

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thevier 25 microgram tabletten
Thevier 50 microgram tabletten
Thevier 75 microgram tabletten
Thevier 88 microgram tabletten
Thevier 100 microgram tabletten
Thevier 112 microgram tabletten
Thevier 125 microgram tabletten
Thevier 137 microgram tabletten
Thevier 150 microgram tabletten
Thevier 175 microgram tabletten
Thevier 200 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Thevier 25 microgram bevat 27,8 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 25 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 50 microgram bevat 55,6 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 50 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 75 microgram bevat 83,4 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 75 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 88 microgram bevat 97,9 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 88 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 100 microgram bevat 111,3 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 100 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 112 microgram bevat 124,6 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 112 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 125 microgram bevat 139,1 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 125 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 137 microgram bevat 152,4 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 137 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 150 microgram bevat 166,9 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 150 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 175 microgram bevat 194,7 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 175 microgram levothyroxine natrium.

Elke tablet Thevier 200 microgram bevat 222,5 microgram levothyroxine natrium pentahydraat overeenkomend met 200 microgram levothyroxine natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Thevier 25 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '25' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Thevier 50 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '50' op de ene kant en 'L01' op de andere kant.

Thevier 75 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '75' op de ene kant en 'L02' op de andere kant.

Thevier 88 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '88' op de ene kant en 'L07' op de andere kant.

Thevier 100 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '100' op de ene kant en 'L10' op de andere kant.

Thevier 112 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '112' op de ene kant en 'L11' op de andere kant.

Thevier 125 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '125' op de ene kant en 'L12' op de andere kant.

Thevier 137 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '137' op de ene kant en 'L15' op de andere kant.

Thevier 150 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '150' op de ene kant en 'L17' op de andere kant.

Thevier 175 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '175' op de ene kant en 'L20' op de andere kant.

Thevier 200 microgram tabletten zijn ronde, 6,5 mm in diameter, wit gekleurde, platte, afgeronde tabletten met de opdruk '200' op de ene kant en 'L21' op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levothyroxine natrium 25 - 200 microgram

- Hypothyreoïdie,
- Profylaxe tegen het terugkeren van struma na resectie van een euthyreoot struma,
- goedaardige, euthyreoot struma,
- Suppressie en vervangende therapie bij kanker van de schildklier, met name na thyreoïdectomie.

Levothyroxine natrium 25 - 100 microgram

- Co-therapie bij de thyreostatische behandeling van hyperthyreoïdie, zodra een euthyroïde toestand is bereikt.

Levothyroxine natrium 100/150/200 microgram

- Schildkliersuppressietest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Schildklierhormoontherapie/vervangende therapie

Dosering

Het doseringsadvies geldt alleen als richtlijn. De individuele dagelijkse dosering moet aan de hand van laboratorium diagnostische tests en klinische onderzoeken worden vastgesteld. Bij een resterende schildklierfunctie kan een lagere vervangende dosis voldoende zijn.

Bij oudere patiënten, patiënten met coronaire hartziekte en patiënten met ernstige of chronische hypothyreoïdie, moet de behandeling met schildklierhormoon met de nodige voorzichtigheid worden gestart, d.w.z. door eerst een lage dosis te kiezen en dit langzaam en met langere tussenpozen te verhogen, met frequente controle van het schildklierhormoon. Ervaring heeft aangetoond dat een lagere dosis ook voldoende is bij patiënten met een laag lichaamsgewicht en bij patiënten met grote kropgezwollen. Aangezien de Levothyroxine natrium 25 microgram tabletten in twee gelijke delen kan worden gebroken kan een startdosis van 12,5 microgram worden gebruikt.

Aangezien de T₄ of fT₄spiegel bij sommige patiënten verhoogd kan zijn, is een bepaling van de serum TSH-concentratie beter geschikt voor het controleren van de behandeling.

Pediatrische patiënten

De onderhoudsdosis is over het algemeen 100 tot 150 microgram per m² lichaamsoppervlak per dag. Bij pasgeborenen en zuigelingen met aangeboren hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, wordt een aanvankelijk dosering van 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht per dag gedurende de eerste 3 maanden aanbevolen. Daarna moet de dosering op individuele basis worden aangepast aan de hand van klinische bevindingen en metingen van de schildklierhormoon- en TSH-waarden.

