

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levothyroxine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het licht van de beschikbare gegevens over biotine-interferentie bij schildklierfunctietests afkomstig van spontane meldingen en uit de literatuur is bij het merendeel van de beschreven gevallen sprake van een compatibele chronologie zonder versturende factoren; de resultaten van laboratoriumonderzoek normaliseerden na stopzetting van de behandeling met biotine of het gebruik van een andere testmethode, wat wijst op een causaal verband tussen laboratoriuminterferentie en biotine. Gezien het steeds vaker voorkomende gebruik van biotinesupplementen in hoge dosering en de prevalentie van hypothyreoïdie waarbij sprake is van afhankelijkheid van periodieke metingen van de schildklierfunctie met het oog op aanpassing van de T4-dosering, is er een significant potentieel voor verkeerde klinische behandeling van deze patiënten op basis van misleidende testresultaten. Bepaling van de inname van biotine zou met name belangrijk zijn in situaties waarbij een meer nauwkeurige titratie van de dosis levothyroxine nodig is, zoals bij zwangere vrouwen, kinderen, ouderen en patiënten die worden gecontroleerd op resterende of terugkerende schildklierkanker.

Op basis van de beschikbare gegevens over geneesmiddelinteractie tussen levothyroxine en sint-janskruid afkomstig van spontane meldingen en uit de literatuur, waaronder enkele gevallen die duiden op een temporeel verband en een positieve dechallenge, en aangezien sint-janskruid wordt beschreven als een krachtige inductor van verscheidene metabole leverenzymen, met name CYP3A, met een soortgelijke potentie als andere bekende krachtige enzyminductoren zoals rifampicine en fenobarbital, die al in de productinformatie worden vermeld (de AUC van probesubstraten daalde met 80%), dient deze geneesmiddelinteractie met sint-janskruid te worden toegevoegd aan de productinformatie van producten die levothyroxine bevatten.

Tot slot vonden de vergunninghouders verschillende artikelen in de literatuur waarin de interactie tussen levothyroxine en protonpompremmers (PPI's) werd beschreven. In hun veiligheidsdatabanken werden enkele gevallen gevonden met een compatibele chronologie en verhoogde TSH in het bloed of hypothyreoïdie, wat wees op een mogelijk gebrek aan werkzaamheid van levothyroxine als gevolg van de gelijktijdige toediening van een PPI. Uit onderzoek is gebleken dat de zuurgraad van de maag de oplosbaarheid van levothyroxinetabletten verhoogt. Dit betekent dat het gebruik van PPI's, die de maagzuursecretie onderdrukken, kan leiden tot een lagere absorptie van levothyroxine, die met name in de vorm van tabletten wordt ingenomen. Aangenomen kan worden dat levothyroxine en PPI's betrekkelijk vaak gelijktijdig worden toegediend, aangezien zowel hypothyroidie als maagreflux veelvoorkomende aandoeningen zijn. Net als levothyroxine worden PPI's gewoonlijk vóór het ontbijt ingenomen en het effect ervan houdt voor beide middelen 48 uur aan. Verminderde absorptie van levothyroxine wordt in verband gebracht met verhoogde TSH-waarden. Dit zet artsen er doorgaans toe aan de dagelijkse dosis levothyroxinetabletten te verhogen of de patiënt over te zetten op formuleringen met een hogere biologische beschikbaarheid.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die levothyroxine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Gedetailleerde toelichting van de redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Het PRAC deed op basis van de bovengenoemde wetenschappelijke conclusies de aanbeveling tot wijziging van de productinformatie van producten die levothyroxine bevatten om de geneesmiddelinteractie tussen levothyroxine en sint-janskruid toe te voegen.

De CMD(h) heeft van één lidstaat een opmerking ontvangen over de bewoording met betrekking tot de geneesmiddelinteractie tussen levothyroxine en sint-janskruid die door het PRAC wordt aanbevolen voor rubriek 2 van de bijsluiter. Deze opmerking betrof het feit dat de indicaties voor sint-janskruid die in de voorgestelde bewoording voor de bijsluiter worden uiteengezet (... een *kruidengeneesmiddel gebruikt*

voor de behandeling van lichte depressie en lichte angst) niet in alle lidstaten als indicaties voor sint-janskruid zijn goedgekeurd.

