

Številka dokumenta: 10-3/2019

## **Obvestilo o novi formulaciji zdravila Euthyrox**

### **Uvod**

Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju: JAZMP) vas obvešča o spremembi formulacije zdravila Euthyrox, ki vsebuje učinkovino natrijev levotiroksinat in se uporablja za zdravljenje hipotiroze (nezadostnega izločanja ali izostanka izločanja hormonov ščitnice) ali v primerih, ko je treba upočasniti izločanje hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice, imenovanega tirootropin (TSH).

Novost se nanaša na **spremembo sestave pomožnih snovi** (formulacije) tablet zdravila Euthyrox v Republiki Sloveniji, in sicer:

- izboljšanje formulacije z namenom zagotovitve izboljšane stabilnosti učinkovine natrijevega levotiroksinata v celotnem obdobju roka uporabnosti zdravila;
- zamenjava pomožne snovi laktoze monohidrata, ki ima znan učinek pri bolnikih z laktozno intoleranco; laktoza monohidrat bo nadomeščena z manitolom. Sestavi je na novo dodana citronska kislina za uravnavanje pH vrednosti. Učinkovina zdravila Euthyrox se ni spremenila. Način jemanja zdravila Euthyrox ostaja nespremenjen.

Nova formulacija zdravila Euthyrox bo v Republiki Sloveniji na voljo od oktobra 2019 dalje.

### **Sprememba formulacije zdravila v Franciji**

Spremenjena sestava formulacije zdravila Euthyrox je bila v EU najprej odobrena v Franciji, in sicer v letu 2017, kjer so za nekatere bolnike, ki so prešli na novo formulacijo zdravila, prejeli poročila o neželenih učinkih zdravila. Sprememba formulacije zdravila je bila zahtevana s strani francoske agencije za zdravila (ANSM) z namenom zagotovitve izboljšane stabilnosti učinkovine v celotnem obdobju roka uporabnosti zdravila. V sklopu zahtevane spremembe se je spremenila tudi sestava pomožnih snovi zdravila, in sicer je laktoza monohidrat nadomeščena z manitolom ter dodana citronska kislina. Pri analizi poročanih neželenih učinkov s strani francoske agencije za zdravila (ANSM) je bilo ocenjeno, da so neželeni učinki po prehodu na novo formulacijo zdravila podobni kot neželeni učinki, ki so bili poročani pri stari formulaciji zdravila, vendar so sedaj o njih bolniki poročali bolj pogosto.

Na splošno so pri nekaterih bolnikih neželeni učinki lahko povezani s prehodom na novo formulacijo zdravila, saj je pri zadevnem zdravilu posebnost, da se učinkovina, ki jo vsebuje zdravilo Euthyrox, uvršča med učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, kar pomeni da je razlika med terapevtskim odmerkom zdravila in odmerkom zdravila, ki lahko povzroči neželene učinke, zelo majhna. Posledično lahko zdravilo povzroči neželene učinke pri nekaterih bolnikih pri že zelo majhni spremembi odmerka zdravila. Kljub temu niso ugotovili varnostnih tveganj pri uporabi nove formulacije, vendar je pomembno, da se bolnike skrbno spremlja pri prehodu na novo formulacijo zdravila, in sicer tako da se odmerek zdravila prilagodi, če je potrebno ter s tem zmanjša pojav neželenih učinkov zdravila.

## **Sprememba formulacije zdravila v ostalih državah članicah EU v sklopu regulatornega postopka za delitev dela**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je, po prehodu na novo formulacijo zdravila z učinkovino natrijev levotiroksinat v Franciji, predložil v sklopu regulatornega postopka za delitev dela vlogo za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom, v katero je vključil zdravila, ki so v Evropski uniji registrirana po nacionalnem postopku. Postopek za delitev dela omogoča harmoniziran pristop pri oceni dokumentacije zdravila. Vlogo referenčne države članice (RMS) je za predmetni postopek prevzela nemška agencija za zdravila (BfArM). V postopek za delitev dela so poleg Slovenije vključene še naslednje zadevne države članice: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka, Danska, Grčija, Španija, Hrvaška, Madžarska, Islandija, Latvija, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Romunija, Švedska in Slovaška.

