

Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables

Note de synthèse 18-A-0389

1/ Contexte

Afin de compléter les études concernant la qualité pharmaceutique des spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX et suite aux analyses réalisées par un laboratoire extérieur et la mise en évidence d'un pic présenté comme pouvant être de la dextrothyroxine dans deux lots de produits finis nouvelle formulation et absent de l'ancienne formulation, une recherche de dextrothyroxine dans les produits à base de lévothyroxine de la société Merck a été mise en œuvre. La méthode utilisée est celle décrite dans la publication citée dans le rapport du laboratoire commandité par l'AFMT (Association Française des Malades de la Thyroïde), appelé dans cette note « rapport AFMT ».

La présente étude a pour but de confirmer la pureté énantiomérique de la lévothyroxine présente dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX (correspondant à la nouvelle et l'ancienne formule de la spécialité LEVOTHYROX présente sur le marché français).

2/ Echantillons à l'analyse

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	N° dossier	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02330	MERCK		24298820	30/09/19
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	18D02329	MERCK		24286720	31/08/20
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02331	MERCK		24505820	30/09/19
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	18D02323	MERCK		245055	30/09/20
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02311	MERCK		24367820	31/10/19
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	18D02322	MERCK		24082020	31/08/20

A noter que les spécialités ont été achetées dans une pharmacie de ville (lots disponibles au moment de l'analyse). Les dosages à 100 µg correspondent à ceux analysés dans le rapport AFMT.

3/ Essais réalisés

Les essais réalisés l'ont été initialement selon la méthode décrite dans le rapport fourni par l'AFMT. Néanmoins, disposant d'un témoin de dextrothyroxine (LGC), le protocole de racémisation (issu de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201*, n'a pas été nécessaire.

La séparation des énantiomères s'est révélée satisfaisante et en adéquation avec le chromatogramme fourni dans la note d'application Levothyroxine de Daicel Chiral technologies (méthode identique à celle décrite dans le rapport AFMT). Néanmoins, cette méthode étant décrite pour le contrôle de matières premières, les chromatogrammes obtenus après extraction des comprimés dans le milieu décrit pour les standards se sont révélés inexploitable, le pic éventuel de dextrothyroxine étant élué dans une zone du chromatogramme dans laquelle d'autres substances sont éluées, probablement des excipients. De plus, le protocole d'extraction tel que décrit n'a pas permis une extraction satisfaisante des produits analysés.

Ainsi, une méthode chromatographique adaptée de celle de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201, citée dans le rapport AFMT a été mise en œuvre. Les adaptations ont principalement porté sur la préparation des échantillons (selon dossier d'AMM LEVOTHYROX) et sur la colonne chromatographique légèrement différente (impliquant notamment une adaptation du débit).

Les essais réalisés se sont focalisés sur l'éventuelle présence de dextrothyroxine, de façon comparative dans les spécialités correspondant aux anciennes et nouvelles formules de LEVOTHYROX.

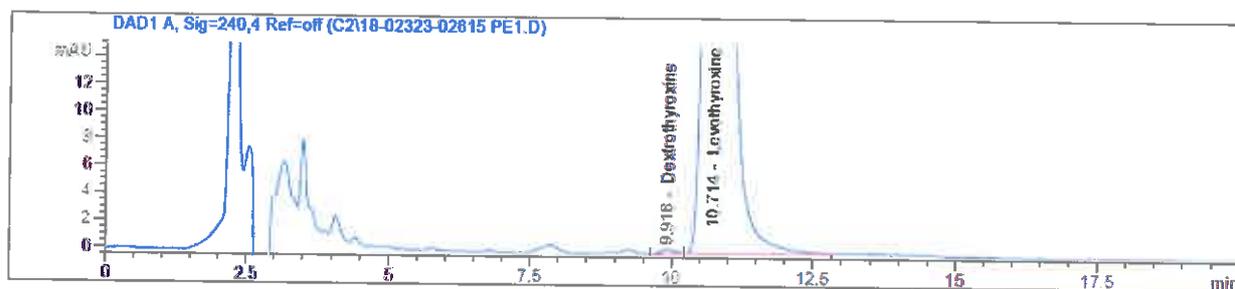
4/ Résultats

La pureté énantiomérique (recherche de dextrothyroxine) sur l'ensemble des spécialités dosées à 50 µg, 100 µg, 150 µg a été réalisée.

