חוזר מס' : 5/2023

ירושלים, ב' חשון, תשפ"ד
17 אוקטובר, 2023

אל: מנהלי בתי החולים
מנהלי האגפים הרפואיים – קופות החולים

הנדון: הערכות לשינוי מתוכנן בהרכב התכשיר יוטירוקס (Euthyrox - לבותירוקסין) של חברת Merck

1. **רקע:**

יוטירוקס (להלן – "התכשיר") הינו אחד מהתכשירים, המשמשים לטיפול בתת פעילות של בלוטת התריס.
כ-200 אלף חולים מטופלים בתכשיר זה, בכללם מרבית הילדים, הנזקקים לטיפול בהורמון החליפי.
חברת Merck הודיעה על שינוי צפוי בהרכב התכשיר יוטירוקס (פורמולציה חדשה).
שינוי ההרכב כולל את החלפת החומר הבלתי פעיל לקטוז במניטול, והוספה חומצה ציטרית.
מטרת השינוי הינו שיפור יציבות החומר הפעיל, לבותירוקסין ושימור מינון אחיד לאורך תקופת חיי המדף המותרת.
הנתונים שהוגשו ע"י בעל הרישום נבחנו ע"י הגורמים המקצועיים במשרד הבריאות ונמצא כי ההרכב החדש עומד בדרישות הרגולטוריות הבינלאומיות.
ההרכב החדש משווק במדינות שונות בעולם החל משנת 2017 ולא הצטברו דיווחים לגבי שינוי לרעה בפרופיל הבטיחות או באיכות התכשיר. על אף שבחלק מהמדינות (למשל בצרפת), תועדה עלייה בשיעור הדיווחים בחשד לתופעות לוואי, הרי שלאחר בדיקה מעמיקה לא נמצא קשר בין ההרכב החדש והדיווחים ולא ננקטו פעולות להפסקת שיווק ההרכב החדש. ההרכב החדש ממשיך להיות משווק ללא אירועים חריגים.
על אף האמור, השינוי בהרכב התכשיר עשוי להשפיע על מידת ספיגתו ממערכת העיכול ובעקבות זאת תיתכן הפרת האיזון של הורמוני בלוטת המגן. בשל כך, יש צורך במעקב רפואי לאחר ביצוע ההחלפה.
כיוון שהתגובה הינה אינדיבידואלית, יש צורך בניטור כל מטופל שעבר לטיפול בפורמולציה החדשה, כפי שהודגם בשינוי הפורמולציה של אלתרוקסין בשנת 2011.
תחילת שיווק התכשיר בהרכב החדש מתוכננת לחודש נובמבר 2023.

www.health.gov.il ■ Ministry of health, P.O.B 1176, Jerusalem 91010 ■ משרד הבריאות, ת.ד.1176, ירושלים 91010

חוזר זה נכתב בהיוועצות עם האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה, איגוד רופאי המשפחה, איגוד רופאי הילדים, האיגוד לרפואה פנימית בישראל ואגף הרוקחות במשרד הבריאות.

2. <u>המטרה:</u>

הנחיית להתארגנות לקראת שיווק ההרכב החדש של תכשיר היוטירוקס (Euthyrox).

3. <u>אחריות:</u>

באחריות מנהלי המוסדות הרפואיים לעדכן את כלל הצוותים הרפואיים הרלוונטיים במוסד (רופאים, אחיות, רוקחים) בתוכן חוזר זה.

4. <u>הנחיות פרטניות:</u>

4.1. <u>הנחיות לחברת התרופות Merck:</u>

1. **סימון האריזות החדשות בנוסח: "הרכב חדש, נדרש מעקב רפואי הדוק. פנה לרופא" וכן בברקוד שונה המזהה את ההרכב החדש.**
2. **צירוף דף מידע ב-3 שפות לאריזות 50 ו- 100 מק"ג (נספח א) למשך שנה מההשקה.**
3. **אספקת דפי מידע (נספח א'), בתרגום לשלוש שפות: עברית, אנגלית וערבית, בעותק אלקטרוני לקופות החולים, כדי שיוכלו להפיצו או להדפיסו בהתאם לצורך.**
4. **הפצת מכתב לצוות רפואי.**
5. **פתיחת מוקד למענה ובירורים. תמיכה טלפונית תתאפשר החל מ- 20/9/2023.**

קו תמיכה ייעודי בטלפון מספר: 09-9510737 שלוחה 0, אשר יפעל בין השעות 8:00-16:00.