Tekom postopka delitve dela je nemška agencija za zdravila (BfArM) zaprosila za mnenje Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila glede možnega tveganja v povezavi z novo formulacijo zdravila. Na osnovi predloženih informacij je PRAC zaključil, da ni razlik med neželenimi učinki, ki so bili poročani pred in po prehodu na novo formulacijo zdravila.

PRAC je priporočil, da se obvesti zdravstvene delavce glede prehoda iz stare na novo formulacijo zdravila ter morebitne prilagoditve odmerka zdravila pri posameznem bolniku na podlagi izidov laboratorijskih testov.

### **Dodatne informacije**

Klinične študije so potrdile, da nove pomožne snovi ne spremenijo količine učinkovine, ki vstopi v krvni obtok, ali hitrosti dostopa do ciljnega organa. To zagotavlja, da sta učinkovitost in varnost enaki kot pri stari formulaciji zdravila.

### **Priporočila za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo Euthyrox**

- Priporoča se natančno spremljanje bolnikov, ki bodo prešli iz stare na novo formulacijo zdravila, saj se zaradi ozkega terapevtskega okna učinkovine, lahko sproži neravnovesje ščitničnih hormonov.
- Zdravnik se bo po strokovni presoji odločil, ali je potrebno s pomočjo kliničnih preiskav in laboratorijskih testov potrditi, ali je enkratni dnevni odmerek za bolnika še vedno ustrezen oz. po potrebi prilagoditi odmerek glede na bolnikov klinični odziv in laboratorijske teste.
- Posebna pozornost naj bo namenjena ranljivim skupinam bolnikov (npr. bolnikom z rakom ščitnice, srčno-žilno boleznijo, nosečnicam, otrokom in starostnikom).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v dogovoru z JAZMP pred začetkom trženja zdravila z novo formulacijo zdravstvene delavce o spremembi in priporočilih obvestil tudi z neposrednim obvestilom.

### **Priporočila za farmacevte, ki izdajajo zdravilo Euthyrox**

- Pri vseh novih bolnikih naj se izda zdravilo z novo formulacijo.
- Bolnikom se svetuje, naj jemljejo tablete zdravila Euthyrox z novo formulacijo na popolnoma enak način, kot so jemali tablete zdravila Euthyrox s staro formulacijo.
- Pri izdaji zdravila je treba bolnike opozoriti, da kombinacija ali izmenjava med staro in novo formulacijo zdravila nista dovoljeni.
- Bolnikom se svetuje naj po tem, ko začnejo jemati tablete zdravila Euthyrox z novo formulacijo, ne uporabljajo več tablet zdravila Euthyrox s staro formulacijo.

### **Priporočila za bolnike, ki jemljejo zdravilo Euthyrox**

Informacije glede nove formulacije in priporočila za bolnike bodo bolniki prejeli v lekarni ob prvi izdaji zdravila z novo formulacijo. Informacije obravnavajo ključna vprašanja, ki se lahko pojavijo v povezavi z uvedbo nove formulacije zdravila in so tudi v nadaljevanju tega obvestila – [Informacije za bolnika](#).

### **Informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, ovojnina)**

V Republiki Sloveniji je zdravilo Euthyrox registrirano in na voljo v jakostih 25 µg, 50 µg, 100 µg in 150 µg v pakiranjih s po 50 tablet (2 x 25 tablet v pretisnem omotu).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji je v sklopu regulatornega postopka za spremembo dovoljenja za promet posodobil povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo in ovojnino zdravila.

Posodobitve so naslednje: V informacijah o zdravilu se izbrišejo podatki glede pomožne snovi laktoze monohidrata (nadomeščena z manitolom) v poglavjih 2 (Kakovostna in količinska sestava), 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in 6.1 (Seznam pomožnih snovi) povzetka glavnih značilnosti zdravila, ter v poglavjih 2 (Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Euthyrox) in 6 (Vsebina pakiranja in dodatne informacije) navodila za uporabo. V poglavju 6.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavju 6 navodila za uporabo se doda citronska kislina kot pomožna snov za uravnavanje pH vrednosti.

