

# Alertheid geboden bij omzetten levothyroxine

Thyrax Duotab (levothyroxine) 0,025 mg is vanaf februari niet leverbaar waardoor schildklierpatiënten massaal moeten substitueren. Uit een toenemend aantal meldingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb blijkt dat bij substitutie tussen verschillende levothyroxine-bevattende producten extra waakzaamheid geboden is.

Auteurs **Jan Span,**  
**Michel Kooijman,**  
**Florence van Hunsel** en  
**Doerine Postma**

Van de tien meldingen van hyperthyreoïdie na productwisseling die Lareb in de periode van 7 januari 2011 tot en met 30 maart 2014 heeft ontvangen, betreffen zeven innovator-innovator-uitwisselingen (Thyrax versus Euthyrox) en geen generieke substitutie. In vier gevallen werden deze meldingen ondersteund door aanvullende laboratoriumwaarden voor het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en de vrije fractie van het thyroxine (fT4). Daarnaast werd éénmaal een hypothyroïdie gemeld; ook hier was sprake van een innovator-innovator-uitwisseling. De meldingen van hyper- en hypothyroïdie waren hoofdzakelijk ingestuurd door zorgverleners (apothekers, huisartsen, specialisten).

## Belemmeringen

Geneesmiddelensubstitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen waarvan de werkzame stof, de sterkte en de farmaceu-

tische vorm vergelijkbaar zijn. Het kan dan gaan om een switch tussen het innovator-geneesmiddel en een generiek geneesmiddel, om een switch tussen twee generieken en bij levothyroxine ook om een switch tussen twee innovatoren. Voorwaarde voor substitutie is dat effectiviteit en veiligheid van de te substitueren middelen gelijkwaardig zijn, aangetoond met bio-equivalentieonderzoek. Generieken worden als bio-equivalent beschouwd als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio (*area under the curve*) en de  $C_{\max}$  (maximale serumconcentratie) ligt binnen 80-125% van het referentieproduct. Voor middelen met een smal therapeutisch venster geldt dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de  $C_{\max}$  (indien van belang) binnen 90-111,11% moeten liggen. Stoffen waarbij volgens de KNMP bij voorkeur niet gesubstitueerd moet worden, zijn stoffen met een smal therapeutisch ven-

## Moeheid, apathie, verlies van eetlust, haaruitval

Levothyroxine wordt gebruikt bij patiënten die hypothyreoïdie hebben. Meest voorkomende oorzaken van deze aandoening zijn: auto-immuunthyreoïditis (onder andere ziekte van Hashimoto), verwijdering van de schildklier (thyroïdectomie) en medicatie (radioactief jodium, lithium, schildklierremmers). De meest voorkomende klachten zijn algemene moeheid, slecht tegen koude kunnen (koude-intolerantie), gewichtstoename, apathie, concentratiestoornissen en geheugenverlies, depressie, vermoeidheid, verlies van eetlust, haaruitval op het hoofd en van wenkbrauwen, brokkelige nagels, monotone spraak en zwaardere stem.

**DE DOSERING  
VAN LEVOTHY-  
ROXINE MOET  
PER PATIËNT  
WORDEN VAST-  
GESTELD**

ster zoals thyreomimetica (levothyroxine, liothyronine) en stoffen met een niet-lineaire kinetiek. Bij die middelen bestaat bij substitutie risico op veranderde werking. Omdat geen bio-equivalentie tussen de innovatorproducten van levothyroxine is aangetoond, zouden deze niet uitgewisseld mogen worden. Ook de uitwisseling met generieke producten van Euthyrox wordt belemmerd, doordat in de samenvatting van productkenmerken (SmPC) van de verschillende generieken niet wordt genoemd waarmee equivalentie is aangetoond.

### Patiëntenpopulatie

Voor levothyroxine is het lastig om voor de individuele patiënt de optimale dosis te vinden. Kleine veranderingen in de patiënt (zowel fysiek als mentaal) vereisen een continue controle en aanpassing van de dosis (in de praktijk om de drie tot zes maanden). Patiënten worden ingesteld op basis van de TSH-waarde en de fT4. Als bij een patiënt



Foto Tessa 't Hart

zijn TSH en/of fT4 binnen de norm valt, wordt door de arts verder getitreerd op geleide van de klachten van de patiënt. De levothyroxinebehoefte hangt af van vele

NU THYRAX AMPER TOT NIET  
VERKRIJGBAAR IS, KRIJGEN STEEDS  
MEER SCHILDKLIERPATIËNTEN TE  
MAKEN MET SUBSTITUTIE.

