

## Folia Pharmacotherapeutica juni 2019

Goed om te weten

### Nieuwe formule van Euthyrox® beschikbaar vanaf 1 juni 2019: welke categorieën van patiënten moeten worden opgevolgd?

Een nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine), stabiel en lactosevrij, zal binnenkort beschikbaar zijn. Het MRA-materiaal<sup>1</sup> dat door de firma wordt verdeeld en goedgekeurd is door het FAGG, raadt systematisch een controle van de TSH-spiegels aan bij bepaalde patiënten:

- 6 tot 8 weken na overschakelen naar de nieuwe formule bij
  - patiënten met schildklierkanker
  - patiënten met hart- en vaatziekten (hartfalen of coronaire insufficiëntie en/of ritmestoornissen)
  - kinderen
  - ouderen
  - elke persoon bij wie op het ogenblik dat de behandeling werd gestart, moeilijk een therapeutisch evenwicht werd bereikt.
- 4 weken na het overschakelen naar de nieuwe formule bij zwangere vrouwen.

De dosis en het tijdstip van inname moeten niet a priori worden gewijzigd. Het is belangrijk om niet terug over te schakelen naar de oude formule na het starten van de nieuwe formule.

**Advies van het BCFI.** Een “gemiddelde” bio-equivalentie volstaat niet om uitwisselbaarheid tussen de oude en de nieuwe formule van levothyroxine te garanderen. Voorzichtigheidshalve zou het goed zijn te overwegen om de aanbeveling voor TSH-controle uit te breiden tot alle patiënten die betrokken zijn bij de switch. Wanneer na overschakeling symptomen optreden die kunnen wijzen op hypo- of hyperthyreoïdie, moet in ieder geval gedacht worden aan de mogelijkheid dat dit veroorzaakt werd door de switch.

Vanaf 1 juni zal er een nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine van de firma Merck) beschikbaar zijn; de oude formule zal op diezelfde datum verdwijnen. Het doel van deze formulewijziging is om een betere stabiliteit van het actieve bestanddeel gedurende de ganse houdbaarheidsperiode van het geneesmiddel te verzekeren. Lactose, een hulpstof met erkende werking, werd eveneens verwijderd (vervangen door mannitol). In biologische-beschikbaarheidsstudies werd bio-equivalentie (men spreekt van “gemiddelde” bio-equivalentie, zie verder) tussen de oude en de nieuwe formule aangetoond.

#### Historiek in Frankrijk

In Frankrijk heeft in 2017 het overschakelen naar de nieuwe formule van hetzelfde geneesmiddel geleid tot een uitzonderlijk aantal meldingen van ongewenste effecten. Nochtans bevestigde een enquête in opdracht van het Franse Geneesmiddelenagentschap *Agence nationale pour la sécurité de la chaîne alimentaire* (ANSM)<sup>2</sup>, het a priori verwachte risicoprofiel (in termen van de aard en de ernst van de ongewenste effecten). Verstoringen van de schildklierbalans bij overschakelen naar de nieuwe formule werden aangetoond, maar niet systematisch. Het rapport concludeert dan ook dat een goede communicatie naar patiënten en zorgverleners belangrijk is, en stelt voor om speciale aandacht te besteden aan de verschillende categorieën van risicopatiënten om zo de kans van een uitzonderlijk aantal meldingen van ongewenste effecten in de toekomst tot een minimum te beperken. Ook werd een mediagerelateerd versterkend effect als oorzaak van de vele meldingen vermeld.



Deze enquête bevestigde dat er mogelijk verstoringen van de schildklierbalans waren bij overschakelen naar de nieuwe formule, maar deze waren zeldzaam: in het rapport is sprake van meldingen van ongewenste effecten bij 0,59% van alle patiënten die waren blootgesteld aan de nieuwe formule. Ernstige ongewenste effecten, mogelijk toe te schrijven aan de nieuwe formule, bleven uitzonderlijk. Daarenboven was het profiel van ongewenste effecten vergelijkbaar tussen de oude en de nieuwe formule, zonder evidentie van nieuwe ongewenste effecten te wijten aan de nieuwe formule. Van de geëvalueerde patiënten bij wie de TSH-waarden voor en na de wijziging van de formule beschikbaar waren, had 2/3 normale TSH-waarden, 23% hadden hypothyreoïdie en 10% hyperthyreoïdie. Het onverwachte aantal meldingen zou deels kunnen te wijten zijn aan een versterkend effect van het meldingsportaal en van de sociale media.

