

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thyrax Duotab 0,025 mg tabletten
Thyrax Duotab 0,100 mg tabletten
Thyrax Duotab 0,150 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Thyrax Duotab bevat per tablet een hoeveelheid natriumzout van synthetisch bereid levothyroxine die overeenkomt met 0,025 mg, 0,100 mg of 0,150 mg levothyroxine (T4).

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 58 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Ronde tabletten met een vlakke kant en een half-ronde kant, een diepe, smalle breukgleuf op de vlakke zijde van de tablet en een code op de half-ronde zijde. De 0,025 mg tabletten hebben een dubbele breukgleuf op de vlakke zijde, waardoor zij in vieren te breken zijn.

Thyrax Duotab 0,025 mg tabletten: code $\frac{ZK}{5}$; kleur blauw

Thyrax Duotab 0,100 mg tabletten: code $\frac{ZK}{2}$; kleur wit

Thyrax Duotab 0,150 mg tabletten: code $\frac{ZK}{7}$; kleur roze

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Suppletietherapie bij alle vormen van hypothyreoïdie.
- Bij euthyreotisch niet-autonoom struma.
- Adjuvans bij thyreostatica ter voorkoming van hypothyreoïdie.
- Suppressie- en suppletietherapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom.
- Recidief-profylaxe na subtotale strumectomie bij multinodulair struma.
- Suppressie van schildklieractiviteit bij diagnostisch onderzoek.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Thyrax Duotab tabletten dienen op een lege maag met wat water te worden ingenomen op een vast tijdstip van de dag (bij voorkeur 's morgens een half uur voor het ontbijt).

Dosering

De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte van de patiënt en dient te worden vastgesteld op geleide van de klinische respons en resultaten van laboratorium testen (TSH, T3 en/of T4 spiegels in plasma) en is afhankelijk van de mate van hypothyreoïdie, de leeftijd en algemene gezondheid van de patiënt. De hieronder vermelde doseringen zijn richtlijnen.

Hypothyreoïdie

De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte van de patiënt en kan aan die behoefte worden aangepast doordat tabletten van 3 verschillende sterktes, alle voorzien van een breukstreep, beschikbaar zijn.

Behalve bij pasgeborenen, waar een snelle vervanging belangrijk is, dient de schildklierhormoontherapie met een lage dosis gestart te worden, totdat de volledige vervangingsdosis bereikt is.

Bij behandeling van ouderen, patiënten met cardiovasculaire afwijkingen of hypertensie wordt een startdosering van 12,5-25 microgram per dag aanbevolen. De dagelijkse dosis wordt daarna iedere 2 weken met 12,5-25 microgram verhoogd tot de juiste dosis is bereikt. De onderhoudsdosis bij patiënten ouder dan 60 jaar is ongeveer 25 % lager dan bij jongere patiënten. Interpretatie van de serumhormoonspiegels dient pas na 4-6 weken te geschieden.

Indicatie	Aanbevolen dosering Thyrax Duotab
Behandeling van euthyreoïd struma	100-200 microgram/dag
Recidief profylaxe na strumectomie	75-200 microgram/dag
Substitutie bij hypothyreoïdie bij volwassenen	
– startdosering	– 50-100 microgram/dag
– onderhoudsdosering	– 100-200 microgram/dag
Substitutie bij hypothyreoïdie bij kinderen*	
– startdosering	– 12,5-50 microgram/dag
– onderhoudsdosering	– 100-150 microgram/dag/ m ² lichaamsoppervlakte
Als adjuvans bij thyreostatica	100-200 microgram/dag
Suppressietherapie bij schildkliercarcinoom	150-250 microgram/dag
Suppressietest voor diagnostische doeleinden	200 microgram/dag gedurende minimaal 2 weken

Pediatische patiënten

De onderhoudsdosis is in het algemeen 100 tot 150 microgram per m² lichaamsoppervlakte per dag.

Voor neonaten en zuigelingen met congenitale hypothyreoïdie, waarbij snelle substitutie belangrijk is, is de initiële aanbevolen dosering 10 tot 15 microgram/kg lichaamsgewicht/dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosis individueel worden aangepast op basis van de klinische bevindingen en de thyreoïdhormoon- en TSH-waarden.

Voor kinderen met verworven hypothyreoïdie is de initiële aanbevolen dosering 12,5 tot 50 microgram per dag. De dosis dient elke 2 tot 4 weken geleidelijk te worden verhoogd aan de hand van de klinische bevindingen en thyreoïdhormoon- en TSH-waarden, totdat een volledige vervangingsdosis is bereikt.

Bij zuigelingen dient men de totale dagelijkse hoeveelheid ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag te geven.