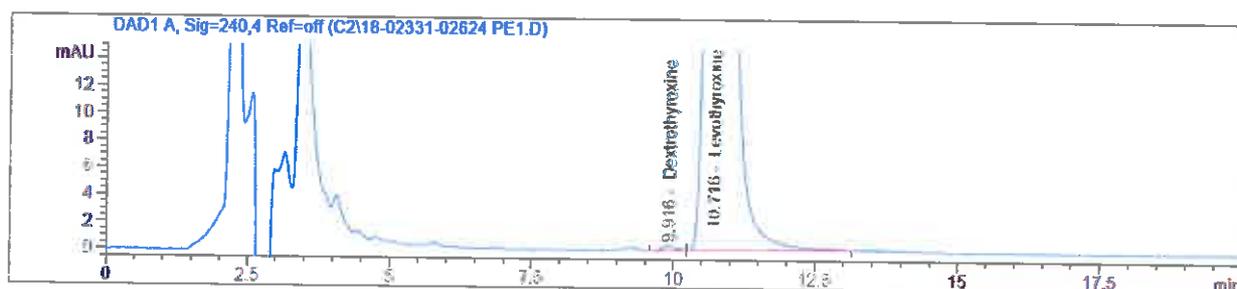
La méthode chromatographique mise en œuvre a donné des résultats satisfaisants, les énantiomères étant suffisamment séparés pour permettre leur recherche.

RESULTATS			
Dénomination	N° enregistrement	N° Lot	Teneur en dextrothyroxine
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02330	24298820	0,11%
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	18D02329	24286720	0,14%
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02331	24505820	0,13%
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	18D02323	245055	0,14%
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02311	24367820	0,12%
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	18D02322	24082020	0,17%

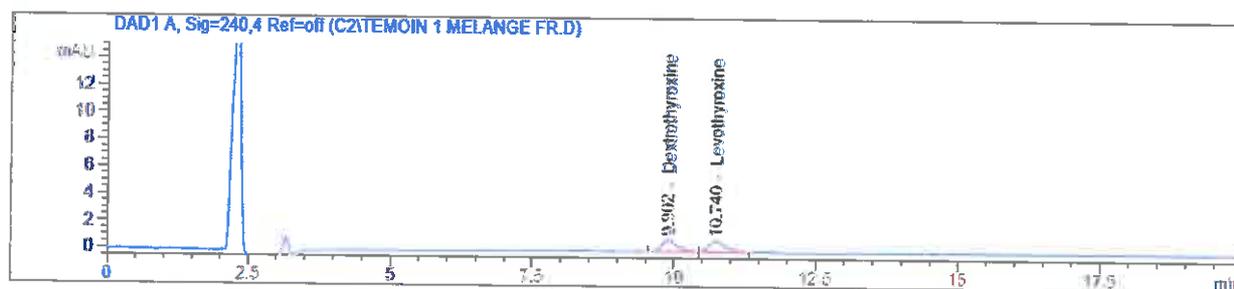
Les chromatogrammes ci-dessous sont fournis à titre d'exemple pour les dosages à 100 µg :



EUTHYROX 100 µg, lot 245055



LEVOthyrox 100 µg lot 24505820



Témoin contenant un mélange à 50% de dextrothyroxine et lévothyroxine

Les teneurs retrouvées en dextrothyroxine (de façon comparable dans les 6 spécialités analysées) sont au niveau de traces. Aucune spécification n'est donnée pour les produits finis dans les dossiers d'AMM, la pureté énantiomérique étant contrôlée sur la matière première par un essai de pouvoir rotatoire (selon la monographie de la Pharmacopée européenne). A titre d'information, les impuretés non spécifiées dans la matière première sont limitées à 0,2% et la ligne directrice internationale ICH Q3b donne une limite de report de 0,1% et une limite de qualification de 1,0% pour les impuretés de dégradation dans les produits finis pour une dose journalière inférieure à 10 mg.

5/ Conclusions

Sur les comprimés de LEVOTHYROX 50, 100 et 150 µg/comprimé et d'EUTHYROX 50, 100 et 150 µg/comprimé analysés, la pureté énantiomérique de la lévothyroxine a été vérifiée, les teneurs en dextrothyroxine étant très faibles (de l'ordre de 0,1%). Les profils chromatographiques obtenus à partir des 6 spécialités sont parfaitement comparables entre l'EUTHYROX et le LEVOTHYROX quant aux pics (temps de rétention et surface sous courbe) dus à la lévothyroxine et dextrothyroxine.

Enfin, il est à noter que la méthode décrite dans le rapport AFMT n'a pas donné de résultats satisfaisants sur les produits finis analysés, avec notamment des extractions insuffisantes.