Daarom heeft de CMD(h) er met algemene stemmen mee ingestemd de voor rubriek 2 van de bijsluiters in de aanbeveling van het PRAC voorgestelde bewoording betreffende de geneesmiddelinteractie tussen levothyroxine en sint-janskruid te wijzigen en de voorbeeldindicaties van producten met sint-janskruid tussen haakjes niet te beschrijven. De voorgestelde definitieve wijzigingen van de productinformatie worden uiteengezet in bijlage II.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levothyroxine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levothyroxine bevat(ten) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die levothyroxine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4:

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklierimmunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten. Het risico op interferentie neemt toe bij hogere doses biotine.

Bij het interpreteren van de resultaten van laboratoriumonderzoek moet rekening worden gehouden met mogelijke biotine-interferentie, met name wanneer een gebrek aan samenhang met de klinische presentatie wordt waargenomen.

Als patiënten geneesmiddelen gebruiken die biotine bevatten, moet het laboratoriumpersoneel hierover worden geïnformeerd wanneer er een schildklierfunctietest wordt aangevraagd. Indien beschikbaar moeten alternatieve tests worden gebruikt die niet gevoelig zijn voor biotine-interferentie (zie rubriek 4.5).

Rubriek 4.5:

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklierimmunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

Rubriek 2:

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

Als u op het punt staat een laboratoriumonderzoek te ondergaan om uw schildklierhormoonspiegels te controleren, moet u uw arts en/of het laboratoriumpersoneel laten weten dat u biotine (ook bekend als vitamine H, vitamine B7 of vitamine B8) gebruikt of onlangs hebt gebruikt. Biotine kan van invloed zijn op de resultaten van uw laboratoriumonderzoek. Afhankelijk van het onderzoek kunnen de resultaten door het gebruik van biotine foutief hoog of laag zijn. Uw arts kan u vragen om voorafgaand aan het laboratoriumonderzoek te stoppen met het gebruik van biotine. U dient zich er eveneens van bewust te zijn dat andere middelen die u mogelijk gebruikt, zoals multivitamines of supplementen voor haar, huid en nagels, eveneens biotine kunnen bevatten. Dit kan van invloed zijn op de resultaten van het laboratoriumonderzoek. Stel uw arts en/of het laboratoriumpersoneel ervan op de hoogte als u dergelijke middelen gebruikt (Raadpleeg de informatie in de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als u biotine gebruikt of onlangs hebt gebruikt, moet u uw arts en/of het laboratoriumpersoneel hiervan op de hoogte stellen wanneer u op het punt staat een laboratoriumonderzoek te ondergaan om uw schildklierhormoonspiegels te controleren. Biotine kan van invloed zijn op de resultaten van het laboratoriumonderzoek (zie de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5:

Effecten van geneesmiddelen die cytochroom P-450 induceren: Enzyminducerende geneesmiddelen zoals ... **producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L.) bevatten**, kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, met als gevolg verminderde serumconcentraties van schildklierhormoon.

Daarom hebben patiënten die een schildkliersubstitutietherapie ondergaan mogelijk een hogere dosis schildklierhormoon nodig indien deze middelen gelijktijdig worden toegediend.

Bijsluiter

Rubriek 2:

Het effect van <fantasiennaam> wordt als volgt door andere geneesmiddelen beïnvloed:

[...] producten die sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel) bevatten.

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5:

Protonpompremmers (PPI's):

Gelijktijdige toediening met PPI's kan een afname van de absorptie van de schildklierhormonen veroorzaken als gevolg van de stijging van de intragastrische pH die door PPI's wordt veroorzaakt.

Regelmatige controle van de schildklierfunctie en klinische controle worden aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling. Het kan nodig zijn de dosis schildklierhormonen te verhogen.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer de behandeling met een PPI wordt stopgezet.

Bijsluiter

Rubriek 2:

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Het effect van [fantasiennaam] XX µg wordt als volgt door andere geneesmiddelen beïnvloed:

[...]

Protonpompremmers:

[...]

Protonpompremmers (zoals omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol en lanzoprazol) worden gebruikt om de hoeveelheid door de maag aangemaakt zuur te verminderen, wat de absorptie van levothyroxine uit de darmen kan belemmeren en zodoende de werkzaamheid van levothyroxine kan verminderen. Als u levothyroxine gebruikt terwijl u wordt behandeld met protonpompremmers, moet uw arts uw schildklierfunctie controleren en mogelijk de dosis *TM* aanpassen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 november 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 januari 2023