Bij zuigelingen kan de tablet (of een deel van de tablet) in de wangzak gestopt worden. De tabletten kan men ook in water uiteen laten vallen (10 tot 15 ml), bijvoorbeeld op een lepel. De zuigeling kan de inhoud dan van de lepel sabbelen.

De verkregen suspensie, die zo vers als mogelijk bereid moet worden, moet worden toegediend met wat meer vloeistof (5 tot 10 ml).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Bij secundaire hypothyreoïdie kan ook bijnierschorsinsufficiëntie bestaan. In dat geval dienen corticosteroïden toegediend te worden alvorens de Thyrax Duotab therapie te beginnen. Onder invloed van schildklierhormoon neemt het metabolisme namelijk sneller toe dan het herstel van de bijnierschorsfunctie zodat een Addisonse crisis kan optreden.
- De aanvangsdosis en de eventuele dosisverhogingen (zie rubriek 4.2) dienen met grote voorzichtigheid gekozen te worden bij ouderen en bij patiënten met cardiovasculaire klachten: een te hoge aanvangsdosis of een te snel stijgen van de dosering kan leiden tot het ontstaan of verergeren van angineuze klachten, aritmieën, hartinfarct, decompensatio cordis of een te abrupte bloeddrukstijging. Myxoedemateuze patiënten zijn bijzonder gevoelig voor schildklierhormonen; in deze groep patiënten de startdosering laag houden en zeer langzaam opvoeren.
- Bij controle van de bloedspiegels van T3 en T4 dient men zich te bedenken dat een hoog normale tot licht verhoogde T4 spiegel nodig zal zijn om een normale spiegel van T3 te garanderen. De instelling met Thyrax Duotab bij primaire hypothyreoïdie zal in het algemeen dienen te geschieden met controle van de

serumspiegel van thyreoïd stimulerend hormoon (TSH), die in de normale range dient te komen.

- De uitslag van schildklierfunctieproeven kan worden beïnvloed.
- Patiënten met euthyreotisch niet-autonoom struma kunnen alleen behandeld worden mits is aangetoond dat de TSH-respons ongestoord is.
- Geneesmiddelen voor gewichtsverlies: Orlistat kan de absorptie van levothyroxine verminderen, wat kan leiden tot hypothyreoïdie. Om dit te voorkomen, dienen orlistat en levothyroxine met een tussenpoos van ten minste 4 uur te worden toegediend. Regelmatig controleren op veranderingen in de schildklierfunctie is noodzakelijk.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Colestyramine, aluminium-, magnesium- en ijzerverbindingen, en ciprofloxacin verlagen de absorptie van levothyroxine. Thyrax Duotab niet innemen binnen 4 uur voor of na toediening van een van deze middelen.
- Protonpompremmers kunnen de absorptie van levothyroxine verminderen. Daarom kan een aanpassing van de Thyrax dosering noodzakelijk zijn bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers.
- Soya bevattende producten en een vezelrijk dieet kunnen de absorptie van levothyroxine in de darmen verminderen. Daarom kan aanpassing van de Thyrax dosering noodzakelijk zijn bij het begin of einde van voeding met soya of een hoog vezel gehalte.
- Enzym inductoren, zoals fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en barbituraten verhogen het metabolisme en de uitscheiding van levothyroxine.
- Oestrogenen kunnen de concentratie thyroxine bindend globuline (TBG) verhogen.
- Lithium en jodide remmen de vrijgifte van thyreoïd hormonen door de schildklier.
- Geneesmiddelen die de perifere omzetting van T4 in T3 geheel of gedeeltelijk remmen – zoals propranolol, amiodaron, sommige röntgen-contrastmiddelen en dexamethason – verlagen de T3-spiegel en dus het therapeutisch effect. Omgekeerd, kan bij patiënten met hypothyreoïdie die chronisch propranolol gebruiken, de plasma propranolol spiegel dalen bij toediening van Thyrax Duotab.
- Bij patiënten met diabetes mellitus kan toediening van Thyrax Duotab de behoefte aan insuline of orale antidiabetica vergroten. Omgekeerd kan een verlaging van de dosis Thyrax Duotab leiden tot hypoglykemie indien de dosis van insuline of orale antidiabetica niet wordt aangepast.
- Omdat schildklierpreparaten de werking van anticoagulantia (coumarine-derivaten) kunnen versterken moet de dosering van het gebruikte anticoagulans tijdens een behandeling met Thyrax Duotab worden aangepast op geleide van laboratoriumonderzoek.
- Tijdens de behandeling met Thyrax Duotab kan het effect van gelijktijdig toegediende digitalispreparaten verminderen.