De krant *Le Monde* kwam onlangs terug op deze gebeurtenissen<sup>3</sup> en vermeldt een opiniestuk, geschreven door een biostatisticus<sup>4</sup> die betreurt dat het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zich tevreden stelt met het aanbevelen van “gemiddelde” bio-equivalentiestudies (zie verder), uitgevoerd bij een gezonde populatie, en dat de nationale gezondheidsinstanties tevreden zijn met de resultaten van deze studies. In het kader van wijziging van een geneesmiddelenformule (verplichte SWITCH), vooral van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge, zouden volgens sommige auteurs zoals Concordet et al.<sup>4</sup>, klinici moeten kunnen beschikken over “individuele” bio-equivalentiestudies. Volgens deze auteurs garanderen bio-equivalentiestudies voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge niet voor elk individu dat dit zogenaamde “bio-equivalent”-product toegediend krijgt, een stabiele individuele concentratie, zonder risico van effecten te wijten aan concentratieschommelingen. Concordet et al.<sup>4</sup> analyseerden de gegevens van de bio-equivalentiestudie die door het ANSM beschikbaar werden gesteld. Ze tonen dat bij meer dan de helft van de geteste proefpersonen de levothyroxine-plasmaconcentraties zich buiten de vooraf gedefinieerde bioequivalentiedrempels bevinden, wat wijst op een patiënt/formule-interactie: dat individuele patiënten verschillend reageren op veranderingen in de formulering (andere hulpstoffen) van een geneesmiddel. Ze suggereren een mogelijke osmotische invloed van mannitol, een stof die gekozen werd als vervanging van lactose in deze nieuwe formule.



- Een “gemiddelde” bio-equivalentiestudie garandeert dat de biologische beschikbaarheid van de twee producten equivalent is in termen van farmacokinetische parameters (*C<sub>max</sub>* en *AUC*). Dit type studies wordt bijvoorbeeld gebruikt om na te gaan of een generisch geneesmiddel voldoende gelijkwaardig is aan de oorspronkelijke moleculen. Bio-equivalentie is bewezen wanneer de “gemiddelde” biologische beschikbaarheid (het gemiddelde van de gemeten farmacokinetische parameters) van de twee producten vergelijkbaar is en de verhouding van deze gemiddelden binnen de vooraf gedefinieerde marges blijft. Deze marges zijn nauwer wanneer de therapeutisch-toxische marge van de moleculen nauw is [zie ook Repertorium hoofdstuk 6.5. en Folia februari 2010]. Bio-equivalentie betekent in principe klinische equivalentie, maar voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge kunnen kleine schommelingen bij sommige personen toch soms maken dat er voor hen toch geen equivalente klinische werkzaamheid is. Inderdaad, ook wanneer de interindividuele variabiliteit beperkt blijft tot de vooraf gedefinieerde marges (ook als deze nauw zijn), kan de intra-individuele variabiliteit toch voldoende groot zijn om klachten bij de patiënt te veroorzaken.
- Analyse van de gegevens uit de “gemiddelde” bio-equivalentiestudie, die beschikbaar zijn op de ANSM-website, toont dat de intra-individuele variatie in de gemeten farmacokinetische parameters bij meer dan de helft van de patiënten buiten de vooraf gedefinieerde marges ligt.
- Het is bekend dat het tijdstip van inname en het gebruik van andere geneesmiddelen of voedingsmiddelen, het effect van levothyroxine beïnvloeden (inname ’s morgens, nuchter en zonder andere medicatie, 30 minuten voor de maaltijd is om die reden aanbevolen). Mannitol is een osmotische hulpstof die de resorptie van thyroxine eventueel kan beïnvloeden.

## Besluit van het BCFI

We hebben al eerder de aandacht gevestigd op het feit dat de omschakeling (switch) tussen twee

producten met nauwe therapeutisch-toxische marge (waaronder levothyroxine), ook al zijn ze bio-equivalent, meer voorzichtigheid vereist [zie Folia juli 2014].

In verband met de verplichte switch naar een nieuwe formulering van de specialiteit Euthyrox® en in het licht van de publicatie van Concordet et al.<sup>4</sup> en de gebeurtenissen die zich in Frankrijk hebben voorgedaan, is het BCFI van mening dat een nog systematischer controle dan in het RMA wordt voorgesteld, misschien voorzichtig zou zijn. Het BCFI is van mening dat een TSH-controle zou kunnen overwogen worden bij alle patiënten die betrokken zijn bij de switch, of dat op er zijn minst bij optreden van symptomen wijzend op hypo- of hyperthyreoïdie, steeds gedacht wordt aan de mogelijkheid dat deze veroorzaakt werden door de switch.

## Specifieke bronnen

1 RMA materiaal omtrent de nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine) tabletten: controle van patiënten die overschakelen tussen tabletten. Via [https://www.fagg.be/sites/default/files/content/RMA/E/Euthyrox/euthyrox\\_hcp\\_nl.pdf](https://www.fagg.be/sites/default/files/content/RMA/E/Euthyrox/euthyrox_hcp_nl.pdf)

2 1.ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué (11/10/2017)

[https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/(language)/fre-FR)

3 Le Monde. Levothyrox: l'exigence de la transparence. [https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/05/levothyrox-l-exigence-de-la-transparence\\_5446160\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/05/levothyrox-l-exigence-de-la-transparence_5446160_3232.html)

4 Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 2019. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00747-3>

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.