

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levotyroksin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

På bakgrunn av tilgjengelige data fra spontane rapporter og litteraturen om biotininterferens ved testing av tyreideafunksjon har flertallet av tilfellene som er beskrevet, en kompatibel kronologi uten konfunderende faktorer, idet laboratorieundersøkelsene viste normale verdier etter seponering av biotin eller ved bruk av en annen analysemetode, noe som dermed indikerer årsakssammenheng mellom laboratorieinterferens og biotin. Gitt at det blir stadig vanligere å ta høydosetilskudd med biotin, og utbredelsen av hypothyreose som krever regelmessig måling av tyreideafunksjon for å justere T4-dosen, er det et betydelig potensial for at disse pasientene kan få feil klinisk behandling som følge av villedende prøveresultater. Å få fastslått hvor stort inntaket av biotin er, vil være spesielt viktig i situasjoner som krever en mer nøyaktig titrering av doseringen av levotyroksin, som hos gravide, barn og eldre, samt hos pasienter som overvåkes for resttumor eller tilbakefall av kreft i skjoldbruskkjertelen.

Ut fra tilgjengelige data fra spontane rapporter og litteraturen om interaksjoner mellom levotyroksin og johannesurt, inkludert en del tilfeller med positiv respons på seponering og påfallende sammenfall i tid, og ettersom johannesurt beskrives som en kraftig induktor av mange leverenzymmer, spesielt CYP3A, med tilsvarende potens som andre kjente potente enzyminduktorer som rifampicin og fenobarbital, som allerede er oppført i produktinformasjonen (AUC i testsubstrater falt med 80 %), bør interaksjonen med johannesurt legges til i produktinformasjonen for preparater med levotyroksin.

Endelig har MT-innehaverne identifisert flere artikler i litteraturen som beskriver interaksjonen mellom levotyroksin og protonpumpehemmere (PPI). De fant en del tilfeller i sine sikkerhetsdatabaser, med sammenfallende forløp og forhøyet blod-TSH eller hypothyreose, som tyder på mulig redusert effekt av levotyroksin som følge av samtidig administrasjon av PPI. Studier har vist at levotyroksintabletter løses raskere opp ved høy pH i magesekken. Dermed kan PPI, som undertrykker utskillelsen av magesyre, hemme absorpsjonen av levotyroksin som inntas i tablettform. Samtidig inntak av levotyroksin og PPI må anses å være relativt utbredt ettersom hypothyreose og refluks også er vanlige sykdommer. På samme måte som levotyroksin, inntas PPI oftest fastende før frokost, og virkningen varer i 48 timer. Redusert absorpsjon av levotyroksin er assosiert med forhøyet TSH-verdier, noe som vanligvis får legen til å øke den daglige dosen av levotyroksin i tablettform, eventuelt setter pasienten over på mer biotilgjengelige formuleringer.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for preparater som inneholder levotyroksin, bør endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Detaljert redegjørelse for begrunnelsen for å fravike anbefalingen fra PRAC

På grunnlag av ovennevnte vitenskapelige konklusjoner anbefalte PRAC at produktinformasjonen for preparater som inneholder levotyroksin, endres ved at interaksjonen mellom levotyroksin og johannesurt tilføyes.

CMDh har fått en kommentar fra en medlemsstat som gjaldt ordlyden med hensyn til interaksjonen mellom levotyroksin og johannesurt som anbefalt av PRAC i avsnitt 2 i pakningsvedlegget, på bakgrunn av at indikasjonene for johannesurt som beskrevet i forslaget til ordlyd i pakningsvedlegget (*... et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle lett depresjon og lett angst*), ikke er godkjente indikasjoner for johannesurt i alle medlemsstatene.

Derfor har CMDh kommet til enighet at om ordlyden i avsnitt 2 i pakningsvedlegget som foreslått i anbefalingen fra PRAC med hensyn til interaksjonen mellom levotyroksin og johannesurt, endres slik at eksemplene som er gitt i parentes på indikasjoner for produkter som inneholder johannesurt, ikke redegjøres for i detalj. Det endelige forslaget til endringer i produktinformasjonen er inntatt i vedlegg II.

