamlum getur valdið því að frásog skjaldkirtilshormóna minnki vegna hækkunar á pH í maga af völdum prótónpumpuhamla.**

**Ráðlagt er að fylgjast reglulega með skjaldkirtilsstarfsemi og klínísku ástandi meðan á samhliða meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að auka skammtinn af skjaldkirtilshormónum.**

**Einnig skal gæta varúðar þegar meðferð með prótónpumpuhamlum lýkur.**

## Fylgiseðill

Kafli 2:

Notkun annarra lyfja samhliða [Sérheiti] XX µg

Önnur lyf sem hafa áhrif á verkun [sérheiti] XX µg:

[...]

**Prótónpumpuhamlar:**

[...]

**Prótónpumpuhamlar (eins og ómeprazól, esomeprazól, pantoprazól, rabeprazól og lanzoprazól) eru notaðir til að draga úr magni sýru sem maginn framleiðir, sem getur dregið úr frásogi levótýroxíns úr þörmum og þar með gert það minna áhrifaríkt. Ef þú tekur levótýroxín á meðan þú færð meðferð með prótónpumpuhamlum á lækningunni að fylgjast með starfsemi skjaldkirtils og gæti þurft að aðlagja skammtinn af \*TM\*.**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í október 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	28. nóvember 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	26. janúar 2023