Françoise DUPERRAY
Directrice des contrôles



Paris, le 15 septembre 2017

Communiqué de presse

Agnès Buzyn annonce la diversification de l'offre de médicaments pour les patients atteints de troubles thyroïdiens

Conformément aux engagements pris par Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, lors de sa rencontre avec les associations de patients le 8 septembre, de nouvelles spécialités de levothyroxine arriveront d'ici 4 semaines sur le marché français. Cela permet de répondre aux besoins des patients présentant des effets indésirables persistants en lien avec la nouvelle formulation du Levothyrox.

En outre, d'ici 15 jours, des stocks européens de l'ancienne formulation du laboratoire MERCK seront mis à disposition sur prescription médicale pour les patients présentant des effets indésirables persistants. A terme, cette formulation du Levothyrox ne sera plus disponible et cette solution est donc temporaire.

La ministre tient à rappeler la qualité de la nouvelle formule de Levothyrox qui convient à la très grande majorité des patients. Ceux-ci doivent impérativement poursuivre leur traitement avec ce médicament. La ministre précise qu'il ne faut en aucun cas changer son traitement par soi-même, les patients devant absolument se rapprocher de leur médecin pour toute adaptation.

La ministre a demandé à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de recevoir les associations de patients et les professionnels de santé et de mettre à leur disposition les informations suivantes :

- Les études de bioéquivalence
 - Le rapport de l'ANSM sur ces études de bioéquivalence
 - L'abstract d'une publication scientifique du CRMO qui traite des deux études de bioéquivalence
- Les analyses confirmant la qualité de la nouvelle formulation de Levothyrox
- Les données disponibles sur les excipients ainsi qu'une liste présentant leur large utilisation dans des médicaments courants

Elles sont mises en ligne sur son site <http://ansm.sante.fr/>.

Enfin, la ministre lancera prochainement une mission sur les moyens d'une meilleure information des patients et des professionnels de santé sur les médicaments.

Contact presse : Cabinet d'Agnès Buzyn : sec.presse.solidarites-sante@sante.gouv.fr –
01 40 56 60 60

ATTESTATION

Je, soussignée Valérie LETO, agissant en qualité de Directeur Général et Pharmacien Responsable de la société Merck Serono s.a.s. (« Merck »), atteste et certifie la validité des données suivantes concernant les stocks et les ventes de la spécialité Euthyrox (Lévothyrox ancienne formule) qui ont démarré début octobre 2017 :

	Ventes EUTHYROX aux grossistes*	Ventes EUTHYROX aux patients par les pharmacies d'officine**	Estimation des stocks EUTHYROX Grossistes & Pharmacies d'officine au 31 Mai 2018	
Période	Octobre 2017- Mai 2018	Octobre 2017 - Mai 2018***		
Unité	Nombre de boîtes	Nombre de boîtes	Nombre de boîtes	Nombre estimé de semaines de vente en stock
TOTAL	611 777	481 751	130 026	11,7****

* source : données internes Merck

** source : Xponent - IQVIA - données confidentielles

*** période : de semaine 39 (2017) à semaine 22 (2018)

**** Estimation à laquelle doivent s'ajouter les quantités actuellement disponibles dans les entrepôts de Merck, ainsi que celles de toute future autorisation d'importation.

Fait à Lyon, le 29 juin 2018, pour servir et valoir ce que de droit.

Merck Serono s.a.s.

Valérie LETO

Directeur Général / Pharmacien Responsable




Merck Serono s.a.s.

Siège social : 37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon - France
 s.a.s. au capital de 16 398 285 euros - 955 504 923 rcs Lyon - ident. tva FR 75 955 504 923
 Tél. +33 (0)4 72 78 25 25 - Fax +33 (0)4 78 75 39 05
 www.merckserono.fr

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Le Directeur Général

Saint-Denis, le **13 DEC. 2017**

MERCK SERONO SAS
37 rue Saint Romain
69008 LYON

A l'attention de Monsieur Thierry HULOT,
Président

324

Monsieur le Président,

Afin de mettre en place et de pérenniser la diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde en France, il est apparu nécessaire de mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des alternatives à la spécialité LEVOTHYROX nouvelle formule.

En parallèle de cette diversification de l'offre thérapeutique, je vous demande d'importer la spécialité EUTHYROX du marché allemand, strictement identique à la spécialité LEVOTHYROX ancienne formule, de manière régulière et suffisante pour les patients le nécessitant encore durant l'année 2018.

Conformément aux modalités de prescription et de dispensation énoncées dans la lettre à l'attention des professionnels de santé, diffusée sur le site internet de l'ANSM le 6 décembre 2017, ces importations visent à assurer le renouvellement des ordonnances des patients pour lesquels la transition vers une solution alternative pérenne est complexe et nécessite la dispensation d'EUTHYROX de manière transitoire. Au regard du caractère temporaire de la disponibilité de la spécialité EUTHYROX, aucune initiation de traitement par ce médicament ne devra être effectuée.