Bij kinderen met verworven hypothyreoïdie wordt een eerste dosis van 12,5-50 microgram per dag aanbevolen. De dosering dient elke 2 tot 4 weken geleidelijk te worden verhoogd aan de hand van de klinische bevindingen en metingen van de schildklierhormoon- en TSH-waarden tot de volledige vervangingsdosering is bereikt.

Zuigelingen moeten de totale dagelijkse dosering ten minste een half uur voor de eerste voeding van de dag krijgen.

Wijze van toediening

De totale dagelijkse dosering wordt 's ochtend ten minste een half uur voor het ontbijt op een nuchtere maag ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel en zonder kauwen met wat vloeistof worden doorgeslikt.

Zuigelingen krijgen de totale dagelijkse dosering ten minste een half uur voor de eerste voeding van de dag. Hiervoor kan het tablet in wat water worden opgelost (10-15 ml) en de resulterende fijne dispersie (NB: moet voor elke dosis vers worden bereid) wordt met wat extra vloeistof toegediend (5-10 ml).

Indicatie		Dosis (microgram levothyroxine natrium/dag)
Hypothyreoïdie:		
Volwassenen	eerste dosis	25-50
	gevolgd door	100-200
(met tussenpozen van 2 tot 4 weken met stappen van 25-50 microgram verhoogd)		
Profylaxe tegen het terugkeren van struma:		75-200
Goedaardige, euthyreoot struma:		75-200
Co-therapie bij de thyreostatische behandeling van hyperthyreoïdie:		50-100
Na thyreoïdectomie als gevolg van kanker van de schildklier:		150-300
Scintigrafie bij schildkliersuppressie:	Levothyroxine natrium 100 microgram tabletten	200 microgram (gelijkwaardig aan 2 tabletten)/dag (gedurende 14 dagen tot het scintigram is uitgevoerd)
	Levothyroxine 150 microgram tabletten	150 microgram (gelijkwaardig aan 1 tablet)/dag (gedurende 14 dagen tot het scintigram is uitgevoerd)
	Levothyroxine natrium 200 microgram tabletten	200 microgram (gelijkwaardig aan 1 tablet)/dag (gedurende 14 dagen tot het scintigram is uitgevoerd)

Duur van de behandeling

De behandeling is meestal levenslang als het wordt gebruikt voor hypothyreoïdie en thyreoïdectomie als gevolg van kanker van de schildklier, een aantal maanden of jaren en zelfs levenslang als het wordt gebruikt voor een euthyreoot struma en profylaxe tegen een herhaling van een kropgezwel, of is

afhankelijk van de duur van het thyreostatische geneesmiddel als het gebruikt wordt als co-therapie bij de behandeling van hypothyreoïdie.

Voor de behandeling van euthyreoot struma is een behandelingsperiode van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Als de behandeling met Levothyroxine natrium heeft gefaald om binnen dit tijdsbestek het gewenste succes te behalen, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

Schildkliersuppressietest

Voor het uitvoeren van een schildkliersuppressietest wordt gedurende 14 dagen dagelijks 150 - 200 microgram levothyroxine natrium ingenomen.

Oudere patiënten

In individuele gevallen, bijv. in aanwezigheid van hartproblemen, heeft bij oudere patiënten het langzaam verhogen van de dosering levothyroxine natrium de voorkeur, samen met een regelmatige controle van de TSH-spiegel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Onbehandeld hyperthyreoïdie,
- Onbehandelde subklinische (onderdrukte serum TSH-spiegel met normaal T₃- en T₄-niveau van welke etiologie dan ook) of openlijke thyreotoxicose,
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie,
- Onbehandelde hypofyse-insufficiëntie,
- Acut myocardinfarct,
- Acute myocarditis,
- Acute pancarditis.

Het gelijktijdig innemen van levothyroxine en een thyreostatisch middel is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Voor gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding, raadpleegt u rubriek 4.6.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Schildklierhormonen dienen niet voor gewichtsverlies te worden gegeven. Bij euthyroïde patiënten leiden normale doseringen niet tot gewichtsverlies. Hogere doseringen kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende ongewenste effecten hebben, zoals symptomen van hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.9).

