



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel L-Thyroxine Christiaens. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van L-Thyroxine Christiaens te waarborgen (RMA versie 11/2014).

Brussel, postdatum

L-Thyroxine Christiaens (natriumlevothyroxine) : productie-update

Waarschuwing : Op 1 januari verandert de formulering van L-Thyroxine Christiaens. Het is raadzaam de patiënt aanvankelijk goed op te volgen en de posologie aan te passen in functie van de klinische toestand en op basis van de TSH-waarden.

Geachte Professor, Geachte Dokter,

In overleg met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil TAKEDA Belgium u belangrijke informatie meedelen over L-Thyroxine Christiaens 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 en 200 µg, tabletten.

Deze brief heeft tot doel de voorschrijvers van het geneesmiddel L-Thyroxine Christiaens te informeren dat een verbeterd productieproces gepaard gaande met een wijziging in de formulering van deze specialiteit goedgekeurd werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in oktober 2014.

Samenvatting

- Vanaf 1 januari 2015 zullen er uitsluitend verpakkingen L-Thyroxine Christiaens, geproduceerd volgens het nieuwe productieproces, beschikbaar zijn in de apotheek; de aflevering aan patiënten van verpakkingen, geproduceerd volgens het oude productieproces, zal op hetzelfde moment – dus vanaf 1 januari 2015 – onmogelijk gemaakt worden door de overeenstemmende CNK-codes te invalideren in de computersystemen.
- De nieuwe verpakkingen L-Thyroxine Christiaens worden gedurende ongeveer een jaar gemerkt met het opschrift “Nieuwe formule”. Het uitzicht en de kleurcodes van de tabletten blijven ongewijzigd.
- De omschakeling naar de nieuwe formulering dient te gebeuren onder strikt toezicht van de arts.
- Wij raden u aan om vanaf nu reeds uw patiënten op de hoogte te brengen en hen tot 31 december 2014 slechts een minimum aan voorschriften voor L-Thyroxine Christiaens af te leveren.
- Natriumlevothyroxine is een molecule met een nauwe therapeutische marge. Bij de overschakeling naar de nieuwe formulering is het raadzaam de patiënt aanvankelijk goed op te volgen en de posologie aan te passen in functie van de klinische toestand en op basis van de TSH-waarden die met een uiterst gevoelige methode bepaald worden. Alleen de rubriek 6.1 (lijst van hulpstoffen) en 6.3 (houdbaarheid) van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product werd aangepast.

Verdere informatie over de oude en de nieuwe formulering

De nieuwe formulering L-Thyroxine Christiaens werd ontwikkeld om het productieproces te vereenvoudigen en om de kwaliteitskenmerken van het eindproduct te verbeteren. De oude en de nieuwe formulering werden vergeleken in een bioequivalentiestudie en in een prospectieve “switch” studie.

1. Bioequivalentiestudie

De open-label, gerandomiseerde, cross-over bioequivalentiestudie werd uitgevoerd bij 24 gezonde vrijwilligers. Zij kregen nuchter, in één enkele inname, 600 µg levothyroxine (3 tabletten van 200 µg levothyroxine) toegediend van de oude en de nieuwe formulering, met een wash-out periode van minstens 35 dagen. Deze studie toonde aan dat, na correctie voor de individuele endogene T4-waarden, de nieuwe formulering gemiddeld tot een 31% hogere blootstelling leidt (AUC_{0-72h} - 90% betrouwbaarheidsinterval [115,8-148,1]).

2. Prospectieve “switch” studie

In de hierop volgende prospectieve studie werden er 84 patiënten ingesloten die in het verleden een (bijna) totale thyroïdectomie hadden ondergaan (mediaan 60,5 maand vóór de aanvang van de studie). Na een stabilisatieperiode van minstens 6 weken voor wat betreft hun dagelijkse inname van de oude formulering L-Thyroxine Christiaens, werden de patiënten “geswitcht” naar eenzelfde dosis van de nieuwe formulering. Acht weken later, bij een eerste follow-up bezoek, werd bij twee op de drie patiënten de dosis aangepast op geleide van de TSH-waarden (Tabel 1). Deze resultaten bevestigen de uitkomst van de bioequivalentiestudie aangezien voor de meerderheid van deze patiënten een dosisverlaging diende toegepast te worden.

Nogmaals 8 weken later, bij een tweede follow-up bezoek, lag de TSH-waarde binnen de normale limieten (0,4-2,5 mU/L) bij 47 van de 82 patiënten. Eén patiënt consulteerde de spoeddienst van het ziekenhuis omwille van klinische tekens van hyperthyroïdie (TSH-waarde: 0,17 mU/L 2 dagen vóór het optreden van de nevenwerkingen). Hij/zij werd niet opgenomen, en verliet de spoeddienst enkele uren later.

Tabel 1 : TSH-waarden patiënten aan het einde van de studie (16 weken na “switch”).

8 weken na 'switch'			16 weken na 'switch'	
TSH waarden	dosisaanpassing*	N (% patiënten)	TSH waarden	N (%) patiënten
te laag (N=53)	-25 µg/dag	16 (19,5%)	te laag ¹	7 (43,8%)
			normaal ²	6 (37,5%)
			te hoog ³	3 (18,5%)
	-12,5 µg/dag	35 (42,7%)	te laag ¹	14 (40,0%)
			normaal ²	18 (51,4%)
			te hoog ³	3 (8,6%)
	- 6,25 µg/dag	2 (1,4%)	te laag ¹	2 (100%)
			normaal ²	0 (0%)
			te hoog ³	0 (0%)
normaal (N=27)	Geen dosisverandering	27 (32,9%)	te laag ¹	6 (22,2%)
			normaal ²	21 (77,8%)
			te hoog ³	0 (0%)
te hoog (N=2)	+6,25 µg/dag	0 (0%)	te laag ¹	0 (0%)
			normaal ²	0 (0%)
			te hoog ³	0 (0%)
	+12,5 µg/dag	2 (2,4%)	te laag ¹	0 (0%)
			normaal ²	2 (100%)
			te hoog ³	0 (0%)

*Geen dosisaanpassing bij normale TSH-waarden - dosisverlaging bij TSH <0,4mU/L – dosisverhoging bij TSH > 2,5 mU/L; grootte-orde van dosisaanpassing op basis van klinische ervaring.

¹ TSH-waarde < 0,4 mU/L.

² TSH-waarde binnen normale limieten (0,4-2,5 mU/L).

³ TSH-waarde > 2,5 mU/L.

Bijkomende informatie betreffende L-Thyroxine Christiaens

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met het Medisch Departement van Takeda Belgium op het nummer +32 (0)2 464 06 67 of per email medical.department@takeda.com.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer L-Thyroxine Christiaens® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “bijsluiters”.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht vermoede bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van L-Thyroxine Christiaens te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan Gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papierene gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Vermoede bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van Takeda Belgium op het nummer +32 (0)2 464 06 67 of per email DSO-BE@takeda.com.

Met vriendelijke groeten en collegiale hoogachting,

Dr. Johan Imschoot
Medical Director