Des modalités de distribution et de dispensation des unités importées dans ce cadre seront définies afin de permettre la dispensation aux patients actuellement traités par EUTHYROX et qui n'auraient pas encore pu être orientés vers les autres spécialités désormais disponibles en France.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de ma considération distinguée.

Dr Christèle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe

422237 - reçu le 20 juillet 2018 à 17:29 (date et heure de métropole)

ATTESTATION

Je, soussignée Valérie LETO, agissant en qualité de Directeur Général et Pharmacien Responsable de la société Merck Serono s.a.s. (« Merck »), atteste et certifie que, dans le cadre de la mise à disposition transitoire de la spécialité Euthyrox (Lévothyrox ancienne formule), Merck s'engage à fabriquer, importer et mettre à disposition Euthyrox en France jusqu'à la fin de l'année 2018. Cet engagement a déjà été pris publiquement par Merck depuis plusieurs mois.

Merck sollicitera, en tant que de besoin, une ou plusieurs autorisation(s) d'importation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM »).

Je confirme par ailleurs que Merck a déjà demandé et obtenu les trois (3) autorisations d'importation d'Euthyrox (Lévothyrox ancienne formule) suivantes :

- Autorisation d'importation du 19 septembre 2017 pour 198 720 boîtes d'Euthyrox
- Autorisation d'importation du 20 novembre 2017 pour 218 080 boîtes d'Euthyrox
- Autorisation d'importation du 19 janvier 2018 pour 335 880 boîtes d'Euthyrox

Fait à Lyon, le 29 juin 2018, pour servir et valoir ce que de droit.

Merck Serono s.a.s.

Valérie LETO

Directeur Général / Pharmacien Responsable



Merck Serono s.a.s.

Siège social : 37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon - France
s.a.s. au capital de 16 398 285 euros - 955 504 923 rcs Lyon - ident. tva FR 75 955 504 923
Tél. +33 (0)4 72 78 25 25 - Fax +33 (0)4 78 75 39 05
www.merckserono.fr



OPAH - Nationalité des Français
Etablissement de France

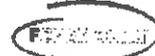


Ordre des Médecins
de France

COLLÈGE
de la
MÉDECINE
GÉNÉRALE



Fédération
des Spécialités Médicales



Agence Nationale de Sécurité Médicament
et des Produits de Santé

Information pour les
PROFESSIONNELS
DE SANTÉ

Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde

Les professionnels de santé ont désormais à leur disposition plusieurs spécialités à base de lévothyroxine :

- ◆ Levothyrox comprimé sécable nouvelle formule (Laboratoire Merck)
- ◆ L-Thyroxin Henning comprimé sécable (Laboratoire Sanofi)
- ◆ Tcaps capsule molle (Laboratoire Génévrier), non remboursable
- ◆ Thyrofix comprimé non sécable (Laboratoire Uni-Pharma), générique du Levothyrox⁽¹⁾
- ◆ L-Thyroxine Serb solution buvable en gouttes (Laboratoire Serb)
- ◆ Euthyrox comprimé sécable (Laboratoire Merck), médicament équivalent à l'ancienne formule de Levothyrox, mis à disposition pour une durée limitée

Compte tenu de la mise à disposition récente de TCaps, l'approvisionnement en officines se fait de façon croissante et progressive.

Pour les caractéristiques des différents médicaments, vous pouvez consulter le tableau ci-après.

Dans le cadre de l'élargissement de l'offre thérapeutique, il est recommandé à tous les professionnels de santé de :

- ◆ Rappeler à leurs patients que le traitement ne doit, en aucun cas, être arrêté ou modifié sans avis médical.
- ◆ Remettre à leurs patients le document d'information spécifique mis à disposition par l'ANSM.
- ◆ Préciser qu'un numéro vert est à la disposition des patients : 0 800 97 16 53 [accessible du lundi au vendredi, de 9h à 19h].

