



Les autorités belges de santé publique ont assorti la mise sur le marché du médicament L-THYROXINE CHRISTIAENS® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament L-THYROXINE CHRISTIAENS® (RMA version modifiée 11/2014).

Bruxelles, date du cachet postal

### **L-Thyroxine Christiaens (lévothyroxine sodique) : mise à jour de la production**

**Avertissement : La formulation de la L-Thyroxine Christiaens changera au 1er janvier. Un suivi attentif du patient est recommandé pour le début, et la posologie devra être adaptée en fonction de l'état clinique et des taux de TSH.**

Cher Docteur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En concertation avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), TAKEDA Belgium désire vous communiquer des informations importantes concernant la L-Thyroxine Christiaens en comprimés de 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg.

La présente lettre a pour but d'informer les prescripteurs du médicament L-Thyroxine Christiaens qu'un perfectionnement du processus de production, accompagné d'une modification de la formule de cette spécialité, a obtenu l'approbation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en octobre 2014.

#### **Résumé**

- **À partir du 1 janvier 2015, les pharmacies disposeront uniquement des emballages de L-Thyroxine Christiaens produits selon le nouveau processus de production ; la livraison aux patients des emballages produits selon l'ancien processus sera rendue impossible, au même moment (donc au 1er janvier 2015) par l'invalidation des codes CNK correspondants dans les systèmes informatiques.**
- **Les nouveaux emballages de L-Thyroxine Christiaens seront marqués durant une année de l'inscription « Nouvelle formule ». L'aspect et les codes couleur des comprimés resteront inchangés.**
- **Le passage à la nouvelle formule doit se faire sous surveillance médicale.**
- **Nous vous recommandons de mettre vos patients au courant dès maintenant, et de ne leur donner d'ici au 31 décembre 2014 qu'un minimum d'ordonnances pour la L-Thyroxine Christiaens.**
- **La lévothyroxine sodique est une molécule dont la marge thérapeutique est étroite. Lors du passage à la nouvelle formule, un suivi attentif du patient est recommandé pour le début, et la posologie devra être adaptée en fonction de l'état clinique et des taux de TSH, lesquels seront mesurés par une méthode de détection extrêmement sensible. Les seules rubriques modifiées dans le Résumé des caractéristiques du produit sont la rubrique 6.1 (liste des excipients) et la rubrique 6.3 (durée de conservation).**

## Autres informations sur l'ancienne et la nouvelle formule

La nouvelle formule de la L-Thyroxine Christiaens a été développée pour simplifier le processus de production et améliorer les caractéristiques de qualité du produit final. L'ancienne et la nouvelle formule ont fait l'objet d'une étude de bioéquivalence et d'une étude de « switch » prospective.

### 1. Étude de bioéquivalence

Cette étude de bioéquivalence en ouvert, randomisée et croisée, a été faite sur 24 volontaires sains. Ils ont reçu, à jeun, en une seule prise, 600 µg de lévothyroxine (3 comprimés de 200 µg de lévothyroxine) de l'ancienne et de la nouvelle formule, avec une période d'épuration d'au moins 35 jours. Cette étude a montré que, après correction pour les valeurs T4 endogènes individuelles, la nouvelle formule entraîne une exposition plus élevée de 31 % en moyenne ( $AUC_{0-72h}$  - 90% intervalle de confiance [115,8-148,1]).

### 2. Étude de « switch » prospective

L'étude prospective qui a suivi a inclus 84 patients ayant subi précédemment une thyroïdectomie (totale ou presque) totale (valeur médiane 60,5 mois avant le début de l'étude). Après une période de stabilisation d'au moins 6 semaines de prise quotidienne de l'ancienne formule de L-Thyroxine Christiaens, ces patients ont fait le « switch » vers la nouvelle formule, à une dose identique. Huit semaines plus tard, lors de la première visite de suivi, les taux de TSH (Tableau 1) ont imposé une adaptation du dosage chez deux patients sur trois. Ces résultats confirment les résultats de l'étude de bioéquivalence, car pour la majorité des patients, le dosage a été adapté à la baisse.