Spreminjata se tudi zunanja ovojnina (škafila) in stična ovojnina (pretisni omot). Na škafili zdravila in na pretisnem omotu nove formulacije je natisnjeno besedilo »sprememba pomožnih snovi«. Dodatno škafila vsebuje nov grafični element v obliki metulja v novi barvi (magenta).

Na stranski ploskvi škatle so navedeni naslednji kontaktni podatki, namenjeni bolniku v primeru dodatnih vprašanj glede nove formulacije:

- URL naslov: [www.euthyrox-instructions.com](http://www.euthyrox-instructions.com) in
- QR koda, ki omogočata dostop do spletnega mesta, kjer je na voljo navodilo za uporabo tega zdravila.

V prosto dostopni Centralni bazi zdravil, na spletni strani [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) so javno dostopni naslednji podatki o zdravilu:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila, katerega informacije o varni in učinkoviti uporabi zdravila so namenjene zdravstvenim delavcem in
- navodilo za uporabo, namenjeno bolnikom oziroma njihovim skrbnikom z namenom pravilne uporabe in rokovanja z zdravilom.

# **Informacije za bolnika**

# Informacije za bolnika

## Euthyrox (levotiroksin): sprememba pomožnih snovi (formulacije) zdravila

Gradivo je pripravljeno v sodelovanju z JAZMP z namenom zagotavljanja varne in učinkovite uporabe zdravila. Informacije za bolnika obravnavajo ključna vprašanja, ki se lahko pojavijo v povezavi z uvedbo nove formulacije zdravila.

1. Za kaj se uporablja levotiroksin?
2. Kakšne so spremembe v formulaciji zdravila?
3. Ali so navodila za jemanje nove formulacije spremenjena?
4. Kaj moram storiti, ko v lekarni prvič prejmem novo formulacijo zdravila? Ali moram obiskati zdravnika?
5. Katera tveganja so povezana s spremembami formulacije zdravila?
6. Katere znake neravnovesja ščitničnih hormonov moram poznati?
7. Kakšne so spremembe na škatli zdravila in pretisnem omotu?

### 1. Za kaj se uporablja levotiroksin?

Levotiroksin je nadomestni ščitnični hormon, ki se uporablja v primerih hipotiroze (nezadostnega izločanja ali izostanka izločanja hormonov ščitnice), ali v primerih, ko je treba upočasniti izločanje hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice, imenovanega tirotropin (TSH).

### 2. Kakšne so spremembe v formulaciji zdravila?

Izvedene spremembe vključujejo:

- Izboljšanje formulacije z namenom zagotovitve večje stabilnosti učinkovine levotiroksina v celotnem obdobju roka uporabnosti zdravila.
- Odstranitev pomožne snovi laktoze, ki ima znan učinek pri bolnikih z laktozno intoleranco.

### 3. Ali so navodila za jemanje nove formulacije spremenjena?

Ne, način jemanja zdravila se ni spremenil. Vedno upoštevajte navodila svojega zdravnika glede odmerkov, načina jemanja zdravila in nadaljnjih kontrol.

### 4. Kaj moram storiti, ko v lekarni prvič prejmem novo formulacijo zdravila? Ali moram obiskati zdravnika?

Preverite ime in jakost zdravila, ki ste ga prejeli, saj imata nova škatla in pretisni omot zdravila spremenjene barve (glejte vprašanje 7).

Novo formulacijo jemljite na popolnoma enak način, kot ste jemali staro formulacijo zdravila.

Obrnite se na svojega zdravnika, da vam bo pojasnil, ali je treba pri vas po začetku jemanja nove formulacije zdravila preveriti vrednosti TSH.

Ko boste začeli z jemanjem nove formulacije, morate zdravljenje nadaljevati z novo formulacijo.

Če načrtujete potovanje, poskrbite, da boste vzeli s seboj zadostno količino zdravila iste formulacije.

### 5. Katera tveganja so povezana s spremembami formulacije zdravila?

Ne pričakuje se sprememb glede celotnega varnostnega profila zdravila.

Učinkovina se ni spremenila in je še vedno natrijev levotiroksinat enakega izvora. Spremenile so se le pomožne snovi (laktoza je bila nadomeščena z manitolom, dodana je bila citronska kislina).