Information aux médecins

- ◆ L'ajustement posologique du traitement à base de lévothyroxine au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, certains patients pouvant être sensibles à de faibles variations de dose (ces modalités d'ajustement ne concernent pas les rares déficits en TSH d'origine hypophysaire).
- ◆ **Les patients devant débiter un traitement par hormone thyroïdienne peuvent se voir prescrire indifféremment les cinq spécialités pérennes sur le marché :**
 - > Levothyrox comprimé sécable nouvelle formule (Laboratoire Merck)
 - > L-Thyroxin Henning comprimé sécable (Laboratoire Sanofi)
 - > Tcaps capsule molle (Laboratoire Génévrier), non remboursable
 - > Thyrofix comprimé non sécable (Laboratoire Uni-Pharma), générique du Levothyrox⁽¹⁾
 - > L-Thyroxine Serb solution buvable en gouttes (Laboratoire Serb)
 - > **Aucune initiation de traitement par Euthyrox ne doit être effectuée, au regard du caractère temporaire de la disponibilité de cette spécialité.**

[1] La bioéquivalence a été établie vis-à-vis d'Euthyrox. Thyrofix appartient au groupe générique Levothyrox actuellement commercialisé

Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France

NOM DE LA SPÉCIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSAGES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Levothyrox comprimé sécable Nouvelle formule Princeps	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 comprimés Boîte de 90 comprimés	Mars 2017 À partir de juin 2018
L-Thyroxin Hennig comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne (France : progressivement à compter de mi-mai 2018)	Sanofi	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée ⁽²⁾ <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 et 100 comprimés	Mise à disposition depuis mi-octobre 2017
Tcaps capsule molle Princeps	France	Genévrier	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules molles non sécables Non remboursable	Mise à disposition depuis mi-avril 2018
Thyrofix comprimé non sécable Générique du Levothyrox	France	Uni-Pharma	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et brésilienne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés non sécables	Mise à disposition à partir de début décembre 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes Princeps	France	Serb	Alcool éthylique ⁽²⁾ , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ⁽²⁾ , propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients <i>Doit être conservée au réfrigérateur</i>	150 µg/ml (soit 5 µg/goutte) Flacon de 15 mL (450 gouttes)	Sur le marché depuis 2008
Euthyrox comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, Gélatine, lactose monohydraté ⁽²⁾ , stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Renouvellement des ordonnances uniquement ⁽³⁾ Aucune initiation de traitement La disponibilité reste temporaire	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

(2) Excipient à effet notoire.

(3) Chez les patients ayant bénéficié d'une prescription d'Euthyrox en raison d'effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et n'ayant pas encore été orientés vers les autres spécialités disponibles.

422237 - reçu le 20 juillet 2018 à 17:29 (date et heure de métropole)

➔ Numéro vert : 0.800.97.16.53
(accessible du lundi au vendredi, de 9h à 19h)

➔ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

➔ Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les patients en cours de traitement par hormone thyroïdienne :

- > Pour les patients traités par les spécialités pérennes sur le marché qui sont bien équilibrés et sans effets indésirables, il n'y a pas lieu de changer de traitement.
 - > En cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine, une surveillance est nécessaire.
 - Chez certains patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire au travers d'un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après le changement de traitement.
 - > Pour permettre aux patients sous Euthyrox depuis octobre 2017 de renouveler leur traitement, un nouvel approvisionnement des officines aura lieu en fonction des besoins. Cela laisse ainsi le temps à ces patients de se reporter vers les alternatives disponibles de manière pérenne.
- ◆ Compte tenu de la diversification de l'offre thérapeutique et pour garantir aux patients la continuité de leur traitement, le médecin pourra, dans ce contexte, prescrire les médicaments à base de lévothyroxine en nom de spécialité.

Information aux pharmaciens

- ◆ Inviter les patients présentant des effets indésirables à consulter leur médecin qui adaptera, si besoin, le traitement avec les alternatives aujourd'hui disponibles.
- ◆ Rappeler aux patients que leur traitement ne doit, en aucun cas, être arrêté ou modifié sans avis médical.
- ◆ Pour les patients se présentant avec une ordonnance mentionnant une des alternatives au Levothyrox nouvelle formule :
 - > Consulter le dossier pharmaceutique du patient (si celui-ci en a un) pour le conseiller si une dispensation parallèle récente de l'une de ces alternatives thérapeutiques a déjà été effectuée.
 - > Pour L-Thyroxin Henning et Euthyrox, importées d'Allemagne : lui remettre la notice traduite en français mise à votre disposition par le laboratoire ou le grossiste répartiteur ; pour la facturation, utiliser le code CIP du conditionnement délivré mis à votre disposition.
 - > Le Levothyrox nouvelle formule ne doit pas être substitué par Euthyrox.
 - > Pour Euthyrox, des quantités supplémentaires seront mises à disposition, en fonction des besoins, pour les patients ayant bénéficié d'une première prescription depuis mi-octobre et qui n'auraient pas encore été orientés vers les autres spécialités désormais disponibles en France.
 - Seules les ordonnances mentionnant spécifiquement la spécialité "Euthyrox" donneront lieu à la dispensation de cette spécialité.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France