4.2. <u>הנחיות לקופות החולים:</u>

1. **עדכון כל רופא אישי במטופליו הנוטלים את התכשיר.**
2. **עדכון כלל המטופלים, הנוטלים את התכשיר, בשינוי הצפוי ובצורך בביצוע המעקב הרפואי והמעבדתי.**

העדכון יכול להתבצע במגוון צורות, בכללם: שליחת מסרונים למטופלים, פרסום במרפאות ובאתר הקופה שיח עם המטופלים במעמד רישום התכשיר וניפוקו וחלוקת דפי מידע למטופלים בעת ניפוק התכשיר (נספח א').

3. **לוודא את ביצוע המעקב הרפואי והמעבדתי הנדרשים בקרב המטופלים. מומלץ לייצר במערכת הממוחשבת הפנייה אוטומטית לנוטלים את התכשיר, ללא צורך בפניית המטופל לרופא האישי.**
4. **באחריות קופות החולים לפעול להגברת מודעות המטופלים והצוותים המטפלים לזיהוי ודיווח היארעות תופעות לוואי לתכשיר ובפרט במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר ביצוע ההחלפה. יש לדווח על תופעות לוואי באמצעות טופס הדיווח בכתובת** https://sideeffects.health.gov.il/

4.3. <u>הנחיות ומידע לרופאים:</u>

1. **ככלל, אין צורך לבצע הערכה קלינית ובדיקות דם טרם ההחלפה באופן גורף. אין בכך כמובן בכדי לבטל צורך פרטני בהתאם לשיקול דעת הרופא המטפל.**
2. **יש לבצע הערכה קלינית ובדיקת דם לTSH כ-4-6 שבועות לאחר ההחלפה להרכב החדש.**
3. **בקרב אוכלוסיות מיוחדות המפורטות להלן, יש לבצע את הערכה הקלינית ובדיקת הדם כבר לאחר 4 שבועות. יעד הטיפול באוכלוסיות אלו עשוי להיות שונה מהיעד באוכלוסייה הכללית:**

קשישים שגילם 75 ומעלה, נשים בהריון, נשים בטיפולי פוריות, מטופלי סרטן בלוטת התריס, מטופלי אי ספיקת לב, מטופלים הנוטלים תרופות פסיכיאטריות או נוגדי קרישה, חולים הסובלים מבעיות ספיגה, צליאק או חולים שעברו ניתוחים בריאטריים (מהניסיון באלתרוקסין ב 2011), מצבים אנדוקריניים המשולבים עם תת תריסיות כגון: אי ספיקת אדרנל, טיפול בהורמון גדילה.

4. **עם הגעת תשובות בדיקת המעקב, על הרופא הראשוני לוודא שהיעד הטיפולי הושג.**
5. **בילדים (עד גיל 18 שנים) יש לבצע הערכה קלינית, בדיקת TSH ו FT4 כ- 4 שבועות לאחר ההחלפה.**

במקרים מיוחדים, כגון תת - תריסיות מולדת, יש לשקול בדיקה מוקדמת יותר בהתאם לגיל. מועד הבדיקה ויעד הטיפול יקבעו ע"י הרופא המטפל במחלה.

6. **בתת-תריסיות מרכזית על רקע פגיעה בהיפופיזה: ניטור תפקודי בלוטת התריס מתבצע באמצעות בדיקת FT4 ו FT3 . יש לבצע בדיקות אלה כ-4-6 שבועות לאחר התחלת השימוש בתכשיר חדש.**
7. **בדיקות בסיס טרם ההחלפה לתכשיר החדש, בדיקת FT4 ו FT3 ובדיקות מעקב נוספות, במיוחד במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר ההחלפה – תתבצענה בהתאם לשיקול דעת הרופא המטפל.**
8. **לציין כי בנוסף לטבליות התכשיר במינון 50 ו-100 מק"ג הקיימות, בהרכב החדש, יתווסף מינון של יוטירוקס 25 מק"ג, כמו כן, ניתן לחצות את התכשיר החדש. שינויים אלו מקלים על התאמת המינון הנדרש.**
9. **תכשירים וחלופות אחרים הקיימים בישראל, שניתן להשתמש בהם לצורך איזון במידה ונתקלים בקשיים בהרכב החדש.**
   - **א. Synthroid 50/100 mcg ;**
   - **ב. Eltroxin 50/100 mcg .**