Klinične študije so potrdile, da nove pomožne snovi ne spremenijo količine učinkovine, ki vstopi v kri, ali hitrosti dostopa do ciljnega organa. To zagotavlja, da sta učinkovitost in varnost enaki kot pri stari formulaciji zdravila.

Vseeno pa se lahko pri dozetnih posameznikih absorpcija učinkovine med obema formulacijama razlikuje. To lahko povzroči neravnovesje ščitničnih hormonov (glejte vprašanje 6). Če menite, da imate znake, ki kažejo na neravnovesje ščitničnih hormonov, se čim prej obrnite na svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da preveri delovanje ščitnice in vam po potrebi prilagodi odmere zdravila.

### 6. Katere znake neravnovesja ščitničnih hormonov moram poznati?

Klinični znaki neravnovesja ščitničnih hormonov niso zelo specifični in se lahko razlikujejo med posameznimi bolniki.

Hipotiroza (nizke ravni ščitničnih hormonov): nenavadna utrujenost, zaprtje in splošen občutek upočasnjenosti so najpogostejši znaki, povezani z nezadostno ravno ščitničnih hormonov.

Hipertiroza (visoke ravni ščitničnih hormonov): potenje, hiter srčni utrip (tahikardija), neprijeten občutek ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije) in vznemirjenost so znaki, ki lahko kažejo na previsoko raven ščitničnih hormonov.

### 7. Kakšne so spremembe na škatli zdravila in pretisnem omotu?

Na škatli zdravila in pretisnem omotu nove formulacije je natisnjeno besedilo »sprememba pomožnih snovi«. Na stranski ploskvi škatle so navedeni naslednji podatki namenjeni bolniku v primeru dodatnih vprašanj glede nove formulacije:

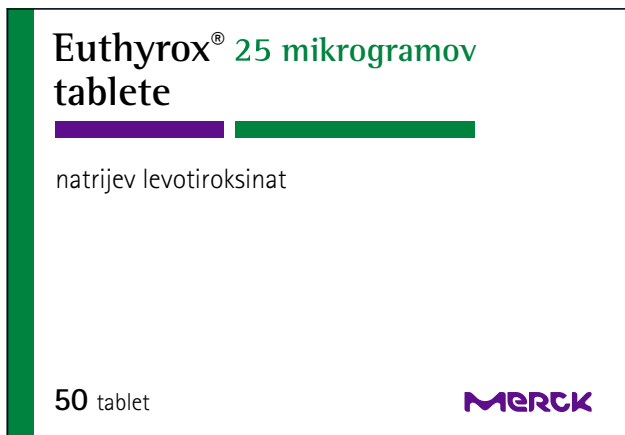
- URL naslov [www.euthyrox-instructions.com](http://www.euthyrox-instructions.com) in QR koda: omogočata dostop do spletnega mesta, kjer je na voljo Navodilo za uporabo tega zdravila.

Pred uporabo zdravila natančno preberite Navodilo za uporabo. Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem. O domnevnem neželenem učinku zdravila lahko poročate tudi neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## PRILOGA

Izgled škatel in pretisnih omotov je spremenjen, kot je prikazano spodaj:

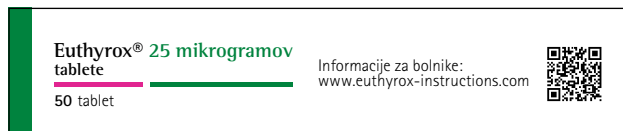
### Stara formulacija (primer):



### Nova formulacija (primer):



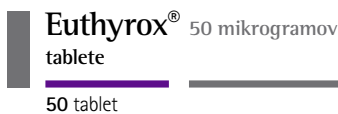
Na stransko ploskev škatle zdravila so dodani podatki namenjeni bolniku (URL naslov in QR koda), kot je prikazano spodaj:



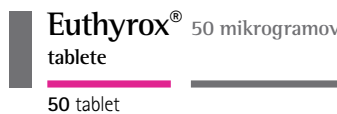
Škatla

Barve, ki na škatlah označujejo jakost zdravila so spremenjene, kot je prikazano spodaj:

### Stara formulacija:



### Nova formulacija:



Pretisni omot

