

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande  
för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levotyroxin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter i spontana rapporter och i litteraturen om biotininterferens i sköldkörtelfunktionstester, där de flesta beskrivna fallen har en överensstämmande kronologi utan störfaktorer, återgick testresultaten till normalvärden efter utsättning av biotin eller vid användning av en annan analysmetod, vilket tyder på ett orsakssamband mellan biotin och interferensen i laborietesterna. Med tanke på den allt vanligare användningen av biotintillskott i höga doser och prevalensen av hypotyreos som kräver regelbundna analyser av sköldkörtelfunktionen för justering av T4-dosen, finns det en betydande risk för felbehandling av dessa patienter på grund av vilseledande testresultat. Bestämning av biotinintaget kan vara särskilt viktigt i situationer som kräver mer exakt titrering av levotyroxindosen, t.ex. hos gravida kvinnor, barn, äldre och patienter som övervakas med avseende på kvarvarande eller recidiverande sköldkörtelcancer.

Baserat på tillgängliga uppgifter i spontana rapporter och i litteraturen om läkemedelsinteraktion mellan levotyroxin och johannesört, där vissa fall tyder på ett tidsmässigt samband och att reaktionen upphört vid utsättning, och med tanke på att johannesört beskrivs som en kraftfull inducerare av flera metabola leverenzym, särskilt CYP3A, med en styrka som är jämförbar med andra kända starka enzyminducerare såsom rifampicin och fenobarbital, vilket redan anges i produktinformationen (AUC för probsubstraten minskade med 80 procent), bör även denna läkemedelsinteraktion med johannesört läggas till i produktinformationen för läkemedel som innehåller levotyroxin.

Slutligen hänvisade innehavarna av godkännande för försäljning till ett flertal artiklar i litteraturen som beskriver interaktionen mellan levotyroxin och protonpumpshämmare (PPI). Vissa fall hade upptäckts i deras säkerhetsdatabaser, med överensstämmande kronologi och en ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH) i blodet eller hypotyreos, vilket tyder på en möjlig bristande effekt av levotyroxin vid samtidig administrering av PPI. Studier har visat på ett samband mellan magsyre nivåerna och graden av upplösning av levotyroxintabletter. PPI, som hämmar magsyresekretionen, kan därmed minska absorptionen av levotyroxin, i synnerhet när det ges i tablettform. Samtidigt intag av levotyroxin och PPI kan anses relativt vanligt med tanke på att hypotyreos och gastrisk reflux också är vanliga sjukdomar. Liksom levotyroxin tas protonpumpshämmare vanligtvis på fastande mage före frukost och deras effekt varar i 48 timmar. Minskad absorption av levotyroxin leder till högre TSH-värden, vilket brukar leda till att läkarna ökar den dagliga dosen av levotyroxintabletter eller låter patienten gå över till formuleringar med större biotillgänglighet.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller levotyroxin bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## Utförlig förklaring av skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation

PRAC rekommenderade att produktinformationen för läkemedel som innehåller levotyroxin ändras genom tillägg av läkemedelsinteraktionen mellan levotyroxin och johannesört baserat på ovan nämnda vetenskapliga slutsatser.

En synpunkt från en medlemsstat har inkommit till CMD(h) angående ordalydelsen för läkemedelsinteraktionen mellan levotyroxin och johannesört som rekommenderas av PRAC för avsnitt 2 i bipacksedeln och som avser det faktum att de indikationer för johannesört som beskrivs i den föreslagna ordalydelsen för bipacksedeln (*... ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt depression och lindrig ångest*) inte är godkända indikationer för johannesört i alla medlemsstater.

CMD(h) har därför enhälligt beslutat att den ordalydelse för avsnitt 2 i bipacksedeln som föreslås i PRAC:s rekommendation avseende läkemedelsinteraktionen mellan levotyroxin och johannesört ska ändras så att inga exempel på indikationer för johannesört ges inom parentes. De slutliga ändringar som föreslås i produktinformationen återfinns i bilaga II.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levotyroxin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levotyroxin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller levotyroxin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

## Produktresumé

Avsnitt 4.4:

### Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat. Risken för interferens ökar med högre doser biotin.

Vid tolkning av resultaten av laborietester måste möjlig biotininterferens beaktas, särskilt vid bristande överensstämmelse med den kliniska bilden.

När ett test av sköldkörtelfunktionen beställs för patienter som tar biotinnehållande produkter ska laboriepersonalen informeras. Om alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens finns ska sådana användas (se avsnitt 4.5).

Avsnitt 4.5:

### Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat (se avsnitt 4.4).

## Bipacksedel

Avsnitt 2:

Varningar och försiktighet

[...]

Om du tar eller nyligen har tagit biotin (kallas även vitamin H, vitamin B7 eller vitamin B8), måste du informera läkaren och/eller laboriepersonalen innan du genomgår några laborietester för att kontrollera dina nivåer av sköldkörtelhormoner. Biotin kan påverka resultaten av dessa laborietester. Beroende på vilket test som används kan biotin leda till vilseledande resultat som visar falskt höga eller falskt låga värden. Det kan hända att läkaren ber dig sluta ta biotin innan några laborietester görs. Du ska även vara medveten om att även andra produkter kan innehålla biotin, till exempel tabletter som innehåller flera vitaminer eller kosttillskott för hår, hud och naglar. Detta kan påverka resultaten vid laborietester. Tala om för läkaren och/eller laboriepersonalen om du tar några sådana produkter (läs även informationen i avsnittet "Andra läkemedel och [Produktnamn]").

Andra läkemedel och [Fantasinamn] XX µg [...]

Om du tar eller nyligen har tagit biotin måste du informera läkaren och/eller laboriepersonalen innan du genomgår några laborietester för att kontrollera dina nivåer av sköldkörtelhormoner. Biotin kan påverka resultaten av dessa laborietester (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

## Produktresumé

### Avsnitt 4.5:

Effekter av läkemedel som inducerar cytokrom P-450: Enzyminducerande läkemedel såsom ... **produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum L.*)** kan öka leverclearance av levotyroxin, vilket leder till minskade koncentrationer av sköldkörtelhormon i serum.

**Patienter som står på substitutionsbehandling med sköldkörtelhormoner kan därför behöva öka sköldkörtelhormondosen om dessa läkemedel ges samtidigt.**

## Bipacksedel

### Avsnitt 2:

Effekten av <fantasinamn> påverkas av andra läkemedel på följande sätt:

**[...] johannesört (ett traditionellt växtbaserat läkemedel).**

## Produktresumé

### Avsnitt 4.5:

#### **Protonpumpshämmare (PPI):**

**Samtidig administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan leda till minskad absorption av sköldkörtelhormoner på grund av högre gastriskt pH orsakat av PPI.**

**Regelbundna kontroller av sköldkörtelfunktionen och klinisk övervakning rekommenderas under samtidig behandling. Det kan bli nödvändigt att öka dosen av sköldkörtelhormoner.**

**Försiktighet ska också iakttas när PPI-behandlingen avslutas.**

## Bipacksedel

### Avsnitt 2:

Andra läkemedel och [Fantasinamn] XX µg

Effekten av [fantasinamn] XX µg påverkas av andra läkemedel på följande sätt:

[...]

#### **Protonpumpshämmare:**

[...]

**Protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol och lansoprazol) som används för att minska produktionen av magsyra. Det kan leda till minskat upptag av levotyroxin från tarmen och därmed bristande effekt. Om du tar levotyroxin och får behandling med protonpumpshämmare ska din läkare övervaka din sköldkörtelfunktion och kan behöva justera dosen av [Product name].**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 november 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 januari 2023