In combinatie met bepaalde middelen voor gewichtsvermindering, zoals orlistat, kan er verminderde controle van hypothyreoïdie zijn. Dit kan te wijten zijn aan een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine. Om dit te voorkomen dienen levothyroxine en geneesmiddelen voor gewichtsverlies zoals orlistat met een tussenpoos van ten minste 4 uur te worden toegediend. Regelmatig controleren op veranderingen in de schildklierfunctie is noodzakelijk.

Bij het overschakelen van een ander levothyroxine-product naar dit product moeten de TSH- en T4-waarden na vier tot zes weken worden gemeten. Het wordt aanbevolen om de dosering aan de hand van de klinische respons van de patiënt en de laboratoriumwaarden aan te passen.

Voorzichtigheid is vereist in de volgende omstandigheden om de schildklier in evenwicht te houden, met name:

- Vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden (zie rubriek 4.6);
- Hypothyreoïdie, aangeboren of verworven in de kinderjaren;
- Suppressiebehandeling bij patiënten met eerdere kanker van de schildklier, voornamelijk bij zwakke of bejaarde patiënten;
- Patiënten met centrale hypothyreoïdie;
- Patiënten met hartklachten of diabetes mellitus of insipidus.

Voordat met schildklierhormoontherapie wordt begonnen, moeten de volgende ziekten of condities worden uitgesloten of behandeld:

- Coronaire hartziekte;
- Angina pectoris;
- Hoge bloeddruk;
- Hypofyse- en/of bijnierschorsinsufficiëntie;
- Autonome schildklier.

Voordat een schildkliersuppressietest wordt uitgevoerd, moeten deze ziekten of aandoeningen ook worden uitgesloten of behandeld, met uitzondering van autonome schildklier, wat de reden kan zijn dat de suppressietest wordt uitgevoerd.

Zelfs een betrekkelijk lichte, door een geneesmiddel veroorzaakte hyperthyreoïdie moet absoluut worden vermeden in gevallen van coronaire hartziekte, hartfalen, tachyritmie, chronische hypothyreoïdie of bij patiënten met een myocardinfarct. De eerste dosis en dosisverhogingen moeten zorgvuldig worden gekozen. Een te hoge begintdosis of een te snelle dosisverhoging kan leiden tot angina pectoris, hartritme stoornissen, myocardinfarct, hartfalen of plotse stijging van de bloeddruk, of kan de symptomen ervan verergeren. Bij schildklierhormoontherapie moeten deze patiënten vaker worden gecontroleerd voor schildklierhormoonparameters (zie rubriek 4.2).

Bij secundaire hypothyreoïdie of panhypopituitarisme moet worden vastgesteld of er ook bijnierschorsinsufficiëntie aanwezig is. Behandeling met levothyroxine van patiënten met bijnierinsufficiëntie kan reacties veroorzaken, zoals duizeligheid, zwakte, malaise, gewichtsverlies, lage bloeddruk en bijniercrisis. Het is aanbevolen om een therapie met corticosteroïden te starten, voordat in deze gevallen levothyroxinenatrium wordt gegeven.

Als er een autonome schildklier wordt vermoed, wordt aanbevolen dat er een TRH-test of een suppressiescintigram wordt uitgevoerd.

Bij vrouwen is een langdurige behandeling met levothyroxine natrium geassocieerd met een toename in botresorptie, waardoor de botmineraaldichtheid kleiner wordt. Bij het toedienen van een behandeling met levothyroxine bij postmenopauzale vrouwen die een verhoogd risico hebben op osteoporose, moet de schildklierfunctie vaker worden gecontroleerd om suprafysiologische bloedconcentraties van

levothyroxine te voorkomen en de dosering van levothyroxine dient te worden getitreerd tot het laagst mogelijke niveau.

Een schildkliervervangende behandeling kan leiden tot een toename in de vereiste dosis insuline of andere diabetesmedicatie (zie rubriek 4.5). Zorgvuldigheid is vereist bij patiënten met diabetes mellitus en diabetes insipidus.