Begrunnelse for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levotyrosin, mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder levotyrosin er uendret, forutsatt at de foreslåtte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, bør endres. Ettersom flere legemidler som inneholder levotyrosin nå er godkjent i EU/EØS eller vil bli gjenstand for fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle medlemsstatene og søkerne/innehaverne av markedsføringstillatelse tar behørig hensyn til CMDhs vedtak.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreknet)

Preparatomtale

Punkt 4.4:

Interferens med laboratorieanalyser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falsk lave eller falsk høye verdier. Risikoen for interferens øker med dosen biotin.

Ved tolking av resultatene av laboratorieanalyser er det viktig å være oppmerksom på mulig biotininterferens, spesielt i tilfeller der prøveresultatene ikke stemmer med det kliniske bildet.

Hos pasienter som tar preparater som inneholder biotin, bør laboratoriepersonalet underrettes når en test av tyreoidafunksjon rekvireres. Der det finnes alternative analysemetoder som ikke gir biotininterferens, bør disse brukes. Se punkt 4.5.

Punkt 4.5:

Interferens med laboratorieundersøkelser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falskt lave eller falskt høye verdier (se punkt 4.4).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2:

Advarsler og forsiktighetsregler

[...]

Hvis du skal ta laboratorieprøver for å måle nivået av tyreoidehormoner i blodet ditt, må du fortelle legen og/eller laboratoriepersonalet om at du tar eller nylig har tatt biotin (også kjent som vitamin H, vitamin B7 eller vitamin B8). Biotin kan påvirke analyseresultatene. Avhengig av analysemetode kan biotin gjøre at verdiene blir falskt høye eller falskt lave. Legen din kan be deg slutte å ta biotin før en laboratorieundersøkelse. Du må også være klar over at andre produkter du tar, for eksempel multivitaminer eller kosttilskudd for hår, hud eller negler, også kan inneholde biotin. Dette kan påvirke analyseresultatene. Underrett legen din og/eller laboratoriepersonalet om du tar slike produkter (vennligst les informasjonen i avsnittet Andre legemidler og [legemidlets navn] XX µg).

Andre legemidler og [legemidlets navn] XX µg [...]

Dersom du tar eller nylig har tatt biotin, må du fortelle legen og/eller laboratoriepersonalet om dette når du skal ta laboratorieprøver for å måle nivået av tyreoidehormoner i blodet. Biotin kan påvirke resultatene av laboratorieundersøkelsene (se Advarsler og forsiktighetsregler).

Preparatomtale

Punkt 4.5:

Effekter av legemidler som induserer cytokrom P-450: Enzyminduserende legemidler som ... **produkter som inneholder johannesurt (Hypericum perforatum L.)** kan øke leverclearance av levotyrosin og dermed føre til redusert serumkonsentrasjon av tyreoiderhormon.

For pasienter som får tyreoiderhormonerstatning, kan dosen med tyreoiderhormon derfor måtte økes dersom de får disse legemidlene/produktene samtidig.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2:

Virkningen av <legemidlets navn> påvirkes av følgende andre legemidler:

[...] produkter som inneholder johannesurt (et plantebasert legemiddel).

Preparatomtale

Punkt 4.5:

Protonpumpehemmere (PPI):

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere kan hemme absorpsjonen av tyreoiderhormoner på grunn av økningen i pH i magesyren som protonpumpehemmere medfører.

Regelmessig kontroll av tyreoiderfunksjon og klinisk overvåking anbefales ved samtidig bruk av slike legemidler. Det kan bli nødvendig å øke dosen med tyreoiderhormoner.

Det bør også utvises forsiktighet når behandlingen med protonpumpehemmere avsluttes.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2:

Andre legemidler og [legemidlets navn] XX µg

Virkningen av [legemidlets navn] påvirkes av følgende andre legemidler:

[...]

Protonpumpehemmere:

[...]

Protonpumpehemmere (som omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol og lansoprazol) brukes for å redusere syreproduksjonen i magesekken, som kan føre til redusert absorpsjon av levotyrosin i tarmen og dermed gjøre legemidlet mindre effektivt. Hvis du tar levotyrosin samtidig som du behandles med protonpumpehemmere, bør legen din kontrollere tyreoiderfunksjonen din og kan måtte justere dosen med *TM*.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDhs møte i oktober 2022
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28 november 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	26 januar 2023