- Tijdens de behandeling met Thyrax Duotab mag fenytoïne niet intraveneus worden gegeven: fenytoïne verdringt levothyroxine uit de eiwitbinding.
- Levothyroxine verhoogt de affiniteit van catecholaminen voor hun receptoren, waardoor het therapeutisch en toxisch effect van tricyclische antidepressiva kan worden verhoogd.
- Meldingen wijzen op een mogelijke interactie tussen geneesmiddelen die ritonavir bevatten en levothyroxine. Bij patiënten die worden behandeld met levothyroxine moet ten minste de eerste maand na start en/of stopzetting van de behandeling met ritonavir het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) worden gecontroleerd.
- Geneesmiddelen voor gewichtsverlies: Orlistat kan de absorptie van levothyroxine verminderen, wat kan leiden tot hypothyroïdie. Om dit te voorkomen, dienen orlistat en levothyroxine met een tussenpoos van ten minste 4 uur te worden toegediend. Regelmatig controleren op veranderingen in de schildklierfunctie is noodzakelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Huidige data afkomstig van zwangere vrouwen wijzen niet op enig risico op afwijkingen of andere nadelige effecten in de nakomelingen. De ontwikkeling van het kind is afhankelijk van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is noodzakelijk om een goede hersenontwikkeling van het kind te waarborgen. Daarom dient tijdens de zwangerschap een behandeling met schildklierhormonen te worden voortgezet, waarbij de doseringsbehoefte zelfs kan toenemen.

Borstvoeding

Levothyroxine wordt in lage concentraties via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn echter geen nadelige effecten gezien bij zuigelingen waarvan de moeder levothyroxine gebruikte tijdens lactatie.

Zelfs bij hooggedoseerde levothyroxine-therapie is de hoeveelheid thyroxine die tijdens de lactatie uitgescheiden wordt in de moedermelk niet voldoende om bij het kind het ontwikkelen van hyperthyroïdie of suppressie van de TSH secretie te veroorzaken. Thyrax Duotab kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Toepassing als adjuvans bij thyrostatica

Tijdens zwangerschap en lactatie moet levothyroxine niet tegelijk met medicatie voor de behandeling van hyperthyroïdie (thyrostatica) worden gegeven. Aangezien thyrostatica, in vergelijking tot levothyroxine, bij werkzame doseringen veel beter de placenta kunnen passeren, kan hypothyroïdie bij de foetus ontstaan. Omdat additionele toediening van levothyroxine de benodigde dosis van de thyrostatica kan verhogen, dienen bij hyperthyroïdie tijdens de zwangerschap uitsluitend thyrostatica te worden gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat Thyrax Duotab een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij de behandeling met Thyrax Duotab hoeft men normaal gesproken geen bijwerkingen te verwachten als de doseringsvoorschriften gevolgd worden en de laboratoriumparameters gecontroleerd worden. Alleen te hoge doses of een te snel opvoeren van de dosering zouden kunnen leiden tot symptomen van hyperthyreoïdie:

Systeem/orgaanklassen	
Endocriene aandoeningen	Hyperthyreoïdie
Psychische stoornissen	Rusteloosheid, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, hoofdpijn, verhoogde intracraniale druk
Hartaandoeningen	Angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, aritmie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Overmatig blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, diarree
Huid- of onderhuidaandoeningen	Hyperhydrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierzwakte, spierspasmen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie
Onderzoeken	Gewichtsverlies

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een verhoogde T3-spiegel is een meer betrouwbare aanwijzing voor een overdosering dan een verhoogde T4- of vrije T4-concentratie.

Bij overdosering vertoont de patiënt symptomen van een sterke toename van het basaal metabolisme.

Afhankelijk van de mate van overdosering wordt aangeraden de behandeling met de tabletten te stoppen en onderzoek uit te voeren.

Symptomen

Een levothyroxine overdosering verloopt in het algemeen mild, maar als symptomen optreden kunnen deze wel ernstig zijn en lang aanhouden.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen: agitatie, verwarring, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, hoofdpijn, transpireren, mydriasis, tachycardie, aritmie, hypertensie, tachypnoea, koorts, toegenomen defaecatie, tremoren en convulsies. Bij ernstige overdoseringen kan een thyreotoxische crisis optreden. Let op, het tijdstip waarop symptomen kunnen optreden is variabel. Na 2-6 uur kan tachycardie ontstaan, maar dit kan ook pas na 2-11 dagen optreden. Koorts is vaak na 6-24 of mogelijk pas na 48 uur waarneembaar. Ernstige cardiovasculaire problemen ontstaan vaak pas 16 uur tot 4 dagen na ingestie. Neurologische effecten worden over het algemeen pas na 2-6 dagen gezien.