Ouders van kinderen die een middel voor de schildklier krijgen, moeten worden geadviseerd dat er gedurende de eerste paar maanden van de behandeling gedeeltelijk verlies van haar kan optreden, maar dat dit effect meestal van voorbijgaande aard is en dat het vervolgens meestal weer aangroeit.

Hemodynamische parameters moeten worden gemonitord wanneer met een behandeling met levothyroxine wordt gestart bij te vroeg geboren neonaten met een zeer laag geboortegewicht, omdat circulatoire collaps als gevolg van een nog onvoldoende ontwikkelde bijnierfunctie kan optreden.

Zorgvuldigheid is vereist als levothyroxine aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van epilepsie wordt toegediend. Toevallen zijn zelden gemeld in verband met het beginnen van levothyroxine natrium, en deze kunnen verband houden met het effect van schildklierhormonen op de drempel voor toevallen.

Voor patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken, zie rubriek 4.5.

Patiënten met myxoedeem zijn gevoeliger voor schildklierhormonen. Bij deze patiënten moet de begintdosis laag zijn en moet men deze dosis langzaam verhogen.

De opname van levothyroxine is minder goed bij patiënten met malabsorptiesyndroom. Het is aanbevolen om de malabsorptie te behandelen om een doeltreffende behandeling met levothyroxine met een regelmatige dosis levothyroxine te verzekeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die de opname van levothyroxine verminderen

Ionenwisselaarharsen:

Cholestyramine, calcium, aluminium, magnesium, ijzersupplementen, polystyreensulfonaten, sucralfaat, lanthanum, galzuursequestranten (bv. colestipol), anion-/kationwisselaarharsen (bv. kayexalaat, sevelamer) en protonpompremmers verminderen de opname van levothyroxine. De dosis van levothyroxine en de hiervoor genoemde geneesmiddelen moeten zo veel mogelijk worden gescheiden om interactie in de maag of de dunne darm te vermijden.

Sojaproducten en vezelrijke voeding

Sojaproducten en vezelrijke voeding kunnen de absorptie van levothyroxine in het maag-darmkanaal verminderen. Er zijn bij kinderen meldingen geweest van een stijging in de serum-TSH-spiegel als zij een dieet met soja kregen en een behandeling met levothyroxine voor aangeboren hypothyreoïdie. Er kunnen ongebruikelijk hoge doses levothyroxine nodig zijn om normale serumconcentraties van T4 en TSH te bereiken. Tijdens en na beëindiging van een dieet dat soja bevat, is nauwlettende controle nodig van de serumconcentraties van T4 en TSH; een aanpassing van de dosis levothyroxine kan noodzakelijk zijn.

Producten voor gewichtsverlies (inclusief orlistat):

In combinatie met bepaalde producten voor gewichtsverlies, zoals orlistat, is verminderde controle van hypothyreoïdie mogelijk. Dit kan te wijten zijn aan verminderde opname van jodiumzouten en/of levothyroxine. Om dit te voorkomen dienen levothyroxine en geneesmiddelen voor gewichtsverlies zoals orlistat met een tussenpoos van ten minste 4 uur te worden toegediend. Regelmatig controleren op veranderingen in de schildklierfunctie is noodzakelijk.

Interactie met invloed op levothyroxine

Propylthiouracil, glucocorticoïden, propranolol, lithium, jodium, orale contrastmiddelen en bètareceptorblokkers:

Deze verbindingen remmen de omzetting van T₄ naar T₃ en verminderen dus ook het therapeutisch effect.

Amiodaron en jodiumhoudende contrastmiddelen

Door hun hoog jodiumgehalte kunnen de middelen zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie veroorzaken. Men moet met name voorzichtig zijn bij patiënten met nodulaire kropgezwellen met mogelijk niet-ontdekte autonomie. Als gevolg van dit effect van amiodaron op de schildklierfunctie kan een aanpassing van de dosis levothyroxinenatrium nodig zijn.

Salicylaten, furosemide, clofibraat:

Levothyroxine kan van de plasma-eiwitbinding worden verdrongen door salicylaten, hoge doses (250 mg) furosemide, clofibraat en andere stoffen. Dit leidt tot een verhoging van de plasmaspiegel van vrij levothyroxine (fT₄).