NOM DE LA SPÉCIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSAGES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Levothyrox comprimé sécable Nouvelle formule Princeps	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 comprimés Boîte de 90 comprimés	Mars 2017 À partir de juin 2018
L-Thyroxin Henning comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne (France : progressivement à compter de mi-mai 2018)	Sanofi	Amidon de maïs pré-gélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée ⁽²⁾ <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 et 100 comprimés	Mise à disposition depuis mi-octobre 2017
Tcaps capsule molle Princeps	France	Genévrier	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules molles non sécables Non remboursable	Mise à disposition depuis mi-avril 2018
Thyrofix comprimé non sécable Générique du Levothyrox	France	Uni-Pharma	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et brésilienne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés non sécables	Mise à disposition à partir de début décembre 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes Princeps	France	Serb	Alcool éthylique ⁽²⁾ , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ⁽²⁾ , propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients <i>Doit être conservée au réfrigérateur</i>	150 µg/ml (soit 5 µg/goutte) Flacon de 15 mL (450 gouttes)	Sur le marché depuis 2008
Euthyrox comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, Gélatine, lactose monohydraté ⁽²⁾ , stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Renouvellement des ordonnances uniquement ⁽³⁾ Aucune initiation de traitement La disponibilité reste temporaire	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

[2] Excipient à effet notoire.

[3] Chez les patients ayant bénéficié d'une prescription d'Euthyrox en raison d'effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et n'ayant pas encore été orientés vers les autres spécialités disponibles.



Direction des Affaires Juridiques et
Réglementaires

Pôle Importation Exportation
Qualification des Produits de santé

Dossier suivi par : N. HEDO

Tél. +33 (0)1 55 87 36 36

Fax. +33 (0)1 55 87 36 32

Email : nathalie.hedo@ansm.sante.fr

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain
69379 LYON CEDEX 08

Madame Valérie LETO

Pharmacien responsable

Saint-Denis, le **10 JUIL. 2018**

Objet : Autorisation d'importation, délivrée à titre exceptionnel et transitoire, d'unités d'EUTHYROX comprimé sécable initialement destinées au marché allemand

Madame,

A la demande du Ministère des Solidarités et de la Santé, vous avez sollicité par courriel en date du 4 juillet 2018 complété les 9 et 10 juillet 2018, une nouvelle autorisation d'importation afin de permettre la poursuite de la mise à disposition sur le marché français des unités de la spécialité pharmaceutique EUTHYROX comprimé sécable (lévothyroxine sodique), initialement destinées au marché allemand et réparties comme suit :

- 31 350 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 25 microgrammes
- 41 800 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 50 microgrammes
- 24 708 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 75 microgrammes
- 33 264 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 100 microgrammes
- 26 125 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 125 microgrammes
- 10 460 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 150 microgrammes
- 2 376 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 175 microgrammes
- 3 584 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 200 microgrammes

Ces unités sont identiques à l'AMM française de LEVOTHYROX comprimé sécable (ancienne formule), à l'exception des éléments de conditionnement (étiquetage et notice) rédigés en allemand.

A cet égard, après examen de votre demande, je vous prie de trouver ci-joint, l'autorisation d'importation concernant les unités précitées, délivrée à titre exceptionnel et transitoire, en vue de leur distribution sur le marché français.

Par ailleurs, compte-tenu de la nécessité de disposer dans les meilleurs délais de ces unités et considérant que les étiquetages des unités importées permettent une compréhension de la dénomination de la substance active et des mentions relatives à la concentration en substance active dans chaque comprimé, je vous autorise à titre exceptionnel à ne pas procéder au contre-étiquetage des unités précitées.

En revanche, vous devez garantir que chaque unité sera systématiquement accompagnée d'un exemplaire de la notice d'utilisation destinées au patient d'Euthyrox traduite en français.

Enfin, je vous rappelle que la mise à disposition de ces unités d'EUTHYROX sur le marché français est subordonnée à la transmission à mes services des certificats d'analyses et de libération de chacun des lots concernés.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma considération distinguée.