Behandeling

Absorptieverminderende therapie door toediening van geactiveerde kool kan overwogen worden in geval van forse overdosering, evenals maagspoeling indien deze uitgevoerd kan worden binnen 1 uur na inname en uitsluitend in geval van een ernstige overdosering. Het toedienen van colestyramine is mogelijk zinvol om de entero-hepatische kringloop van levothyroxine te onderbreken. In geval van ernstige intoxicaties kan overwogen worden om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen toe te dienen om de omzetting van T4 in T3 te remmen. De verdere behandeling is symptomatisch. Indien er ernstige symptomen optreden (tachycardie, hypertensie, tremoren) kan een bètablokker, bv. propranolol (10-40 mg per 4-6 uur) worden gegeven.

Afhankelijk van de ernst van de symptomen na een levothyroxine-intoxicatie kan opname in het ziekenhuis worden overwogen. Patiënten met significante cardiovasculaire of neurologische symptomen dienen geobserveerd te worden op de Intensive Care afdeling. De kans op het optreden van symptomen is beperkt, maar als er symptomen optreden kunnen deze ernstig zijn en lang aanhouden. De symptomen kunnen pas 5-15 dagen na ingestie van levothyroxine manifest worden. Observatie thuis gedurende deze periode is dan ook belangrijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: thyreoïdhormonen

ATC code: H03A A01

Schildklierhormonen regelen groei en ontwikkeling, beïnvloeden de stofwisseling en stimuleren warmteproductie, hebben een positief chronotroop en inotroop effect op het hart en beïnvloeden zodoende de meeste lichaamsprocessen. Een tekort aan schildklierhormoon leidt tot vertraging van die processen. Hierdoor kunnen klachten ontstaan zoals vermoeidheid, kouwelijkheid, slaapzucht, droge huid, constipatie en menstratiestoornissen. Bij kinderen wordt de groei vertraagd.

Thyrax Duotab bevat levothyroxine, een synthetisch geproduceerd zout van het natuurlijke hormoon thyroxine. Thyroxine (T4) is het hoofdbestanddeel van een

normale schildkliersecretie, maar is als zodanig nauwelijks werkzaam. Ongeveer 30 % van het weinig actieve T4 wordt in de weefsels omgezet in het actieve triiodothyronine (T3). Het precieze werkingsmechanisme van de schildklierhormonen is niet bekend. Wel is duidelijk dat voor de fysiologische effecten op cellulair niveau T3 nodig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van levothyroxine (T4) vanuit het maagdarmkanaal na orale administratie is incompleet en variabel, vooral als de tabletten gelijk met voedsel worden ingenomen. Vasten verhoogt de absorptie.

Slechts 0,03 % van de hoeveelheid thyroxine in het plasma is ongebonden. Thyroxine wordt in het plasma gebonden aan plasma-eiwitten (Thyroxine Binding Globulin (TBG), Thyroxine-Binding Pre-Albumin (TBPA) en albumine), waardoor metabolisme en excretie worden vertraagd.

Levothyroxine heeft een halfwaardetijd (eliminatie) van 6 tot 7 dagen. In patiënten met hyperthyreoïdie is de halfwaardetijd 3 tot 4 dagen, terwijl in patiënten met hypothyreoïdie en ouderen de halfwaardetijd 9 tot 10 dagen is. Schildklierhormonen worden voornamelijk in de lever afgebroken en de metabolieten worden uitgescheiden in de gal. Er is een enterohepatische circulatie doordat de hormonen in de darm door hydrolyse worden vrijgemaakt en weer worden geabsorbeerd.

Vanwege de lange halfwaardetijd van levothyroxine (T4) kan een constante bloedspiegel van het biologisch actieve trijoodthyronine (T3) worden gehandhaafd met een éénmaaldaagse toediening. De verandering in thyroxinespiegels verloopt langzaam na aanpassing van de ingenomen dosis. Ongeveer een maand na het begin van de behandeling worden constante thyroxinespiegels in het bloed bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Thyrax Duotab 0,025, 0,100 en 0,150 mg tabletten bevatten:
natriumcitraatdihydraat (E 331)
maïszetmeel
talk
lactosemonohydraat
gelatine
glycerol (E 422)
colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E 551)
magnesiumstearaat.

Daarnaast bevat *Thyrax Duotab 0,025 mg* indigotine (E 132) en *Thyrax Duotab 0,150 mg* erythrosine (E 127) als kleurstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Alu/Alu) met 90 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09334 (Thyrax Duotab 0,025 mg)
RVG 08389 (Thyrax Duotab 0,100 mg)
RVG 13683 (Thyrax Duotab 0,150 mg)

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning

Thyrax Duotab 0,025 mg: 23-06-1982

Thyrax Duotab 0,100 mg: 06-06-1980

Thyrax Duotab 0,150 mg: 10-05-1989

Datum van verlenging van de vergunning

Thyrax Duotab 0,100 mg: 06-06-2015

Thyrax Duotab 0,150 mg: 10-05-2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 26 april 2019.