4.4. <u>הנחיות לרוקחים:</u>

1. **ברקוד ההרכב החדש הוא שונה ועל הרוקחים להקפיד לסרוק כל אריזה שמנופקת, בהתאם לנהלי אגף הרוקחות כדי לאפשר זיהוי חד ערכי.**
2. **על הרוקחים לתשאל את המטופל בעת ניפוק התכשיר האם כבר עבר לתכשיר החדש. אין לנפק תכשיר בהרכב הישן למטופל, שהחל ליטול את ההרכב החדש.**
3. **על הרוקחים לוודא כי המטופל מודע לצורך במעקב רפואי לנוכח ההחלפה להרכב החדש.**

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

ב ב ר כ ה,

ד"ר הגר מזרחי
ראש חטיבת הרפואה

העתק: **המנהל הכללי**
המשנה למנהל הכללי
הנהלה מורחבת
מנהלי קופות החולים
קרפ"ר – צ.ה.ל
קרפ"ר – שרות בתי הסוהר
קרפ"ר – משטרת ישראל
רכז הבריאות, אגף תקציבים – משרד הבריאות
יו"ר ההסתדרות הרפואית
יו"ר ההסתדרות האחיות
יו"ר מועצה מדעית – ההסתדרות הרפואית
מנכ"ל החברה לניהול סיכונים ברפואה
בית הספרים הלאומי והאוניברסיטאי
ארכיון המדינה
מנכ"ל חברת ענבל

סימוכין : 515744723

[אתר האינטרנט בו מפורסים חוזרי חטיבת הרפואה וחוזרי מנכ"ל]

נספח א': <u>דף מידע למטופל</u>

מטופל יקר,

בהתאם להנחיות משרד הבריאות, אנו מבקשים ליידע, כי בטבליות יוטירוקס (לבותירוקסין) 50 ו-100 מק"ג חל שינוי בהרכב החומרים הבלתי פעילים: החומר לקטוז הוחלף במניטול והוספה חומצה ציטרית. השינוי ישפר את יציבות החומר הפעיל, לבותירוקסין, ויישמר את המינון האחיד לאורך תקופת השימוש המומלצת. לא חל שינוי בחומר הפעיל בתכשיר (לבותירוקסין סודיום).

ההרכב החדש משווק מזה מספר שנים במדינות רבות בעולם ולא ידוע על בעיה בטיחותית בתכשיר. עם זאת, בתכשירים הורמונליים קיימת אפשרות לשינוי בספיגת החומר הפעיל, ולכן נדרש לבצע מעקב הדוק בעת ההחלפה עד להגעה לאיזון.

משרד הבריאות עדכן את קופות החולים והועברו הנחיות לרופאים בקופות כיצד לפעול. נא פנה לרופא המטפל (רופא המשפחה/אנדוקרינולוג – לפי הזמין ביותר) לביצוע מעקב במהלך החודש לאחר תחילת הטיפול בתכשיר זה. עד למפגש/שיחה עם הרופא המטפל, יש להמשיך ליטול את ההרכב החדש בדיוק כפי שנטלת את ההרכב הקודם.

בנוסף, יש ליידע את הרופא על תסמינים שייתכן ומצביעים על חוסר איזון בלוטת התריס (כגון: עייפות ו/או עצירות שיכולים להצביע על תת פעילות של בלוטת התריס או תסמינים של הזעה, קצב לב מוגבר ואי-שקט, שיכולים להצביע על יתר פעילות של בלוטת התריס).

יש לשים לב, כי בשלב המעבר שני התכשירים עשויים להיות זמינים בבתי המרקחת ברחבי הארץ. אולם, אם התחלת לקחת את התכשיר בהרכב החדש, אין להחליף חזרה לתכשיר הקודם, ויש להמשיך ליטול אך ורק את התכשיר בהרכב החדש.

בנוסף למינונים 50 ו-100 מק"ג, אושר מינון של 25 מק"ג על מנת שהמעבר להרכב החדש יעשה באופן מיטבי (טווח מינונים רחב יותר על מנת להגיע לאיזון).

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע להרכב החדש, הנך מוזמן לפנות לקו הטלפון של חברת מרק: 09-9510737 בימים ראשון עד חמישי 8:00-16:00.

טרם השימוש בתכשיר יש לעיין בעלון לצרכן המצורף לאריזת התכשיר.

דף מידע זה נכתב בלשון זכר לצורך הפשטות ולהקלת הקריאה, אך מיועד לנשים וגברים כאחד.