La Directrice Adjointe des Affaires Juridiques et Réglementaires



Virginie WAYSBAUM

P.J. : une autorisation d'importation

Articles L. 5124-13, R. 5121-108, R. 5121-109, R. 5121-111 et R. 5121-112 du Code de la Santé Publique

1. DESIGNATION DES MEDICAMENTS

DENOMINATION :

- Nom de Marque : EUTHYROX
- DCI : levothyroxine sodique
- Numéro de code : na

COMPOSITION (qualitative et quantitative en substance(s) active(s)) :
 Levothyroxine sodique 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 microgrammes

FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé sécable

QUANTITES IMPORTEES :

nombre d'unités :

- 31 350 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 25 microgrammes
- 41 800 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 50 microgrammes
- 24 706 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 75 microgrammes
- 33 264 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 100 microgrammes
- 26 125 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 125 microgrammes
- 10 450 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 150 microgrammes
- 2 376 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 175 microgrammes
- 3 564 boîtes de 100 comprimés d'Euthyrox 200 microgrammes

2. EXPÉDITEUR ETRANGER
 Nom-Adresse-Pays

Euthyrox 100
 Merck KGaA
 Virchowstr.15
 64291 Darmstadt, Germany
Euthyrox 25,50,75,125,150, 175, 200
 Corden Pharma GmbH
 Otto-Hahn-Strasse
 D-68723 Plankstadt, Germany

3. PAYS D'ORIGINE

Non-Adresse-Pays
Fabricant (vraie)
 Merck KGaA
 Frankfurter Strasse 250
 64293 Darmstadt, Germany

Conditionnement

Euthyrox 25,50,75,125,150, 175, 200 :
 Corden Pharma GmbH
 Otto-Hahn-Strasse
 D-68723 Plankstadt
Euthyrox 100 :
 Merck KGaA
 Frankfurter Strasse 250
 64293 Darmstadt, Germany

Libérateur :

Merck KGaA
 Frankfurter Strasse 250
 64293 Darmstadt, Germany

4. IMPORTATEUR

Non-Adresse-Pays-Téléphone
 Merck Santé s.a.s.
 10, av De Laitre de Tassigny
 69330 Meyzieu, France
 +33 04 72 45 10 00
 Statut pharmaceutique
 Fabricant et importateur

UTILISATION: - In vivo - In vitro

ORIGINE :

- biologique
- chimique (synthétique ou hémisynthétique)

DOSAGE : 25, 50, 75,100,125,150, 175 et 200 microgrammes

VOIE D'ADMINISTRATION : Orale

CLASSE THERAPEUTIQUE/clinique/pharmacologique/chimique :
 médicaments de la thyroïde, code ATC : H03AA01

OBJECTIFS DE L'IMPORTATION :

- diagnostic
- recherche in vitro
- expérimentation animale
- recherche biomédicale
- constitution stock de médicament en ATU nominative (prévue au 2° du I de l'art. L. 5121-12)
- autres (préciser) :

Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire selon les modalités précisées dans la lettre de l'Ansm en date du 10 Juil 2018

422237 - reçu le 20 juillet 2018 à 17:29 (date et heure de métropole)

Autorisation valable pour 8 opérations dans un délai de 3 mois et pour le ou les objectifs d'importation déclaré(s) ci-dessus.

Cadre réservé à l'ANSM :
 VISA PRELIMINAIRE
ANSM
 Agence nationale de sécurité du médicament
 et des produits de santé
 143/147 Boulevard Anatole France
 93285 SAINT-DENIS Cedex

La Directrice Adjointe des Affaires Juridiques et Réglementaires

Virginie WAYSBAUM

10 JUL. 2018

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé

Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé

02/03/2017



Levothyrox (lévothyroxine) - Dernières informations publiées

25/05/2018

Aujourd'hui, plusieurs médicaments à base de lévothyroxine peuvent être prescrits :

- Levothyrox comprimé sécable nouvelle formule (Laboratoire Merck)
- L-Thyroxin Henning comprimé sécable (Laboratoire Sanofi) disponible de manière durable en pharmacie depuis mi-octobre 2017
- Tcaps capsule molle (Laboratoire Genévrier), disponible de manière durable en pharmacie depuis mi-avril 2018, non remboursable
- Thyrofix comprimé non sécable (Laboratoire Uni-Pharma), générique du Levothyrox(1) disponible de manière durable en pharmacie depuis décembre 2017
- L-Thyroxine Serb solution buvable en gouttes (Laboratoire Serb)
- Euthyrox comprimé sécable (Laboratoire Merck), médicament équivalent à l'ancienne formule de Levothyrox, mis à disposition pour une durée limitée. Aucune initiation de traitement par Euthyrox ne sera effectuée, au regard du caractère temporaire de la disponibilité de cette spécialité.
 - Médicaments à base de lévothyroxine : diversification de l'offre thérapeutique - Information Patients (25/05/2018) (115 ko)
 - Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde - Information Professionnels de santé (25/05/2018) (255 ko)

02/05/2018

- Comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine : cinq médicaments sont désormais disponibles en France pour les patients - Communiqué de presse Ministère des Solidarités et de la Santé
- Utilisation des produits à base de lévothyroxine en France à partir d'octobre 2017 - Estimations à partir des données du SNIIRAM/SNDS - Comité de suivi Levothyroxine (02/05/2018) (558 ko)
- Etude épidémiologique sur le Levothyrox : Résultats du volet descriptif - Comité de suivi Levothyroxine (02/05/2018) (581 ko)