Après 8 semaines de plus, lors de la deuxième visite de suivi, le taux de TSH était normal (fourchette 0,4 à 2,5 mU/L) chez 47 patients sur 82. Un(e) seul(e) patient(e) s'est présenté(e) au service des urgences de l'hôpital avec des signes cliniques d'hyperthyroïdie (TSH de 0,17 mU/L, 2 jours avant l'apparition des effets indésirables). C(ett)e patient(e) n'a pas été hospitalisé(e) et a quitté le service des urgences quelques heures plus tard.

Tableau 1 : Taux TSH des patients à la fin de l'étude (16 semaines après le « switch »)

8 semaines après 'switch'			16 semaines après 'switch'	
Taux TSH	Adaptation de la posologie*	N (% patients)	Taux TSH	N (%) patients
trop bas (N=53)	-25 µg/jour	16 (19,5%)	trop bas <sup>1</sup>	7 (43,8%)
			normal <sup>2</sup>	6 (37,5%)
			trop élevé <sup>3</sup>	3 (18,5%)
	-12,5 µg/jour	35 (42,7%)	trop bas <sup>1</sup>	14 (40,0%)
			normal <sup>2</sup>	18 (51,4%)
			trop élevé <sup>3</sup>	3 (8,6%)
	- 6,25 µg/jour	2 (1,4%)	trop bas <sup>1</sup>	2 (100%)
			normal <sup>2</sup>	0 (0%)
			trop élevé <sup>3</sup>	0 (0%)
normal (N=27)	Pas de modification de la posologie	27 (32,9%)	trop bas <sup>1</sup>	6 (22,2%)
			normal <sup>2</sup>	21 (77,8%)
			trop élevé <sup>3</sup>	0 (0%)
trop élevé (N=2)	+6,25 µg/jour	0 (0%)	trop bas <sup>1</sup>	0 (0%)
			normal <sup>2</sup>	0 (0%)
			trop élevé <sup>3</sup>	0 (0%)
	+12,5 µg/jour	2 (2,4%)	trop bas <sup>1</sup>	0 (0%)
			normal <sup>2</sup>	2 (100%)
			trop élevé <sup>3</sup>	0 (0%)

\* Aucune adaptation de la posologie à un taux de TSH normal – diminution de la posologie si TSH < 0,4 mU/L – augmentation de la posologie si TSH > 2,5 mU/L; ordre de grandeur de la posologie sur base d'expérience clinique.

<sup>1</sup>Taux TSH < 0,4 mU/L

<sup>2</sup>Taux TSH dans la fourchette normale (0,4 à 2,5 mU/L)

<sup>3</sup>Taux TSH > 2,5 mU/L

### **Informations complémentaires sur la L-Thyroxine Christiaens**

Pour obtenir davantage d'informations, vous pouvez vous adresser au Département médical de Takeda Belgium au +32 (0)2 464 06 67 ou par courriel à [medical.department@takeda.com](mailto:medical.department@takeda.com).

Ce matériel ne contient pas la totalité des informations. Pour obtenir les informations complètes : Lire attentivement le RCP avant de prescrire/délivrer la L-Thyroxine Christiaens®. Le texte complet et la mise à jour du RCP est disponible sur le site Web [www.fagg.be](http://www.fagg.be), à la rubrique des notices.

### **Notification d'effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à rapporter les effets indésirables suspectés liés à l'utilisation de la L-Thyroxine Christiaens au Centre Belge de Pharmacovigilance (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne sous [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la fiche jaune papier disponible via le Répertoire commenté des médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être expédiée au CBPH par la poste à l'adresse FAGG – CBPH – Eurostation II – place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01, ou par courriel à [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Les effets indésirables suspectés peuvent également être notifiés au service de pharmacovigilance de Takeda Belgium au +32 (0)2 464 06 67 ou par courriel à [DSO-BE@takeda.com](mailto:DSO-BE@takeda.com).

Avec l'expression de mes salutations confraternelles distinguées,

Dr. Johan Imschoot  
Medical Director