Anti-epileptica:

Anti-epileptica, zoals carbamazepine en fenytoïne, versterken het metabolisme van schildklierhormonen en kunnen ze verdringen van plasma-eiwitten. Het opstarten of stopzetten van een therapie met anti-epileptica kan de vereiste dosis levothyroxinenatrium veranderen.

Anticonceptiva op basis van oestrogeen, medicijnen gebruikt tijdens postmenopauzale hormoonvervangings:

De behoefte aan levothyroxine kan bij gebruik van anticonceptiva op basis van oestrogeen of tijdens postmenopauzale hormoonvervangende therapie toenemen.

Statines:

Meldingen wijzen erop dat sommige HMG-CoA-reductaseremmers (statines), zoals simvastatine en lovastatine, de nood aan schildklierhormonen kunnen verhogen bij patiënten die een levothyroxinetherapie ontvangen. Het is onbekend of dit het geval is voor alle statines. Nauwgezette controle van de schildklierfunctie en juiste dosisaanpassingen van levothyroxine kunnen noodzakelijk zijn als levothyroxine en statines tegelijkertijd worden voorgeschreven.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

Deze stoffen verminderen de doeltreffendheid van levothyroxine en verhogen de TSH-serumspiegel.

Tyrosinekinaseremmers:

Behandeling met tyrosinekinaseremmers (bv. imatinib en sunitinib) werd geassocieerd met een verhoogde doseringsvereisten van levothyroxine bij patiënten met hypothyreoïdie.

Enzyminducerende medicaties:

Barbituraten, rifampicine, carbamazepine en andere geneesmiddelen met leverenzyminducerende eigenschappen kunnen de leverklaring van levothyroxine verhogen.

Proteaseremmers:

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.

Methadon en 5-fluorouracil kunnen serumconcentratie van thyroxine-bindend globuline verhogen en daardoor een verhoging van de doseringsvereisten voor levothyroxine veroorzaken.

Interacties met invloed op andere geneesmiddelen

Antidiabetica:

Levothyroxine kan het bloedglucoseverlagende effect van antidiabetica verminderen. Bloedglucoseconcentraties moeten daarom bij patiënten met diabetes regelmatig worden gecontroleerd, met name in het begin van schildklierhormoontherapie. De bloedglucoseverlagende dosering moet worden aangepast als dat nodig is. Verlaging van de dosis levothyroxine kan hypoglykemie veroorzaken als de dosis insuline of orale antidiabetica dezelfde blijft.

Coumarinederivaten:

Levothyroxine kan het effect van coumarinederivaten versterken door verdringing van plasmaproteïnebinding. Bij concomitante behandeling is daarom regelmatige controle van bloedstolling nodig en de dosis van het antistollingsmiddel moet zo nodig worden aangepast (dosisvermindering).

Digitalispreparaten

Als een behandeling met levothyroxine wordt gestart bij patiënten die digitalis gebruiken, moet de dosis digitalis misschien worden aangepast. De dosis digoxine moet bij hypothyreoïdie patiënten misschien geleidelijk worden verhoogd tijdens het verloop van de behandeling omdat patiënten in het begin vrij gevoelig zijn voor digoxine.

Tricyclische antidepressiva

Levothyroxine verhoogt de gevoeligheid van receptoren voor catecholamines en versnelt dus de reactie op tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, imipramine).

Sympathicomimetische middelen

De effecten van sympathicomimetische middelen (zoals adrenaline) worden versterkt.

Fenytoïne

Het niveau aan fenytoïne kan door levothyroxine worden verhoogd.

Interacties met laboratoriumtests

Bepaalde geneesmiddelen kunnen de serumconcentratie van levothyroxinebindende globuline verminderen. Het kan daarom noodzakelijk zijn dat de dosis levothyroxine wordt verlaagd. Tot deze geneesmiddelen behoren androgenen en anabole steroïden.

Vals lage plasmaconcentraties zijn waargenomen bij gelijktijdige ontstekingsremmende behandelingen, zoals fenybutazon of acetylsalicylzuur, met een levothyroxinetherapie. Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur met levothyroxine leidt tot een eerste, voorbijgaande verhoging van vrij T4 in serum. Voortgezette toediening resulteert in normale concentraties van vrij T4 en TSH en klinisch hebben patiënten dus geen schildklierziekte meer.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Levothyroxine is door een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd ingenomen zonder dat er dusver enige vorm van duidelijke stoornissen in het voortplantingsproces is waargenomen. Hypo- of hyperactiviteit van de schildklier bij de moeder kan echter een ongunstige invloed hebben op foetale uitkomst of welzijn.