21/03/2018

- Droit de réponse de l'ANSM suite à la parution le 28/02/2018 sur le site Internet Lesjours.fr de l'article intitulé "Levothyrox : conflit d'intérêts entre Merck et l'Agence du médicament" (21/03/2018) (43 ko)
- Droit de réponse de l'ANSM suite à la parution le 07/03/2018 sur le site Internet Lesjours.fr de l'article intitulé "Levothyrox, la crise sanitaire qui ne dit pas son nom" (21/03/2018) (43 ko)

Février 2018

- Recherche de butylhydroxytoluène (BHT) dans les spécialités Levothyrox et Euthyrox 150mg, comprimés sécables - Note de synthèse (20/02/2018) (953 ko)
- Recherche des impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine - Note de synthèse (08/02/2018) (3663 ko)

30/01/2018

Document à remettre aux patients

Médicaments à base de lévothyroxine : diversification de l'offre thérapeutique pour les patients

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreuses fonctions de l'organisme (énergie, rythme cardiaque, poids, digestion, mémoire, peau et cheveux, sommeil, humeur, etc.).

Un déséquilibre de ces hormones peut entraîner des symptômes plus ou moins importants. La prise d'hormones thyroïdiennes de synthèse, telles que la lévothyroxine, permet de pallier le défaut de production d'hormones par la thyroïde.

Pour atteindre le bon équilibre thyroïdien, des ajustements progressifs du dosage de votre médicament en fonction de votre niveau de TSH pourront être nécessaires (ces modalités d'ajustement ne concernent pas les rares déficits en TSH d'origine hypophysaire).

Aujourd'hui, plusieurs médicaments à base de lévothyroxine peuvent être prescrits :

- > **Levothyrox comprimé sécable nouvelle formule** (Laboratoire Merck)
- > **L-Thyroxin Henning comprimé sécable** (Laboratoire Sanofi) disponible de manière durable en pharmacie depuis mi-octobre 2017
- > **Tcaps capsule molle** (Laboratoire Génévrier), disponible de manière durable en pharmacie depuis mi-avril 2018, non remboursable
- > **Thyrofix comprimé non sécable** (Laboratoire Uni-Pharma), générique du Levothyrox⁽¹⁾ disponible de manière durable en pharmacie depuis décembre 2017
- > **L-Thyroxine Serb solution buvable en gouttes** (Laboratoire Serb)
- > **Euthyrox comprimé sécable** (Laboratoire Merck), médicament équivalent à l'ancienne formule de Levothyrox, mis à disposition pour une durée limitée. Aucune initiation de traitement par Euthyrox ne sera effectuée, au regard du caractère temporaire de la disponibilité de cette spécialité.

Votre médecin choisira avec vous le médicament qui vous conviendra le mieux.

➔ **Si votre équilibre thyroïdien est maintenu ou en voie d'équilibre avec votre traitement actuel, il n'y a pas lieu d'en changer.**

➔ **Si vous continuez à ressentir des effets indésirables avec votre traitement pouvant évoquer un déséquilibre thyroïdien, ou tout autre symptôme persistant, que faire ?**

- ◆ Consultez votre médecin qui choisira avec vous ce qui vous conviendra le mieux parmi l'offre de médicaments à base de lévothyroxine disponible en France.
- ◆ Il faut savoir que tout changement de spécialité ou de formule peut modifier votre équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage. L'effet ne sera donc pas immédiat car l'organisme réagit lentement aux changements de prise d'hormones thyroïdiennes. C'est pourquoi, après chaque modification, il faudra attendre 6 semaines avant de faire une prise de sang de contrôle.
- ◆ Dans tous les cas, n'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans avis médical.

➔ **Compte tenu de la mise à disposition récente de Tcaps, l'approvisionnement en officines se fait de façon croissante et progressive. Si vous rencontrez des difficultés ponctuelles d'accès au traitement qui vous a été prescrit, votre médecin ou votre pharmacien vous conseillera pour assurer la continuité de votre traitement.**

➔ **Si votre médecin vous a prescrit depuis octobre 2017 Euthyrox comprimé sécable (Laboratoire Merck), médicament équivalent à l'ancienne formule de Levothyrox, vous pourrez bénéficier d'un renouvellement temporaire de ce traitement. En fonction des besoins, des quantités supplémentaires seront mises à disposition dans les officines afin de vous laisser le temps en lien avec votre médecin, de vous reporter vers les alternatives disponibles.**