geneesmiddelnaam	RVG-nummer	wettelijke basis
Thyrax Duotab tabletten, 25, 100 en 150 µg	08389, 09334, 13683	innovator
Eltroxin tabletten, 50 en 100 µg	08451, 08542	innovator
Euthyrox tabletten, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 en 200 µg	11718, 11344, 21494, 101391, 09009, 101393, 15468, 101394, 11345, 26173, 26174	innovator
Euthyrox tabletten, 50, 75, 100, 125 en 150 µg	113540//11344, 113541//21494, 113542//09009, 113543//15468, 113544//11345	parallelimport van Euthyrox
Euthyrox tabletten, 50 en 125 µg	114982//11344, 114981//15468	parallelimport van Euthyrox
Euthyrox tabletten, 100 µg	114601//09009	parallelimport van Euthyrox
Euthyrox tabletten, 100 µg	114979//09009	parallelimport van Euthyrox
Tirosint capsules, 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 en 200 µg	106848, 106850 t/m 106860	generiek van Euthyrox
Levosint capsules, 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 en 200 µg	113116 t/m 113127	generiek van Euthyrox
Levothyroxine Nycomed tabletten, 50, 100 µg	56059, 57234	generiek van Levaxin, Zweden
Levothyroxinenatrium Teva tabletten, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 88, 112 en 137 µg	108536, 108554 t/m 10560, 112761 t/m 112763	generiek van L-Thyroxine Henning, Duitsland
Levothyroxinenatrium Teva drank, 25 µg/5 ml, 50 µg/5 ml en 100 µg/5 ml	108721, 108724, 108725	'Well established use' aanvraag, registratie op grond van literatuurgegevens
Levothyroxine natrium Uni-Pharma tabletten, 25, 50, 75 en 100 µg	111899 t/m 111902	generiek van Euthyrox
Thyrofix tabletten, 25, 50, 75 en 100 µg	114258 t/m 114261	onbekend
Levotroxtabletten, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg	112408 t/m 112418	onbekend

TABEL 1. REGISTRATIES VAN LEVOTHYROXINE IN NEDERLAND MET VERMELDING VAN SOORT REGISTRATIE.

## BIJ ALLE OMZETTINGEN KUNNEN PROBLEMEN ONTSTAAN DOOR OVER- EN ON- DERDOSERING

factoren, zoals de gegeven dosis, de vrije fractie van het levothyroxine, de mate van omzetting van thyroxine naar trijoodthyronine (in de periferie), de comediatie enzovoort, zonder dat dit effect hoeft te hebben op de toxiciteit/biologische beschikbaarheid. Daardoor kan de optimale dosis alleen per individu worden vastgesteld. Dit leidt tot een ruime spreiding in de dosering binnen de patiëntenpopulatie. Gezien de smalle marge waarbinnen een patiënt zich prettig voelt, kan wel worden gesteld dat het middel een smal therapeutisch venster heeft. De dosis moet daarom als zeer kritisch worden beschouwd en kleine verschillen kunnen leiden tot klachten bij de patiënt.

### Maatregelen

Om te voorkomen dat de kleine verschillen in samenstelling tussen de verschillende producten op de markt (zie tabel 1) leiden tot klachten bij de patiënt, is in de Nederlandse SmPC/bijsluitertekst voor een aantal levothyroxineproducten de volgende tekst opgenomen: “Nadat een behandeling met levothyroxine gestart is, wordt het aanbevolen de dosering aan te passen volgens de klinische respons van de patiënt en laboratoriumtesten, in geval van wijzigen van het merk.” Tevens wordt levothyroxine vermeld in de *Handleiding Geneesmiddelsubstitutie* van de KNMP in tabel 1: “Bij de onderstaande middelen mag er geen risico worden genomen”. In principe wordt hiermee substitutie van levothyroxine sterk ontraden.

Een oorzaak om te switchen naar een ander product is een geneesmiddeltekort. In de periode van 7 januari 2011 tot en met 30 maart 2014 zijn bij KNMP Farmanco diverse tekorten met levothyroxine gemeld en onderzocht (zie tabel 2 op [pw.nl](http://pw.nl)). In 2012 waren er zowel problemen met Thyrax 0,025 mg als Thyrax 0,1 mg. Het is de verwachting dat dit jaar Thyrax Duotab 0,025 mg vanaf medio februari niet meer leverbaar is. De Thyrax Duotab-tabletten met de sterktes 0,100 mg en 0,150 mg zijn leverbaar tot medio 2016.

In 2013 waren er tekorten met Euthyrox gedurende het hele jaar met de verschillende sterktes.