De behoefte aan levothyroxine kan tijdens de zwangerschap groter zijn door verhoogde concentraties aan oestrogenen. De schildklierfunctie dient daarom zowel tijdens als na de zwangerschap te worden gecontroleerd, en de dosis van het schildklierhormoon dient eventueel te worden aangepast. Bij patiënten die levothyroxine innemen, moet het TSH daarom elk trimester worden gemeten. Een verhoogd TSH-niveau in serum moet worden behandeld met een hogere dosis levothyroxine. Aangezien TSH-niveaus in serum na de bevalling vergelijkbaar zijn met de waarde vóór de conceptie, kan de dosis levothyroxine worden verlaagd tot de dosis van vóór de zwangerschap.

Met name tijdens de zwangerschap en borstvoeding moet de behandeling met schildklierhormonen consistent worden toegediend.

Zie rubriek 4.3 voor informatie over concomitant gebruik van levothyroxine en thyreostatica tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Zelfs bij een behandeling met een hoge dosis levothyroxine is de hoeveelheid schildklierhormoon dat bij borstvoeding in de moedermelk wordt uitgescheiden onvoldoende om de ontwikkeling van hyperthyreoïdie of onderdrukking van TSH secretie bij de zuigeling te veroorzaken. Dit kan echter voldoende zijn om de neonatale screening op hypothyreoïdie te verstoren.

Suppressietests mogen niet tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding worden uitgevoerd.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat levothyroxine identiek is aan het natuurlijk voorkomend schildklierhormoon, wordt niet verwacht dat Levothyroxine natrium enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

4.8 Bijwerkingen

Alle bijwerkingen worden vermeld per systeem-/orgaanklasse en frequentie; zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties met inbegrip van uitslag, pruritus en oedeem In geval van overgevoeligheid voor levothyroxine of een van de hulpstoffen van de tabletten levothyroxinenatrium, kunnen allergische reacties van de huid (erytheem) en de luchtwegen (dyspneu) optreden.
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.9)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Meer eetlust, osteoporose bij suppressieve doses levothyroxine, in het bijzonder bij postmenopauzale vrouwen, hoofzakelijk tijdens behandeling over een lange periode (zie rubriek 4.9)
Psychische stoornissen		Agitatie, slapeloosheid, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Goedaardige intracranieële hypertensie bij kinderen.
	Niet bekend	Tremor, stuipen, hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend	Angina pectoris, hartritmestoornissen, hartkloppingen, tachycardie, hartfalen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Rood aanlopen, hoge bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Dyspneu
Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend	Buikpijn, misselijkheid, diarree, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Haaruitval bij kinderen, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierkrampen, spierzwakte, vroegtijdige sluiting van de epifyse bij kinderen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Onregelmatige menstruatie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Niet bekend	Craniostenose bij baby's
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Pyrexie, temperatuurintolerantie bij kinderen
Onderzoeken	Niet bekend	Gewichtsafname

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

Symptomen:

Hyperthyreoïdie kan het resultaat zijn van een onevenwichtige behandeling of een overdosis levothyroxine. Een toegenomen T₃-spiegel is een betrouwbaarder teken van een overdosering dan toegenomen T₄ of fT₄-concentraties.

Naast verergerde bijwerkingen kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: agitatie, verwardheid, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, hoofdpijn, zweten, mydriase, tachycardie, aritmie, tachypneu, koorts, toegenomen stoelgang en convulsies. Psychische symptomen geassocieerd met hyperthyreoïdie kunnen eveneens optreden, zoals emotionele labiliteit, vermoeidheid, angstgevoelens en zenuwachtigheid. Het verschijnen van klinische hyperthyreoïdie kan tot vijf dagen worden vertraagd.

Het stopzetten van de behandeling en een vervolgonderzoek worden aanbevolen, afhankelijk van de ernst van de overdosis.

In gevallen van vergiftiging (zelfmoordpogingen) bij mensen, werden doseringen tot 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen. Ernstige complicaties, zoals een bedreiging van vitale functies (ademhaling en circulatie) worden niet verwacht, tenzij er sprake is van coronaire hartziekte. Desondanks zijn er gevallen van thyreotoxische crisis incidenteel gemeld na ernstige of chronische intoxicatie, met epileptische aanvallen, hartritmestoornissen, hartfalen en coma tot gevolg. Individuele gevallen van plotselinge hartdood zijn gemeld bij patiënten die vele jaren levothyroxine hebben misbruikt.

Er zijn uitzonderlijke gevallen van epileptische aanvallen gemeld bij epileptische patiënten bij aanvang van behandeling met levothyroxine, met name wanneer de dosis snel wordt verhoogd.

Overmatig gebruik van levothyroxine kan verminderde minerale botdichtheid veroorzaken, in het bijzonder bij postmenopauzale vrouwen.

Behandeling:

De behandeling is voornamelijk symptomatisch en ondersteunend.

Het doel van de therapie is het herstel van de klinische en biochemische euthyroïde staat door het weglaten of verminderen van de dosis levothyroxine en andere maatregelen die afhankelijk van de klinische toestand noodzakelijk zijn.

In geval van een acute overdosering, kan absorptie in het maagdarmkanaal worden verminderd door geactiveerde kool toe te dienen. Voor ernstige bèta-sympathomimetische effecten zoals tachycardie, angsttoestand, agitatie en hyperkinesie, kunnen de symptomen worden verlicht met bèta-receptorblokkers (propranolol), diazepam en/ of chloorpromazine. Thyreostatica zijn niet geïndiceerd omdat de schildklier al volledig in rust is.

Bij een extreem hoge dosis (zelfmoordpoging), kan plasmaferese nuttig zijn.

Bij een overdosering met levothyroxine is een langdurige controleperiode nodig. Het optreden van symptomen kan tot 6 dagen vertraagd zijn, als gevolg van de geleidelijke omzetting van levothyroxine tot liothyronine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Thyreostatica; schildklierhormonen. *ATC: H03AA01*

Werkingsmechanisme

De werking van synthetisch levothyroxine in Levothyroxine natrium is identiek aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon, dat voornamelijk door de schildklier wordt geproduceerd. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

Farmacodynamische effecten

Na gedeeltelijke omzetting van liothyronine (T₃) met name in de lever en nieren en na passage door lichaamscellen, worden de kenmerkende effecten van het schildklierhormoon op de ontwikkeling, groei en stofwisseling waargenomen, gemedieerd door activering van T₃-receptoren.

Vervanging van het schildklierhormoon leidt tot een normalisering van de metabole processen. Zo wordt bijvoorbeeld een stijging van cholesterol als gevolg van hypothyreoïdie aanzienlijk verminderd door het toedienen van levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Grotendeels afhankelijk van het soort galenische formulering, wordt tot $\leq 80\%$ van oraal toegediend levothyroxine in de nuchtere staat geabsorbeerd, hoofdzakelijk in de bovenste dunne darm. De absorptie is aanzienlijk verminderd als het product met voedsel wordt toegediend. Piek-plasmaconcentraties worden ongeveer 2 tot 3 uur na ingestie bereikt.

Aan het begin van de orale behandeling begint de werking na 3 tot 5 dagen.

Distributie

Het distributievolume is berekend als ongeveer 10 tot 12 liter. Levothyroxine is voor ongeveer 99,97% gebonden aan specifieke transporteiwitten. Aangezien deze eiwit-hormoonbinding niet covalent is, is er een constante en zeer snelle uitwisseling tussen vrij en gebonden hormoon.

Biotransformatie

Metabole klaring van levothyroxine is ongeveer 1,2 l plasma/dag. Het wordt hoofdzakelijk in de lever, nieren, hersenen en spieren afgebroken.

Eliminatie

De halfwaardetijd van levothyroxine is ongeveer 7 dagen, hoewel het korter is bij hyperthyreoïdie (3 tot 4 dagen) en langer bij hypothyreoïdie (ongeveer 9 tot 10 dagen). Bij mensen wordt ongeveer 20 tot 40% van levothyroxine geëlimineerd in de feces en ongeveer 30 tot 55% van een dosis levothyroxine wordt uitgescheiden in de urine.

Levothyroxine passeert de placenta slechts in kleine hoeveelheden. Bij een behandeling met een normale dosis worden slechts kleine hoeveelheden levothyroxine in de moedermelk uitgescheiden.

Als gevolg van de sterke binding aan eiwit, is levothyroxine niet onderhevig aan hemodialyse of hemoperfusie.

Speciale populaties van patiënten

Verminderde nierfunctie

Een nierziekte lijkt geen significant effect te hebben op de dispositie van levothyroxine.

Verminderde leverfunctie

Wegens de verminderde leverfunctie kan de omzetting in T3 verminderen en kan de dispositie van levothyroxine veranderen, afhankelijk van de ernst van de afgenomen leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die zijn waargenomen in toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde dosering werden alleen bij hoge doseringen gezien.

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van levothyroxine is erg laag.

Chronische toxiciteit

Chronische toxiciteitsstudies werden bij verschillende diersoorten uitgevoerd (ratten, honden). Bij hoge doseringen werden tekenen van hepatopathie, verhoogde frequentie van spontane nefrose en veranderingen in orgaangewicht gezien bij ratten. Er werden geen significante bijwerkingen bij honden waargenomen.

Mutageniciteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de mutagene effecten van levothyroxine. Tot op heden zijn er geen vermoedens of bewijs van schade aan nakomelingen als gevolg van veranderingen in het genoom die door schildklierhormonen zijn veroorzaakt.

Levothyroxine was niet mutageen in de micronucleustest met muizen.

Carcinogeniteit

Er zijn geen langdurige dierstudies uitgevoerd om de tumorigeniciteit van levothyroxine te bestuderen.

Reproductietoxiciteit

Schildklierhormonen passeren de placenta in zeer kleine hoeveelheden.

Na het toedienen van levothyroxine tijdens de vroege zwangerschap werden bijwerkingen, waaronder foetale en neonatale sterfte, slecht bij zeer hoge doseringen waargenomen. Er werden enige effecten op de vorming van ledematen bij muizen gemeld en effecten op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel bij chinchilla's, maar teratologische studies bij cavia's en konijnen toonden geen toename van aangeboren afwijkingen.

Dierstudies met betrekking tot de effecten op de vruchtbaarheid zijn niet bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot vermindering van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er bestaat geen vermoeden of bewijs dat dit kan optreden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose PH101 (E460)

Gepregelatineerd maïszetmeel

Talk (E553b)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Voor tabletten levothyroxine natrium van 25 en 50 microgram:

Na opening van de HDPE-fles moeten de tabletten binnen 2 maanden worden gebruikt.

Voor tabletten levothyroxine natrium van 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 microgram:

Na opening van de HDPE-fles moeten de tabletten binnen 112 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor Thevier tabletten:

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen, afgesloten met witte polypropyleen (PP) schroefdoppen met inductieverhitte folieverzegeling, en met een 1,0 g wit polypropyleen busje met een zuurstofabsorptiemiddel. Het busje (zuurstofabsorptiemiddel) moet tijdens het gebruik in de fles blijven.

Verpakkingsgrootte:

Voor tabletten levothyroxine natrium van 25 en 50 microgram:

28, 50, 60 tabletten.

Voor tabletten levothyroxine natrium van 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 microgram:

28, 50, 60, 84, 90, 100, 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Thevier 25 microgram tabletten: RVG 112408
Thevier 50 microgram tabletten: RVG 112409
Thevier 75 microgram tabletten: RVG 112410
Thevier 88 microgram tabletten: RVG 112411
Thevier 100 microgram tabletten: RVG 112412
Thevier 112 microgram tabletten: RVG 112413
Thevier 125 microgram tabletten: RVG 112414
Thevier 137 microgram tabletten: RVG 112415

Thevier 150 microgram tabletten: RVG 112416

Thevier 175 microgram tabletten: RVG 112417

Thevier 200 microgram tabletten: RVG 112418

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 24 november 2015

Datum van laatste verlenging: 10 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3-6.5: 30 november 2020