Op KNMP Farmanco werden bezoekers geattendeerd op een andere werking bij over-

zetting: “Levothyroxine is een stof met een smalle therapeutische breedte. Bij substitutie van het ene levothyroxinepreparaat naar het andere levothyroxinepreparaat kan de patiënt een andere werking ervaren. Daarom wordt Euthyrox 100 mcg liever gesubstitueerd door bijvoorbeeld twee tabletten Euthyrox 50 mcg dan door een ander levothyroxine handelsproduct (-natrium of -zuur).”

### Conclusie

Levothyroxine is een geneesmiddel met een smal therapeutisch venster waarvan de dosering per patiënt moet worden vastgesteld. Dit gebeurt in eerste instantie op laboratoriumwaarden (TSH en fT4). Een verdere *finetuning* gebeurt op basis van de klachten van de patiënt. Omdat de blootstelling op patiëntniveau kritisch is, moet bij alle omzettingen van schildkliermedicatie rekening worden gehouden met de mogelijke problemen met betrekking tot over- en onderdosering.

Generieke substitutie is op basis van de vereisten bij registratie in theorie mogelijk, maar doordat er meerdere innovatorproducten zijn, geldt voor levothyroxine-bevattende producten de algemene aanbeveling dat zowel generieke substitutie als substitutie tussen de innovatorproducten moet worden afgeraden. Voor substitutie bij deze producten zonder klinische controle is de enige mogelijkheid substitutie met een parallelproduct van het desbetreffende innovatorproduct (ter herkennen aan het parallelteken “//” in het RVG-nummer).

In een aantal SmPC's en in het substitutiebeleid van de KNMP wordt aangegeven dat levothyroxine-bevattende producten niet uitwisselbaar zijn. Ook bij geneesmiddelen tekorten wordt gewezen op alertheid bij omzetting. De meldingen bij Lareb onderschrijven dat bij substitutie tussen verschillende merken bij goed ingestelde patiënten extra waakzaamheid geboden is. ■

Jan Span is senior klinisch beoordelaar bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Michel Kooijman is daar klinisch beoordelaar. Florence van Hunsel is coördinator Signal Detection bij Bijwerkingencentrum Lareb. Doerine Postma is coördinator KNMP Farmanco.

Zie voor geraadpleegde literatuur en tabel 2: [pw.nl](http://pw.nl).

# Tekorten levothyroxine kennen lange geschiedenis

geneesmiddel	begindatum	einddatum	begindatum	einddatum	begindatum	einddatum
Levothyroxine 0,025 mg tabletten (Thyrax)	24-2-2012	3-9-2012				
Levothyroxine 0,1 mg tabletten (Thyrax)	24-2-2012	31-5-2012	23-7-2012	15-10-2012		
Levothyroxine Euthyrox 25 mg	21-8-2013	11-9-2013	1-11-2013	9-12-2013		
Levothyroxine Euthyrox 50 mg	21-8-2013	26-8-2013				
Levothyroxine Euthyrox 75 mg	26-6-2013	8-7-2013	21-8-2013	11-9-2013	1-11-2013	23-1-2014
Levothyroxine Euthyrox 88 mg	11-9-2013	1-11-2013				
Levothyroxine Euthyrox 100 mg	21-8-2013	26-8-2013				
Levothyroxine Euthyrox 112 mg	8-4-2014	14-4-2014				
Levothyroxine Euthyrox 125 mg	21-8-2013	26-8-2013	4-12-2013	9-12-2013		
Levothyroxine Euthyrox 150 mg	18-2-2013	7-6-2013				
Levothyroxine Euthyrox 175 mg	1-11-2013	9-12-2013				
Levothyroxine Euthyrox 200 mg	1-11-2013	9-12-2013				

TABEL 2. GENEESMIDDELENTEKORTEN MET LEVOTHYROXINE IN DE PERIODE 7 JANUARI 2011 TOT EN MET 30 MAART 2014.

Bron: KNMP Farmanco

## Geraadpleegde literatuur

- Harrisons Principles of Internal Medicines 18th edition, J. Larry Jameson; Anthony P. Weetman, Chapter 341. Disorders of the Thyroid Gland
- Geneesmiddeleninformatiebank, database cbg, [www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank](http://www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank)
- [http://www.lareb.nl/Signalen/KWB\\_2014\\_4\\_levoth](http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_4_levoth)
- Bijwerkingen na verpakkingswijziging Thyrax®, Bijwerkingencentrum Lareb, 3 juli 2015
- Wilmar M. Wiersinga Thyroid Hormone Replacement Therapy, *Hum Res* 2001;56(suppl 1):74-81.
- Simon H.S. Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, R. Peeters, et al. 2013 eta Guideline. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
- Handleiding Geneesmiddelsubstitutie, Uitgave KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, juni 2013, <http://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen>