

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thyrofix 13 microgram tabletten
Thyrofix 25 microgram tabletten
Thyrofix 50 microgram tabletten
Thyrofix 62 microgram tabletten
Thyrofix 75 microgram tabletten
Thyrofix 88 microgram tabletten
Thyrofix 100 microgram tabletten
Thyrofix 112 microgram tabletten
Thyrofix 125 microgram tabletten
Thyrofix 137 microgram tabletten
Thyrofix 150 microgram tabletten
Thyrofix 175 microgram tabletten
Thyrofix 200 microgram tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Thyrofix 13 microgram tablet bevat 13 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 25 microgram tablet bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 50 microgram tablet bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 62 microgram tablet bevat 62 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 75 microgram tablet bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 88 microgram tablet bevat 88 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 100 microgram tablet bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 112 microgram tablet bevat 112 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 125 microgram tablet bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 137 microgram tablet bevat 137 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 150 microgram tablet bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 175 microgram tablet bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.
Elke Thyrofix 200 microgram tablet bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Thyrofix 13 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “13” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 25 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “25” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 50 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “50” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 62 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “62” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 75 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “75” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 88 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “88” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 100 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “100” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 112 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “112” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 125 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “125” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 137 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “137” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 150 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “150” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 175 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “175” afgedrukt op één zijde.

Thyrofix 200 microgram tabletten, zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met de inscriptie “200” afgedrukt op één zijde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thyrofix 13 – 200 micrograms:

- Behandeling van goedaardige euthyroïde struma, in het bijzonder bij volwassenen wanneer jodium niet geïndiceerd is
- Profylaxe van terugval na een chirurgische ingreep voor euthyroïde struma, afhankelijk van de postoperatieve hormonale status
- Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie
- Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker

Thyrofix 13 – 100 micrograms:

- Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie

Thyrofix 75/100/150/200 micrograms:

- Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om elke patiënt in overeenstemming met zijn/haar individuele behoeften te behandelen, zijn de tabletten beschikbaar met een levothyroxinenatriumgehalte variërend van 13 tot 200 microgram. Patiënten moeten daarom meestal maar één tablet per dag innemen.

De aangegeven aanbevelingen voor dosering zijn slechts een richtlijn.

De individuele dagelijkse dosering dient vastgesteld te worden op basis van laboratoriumtesten en klinisch onderzoek. Omdat een aantal patiënten verhoogde concentraties T₄ en fT₄ vertonen, biedt basale serumconcentratie van het thyreoïdstimulerend hormoon een meer betrouwbare basis voor de vervolgbehandeling.

De schildklierhormoontherapie dient met een lage dosis gestart te worden en langzamerhand elke 2 tot 4 weken verhoogd te worden totdat de volledige vervangingsdosis bereikt is.

Pediatrische patiënten

Voor neonaten en zuigelingen met aangeboren hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, bedraagt de initiële aanbevolen dosering 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht per dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosering individueel worden aangepast volgens de klinische bevindingen, schildklierhormoon en TSH-waarden.

Bij oudere patiënten, patiënten met een coronaire hartziekte en patiënten met ernstige of langdurige hypothyreoïdie is speciale aandacht vereist bij het initiëren van therapie met schildklierhormonen; dit houdt in dat een lage initiële dosering (bijvoorbeeld 13 microgram/dag) gegeven moet worden, die daarna langzaam en met lange tussenpozen verhoogd dient te worden (bijv. een geleidelijke verhoging van 13 microgram/dag om de twee weken) met frequente controle op schildklierhormonen. Een dosering lager dan de optimale dosering die volledige vervanging biedt, en die daardoor niet leidt tot een volledige correctie van de TSH-waarde, moet daarom overwogen worden.

Ervaring heeft aangetoond dat een lagere dosering voldoende is bij patiënten met een laag gewicht en patiënten met een grote nodulaire struma.

Indicatie	Aanbevolen dosering (microgram levothyroxinenatrium/dag)				
Behandeling van goedaardige euthyroïde struma	75 - 200				
Profylaxe van terugval na ingreep voor euthyroïde struma	75 - 200				
Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie bij volwassenen					
- startdosering	25 - 50				
- onderhoudsdosering	100 - 200				
Vervangingstherapie bij kinderen met verkregen hypothyreoïdie					
- startdosering	13 -50				
- onderhoudsdosering	100 - 150 microgram/m ² lichaamsoppervlak				
Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie	50 - 100				
Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker	150 - 300				
Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten		Week 4 voor de test	Week 3 voor de test	Week 2 voor de test	Week 1 voor de test
	Thyrofix 200 microgram	-----	-----	1 tablet/dag	1 tablet/dag
	Thyrofix 100 microgram	-----	-----	2 tabletten/dag	2 tabletten/dag
	Thyrofix 150 microgram	-----	-----	1 tablet/dag	1 tablet/dag
	Thyrofix 75 microgram	1 tablet/dag	1 tablet/dag	2 tabletten/dag	2 tabletten/dag

Wijze van toediening

De dagelijkse dosering kan in één keer toegediend worden.

Inslikken: als enkele dosis in de ochtend op een nuchtere maag, een half uur voor het ontbijt, bij voorkeur met een beetje vloeistof (bijv. een half glas water).

Zuigelingen kunnen de gehele dosering ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag toegediend krijgen. De tabletten moeten opgelost worden in een beetje water en de verkregen suspensie, die elke keer vers moet worden bereid, dient toegediend te worden met meer vocht.

De duur van de behandeling is gewoonlijk levenslang in geval van substitutie bij hypothyreoïdie en na strumectomie of thyreoïdectomie en bij recidief profylaxe na kropsectie. Gelijktijdige behandeling van hyperthyreoïdie nadat een euthyreoïde toestand bereikt is, is geïndiceerd tijdens de periode dat een thyreostaticum gegeven wordt.

Voor benigne euthyreoïde krop is een behandelingsduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Om een terugkerende krop te voorkomen, wordt profylaxe met een lage dosis jodium (100 - 200 µg/dag) aangeraden na afname van de kroggrootte. Als de medische behandeling gedurende deze periode onvoldoende blijkt, moet chirurgie of behandeling met radioactief jodium overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie, onbehandelde insufficiëntie van de hypofyse of onbehandelde thyreotoxicose.
- Behandeling met Thyrofix mag niet geïnitieerd worden bij een acuut myocardinfarct, acute myocarditis en acute pancarditis.
- Combinatietherapie van levothyroxine en een antithyreoïde middel voor hyperthyreoïdie is niet geïndiceerd tijdens een zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat een therapie met schildklierhormonen gestart kan worden, of voordat een schildkliersuppressietest uitgevoerd wordt, moeten de volgende aandoeningen of medische condities uitgesloten of behandeld worden: hartfalen, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, insufficiëntie van de hypofyse. Autonomie van de schildklier moet eveneens worden uitgesloten of behandeld voordat een therapie met schildklierhormonen wordt gestart. In geval van adrenocorticale disfunctie moet dit worden behandeld voordat de behandeling met levothyroxine wordt gestart door een adequate vervangingsbehandeling om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen (zie rubriek 4.3).

Wanneer een levothyroxinebehandeling wordt gestart bij patiënten met een risico op psychotische stoornissen, wordt aanbevolen om te beginnen met een lage levothyroxinedosis en de dosering aan het begin van de therapie langzaam te verhogen. Controle van de patiënt is aangeraden. Als er tekens van psychotische stoornissen zijn, moet een aanpassing van de dosis levothyroxine worden overwogen.

Zelfs lichte door medicijnen geïnduceerde hyperthyreoïdie dient vermeden te worden bij patiënten met hartfalen, cardiale insufficiëntie of tachycardie. Daarom moeten de parameters voor het schildklierhormoon in dergelijke gevallen regelmatig gecontroleerd worden.

In het geval van secundaire hypothyreoïdie moet de oorzaak vastgesteld worden voordat vervangingstherapie aangevat wordt; indien nodig moet begonnen worden met een vervangingstherapie met gecompenseerde adenale insufficiëntie.

Waar thyreoïdale autonomie vermoed wordt, moet een TRH-test uitgevoerd worden of moet voor de behandeling een onderdrukking scintigram verkregen worden.

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.

Bij postmenopauzale vrouwen met hypothyreoïdie en een verhoogd risico op osteoporose moeten suprafysiologische levothyroxine serumniveaus vermeden worden; daarom moet de schildklierfunctie nauwgezet gecontroleerd worden.

Levothyroxine mag niet worden toegediend in een hyperthyreotische staat behalve als bijkomende aanvulling tijdens de antithyreoïde medicinale behandeling van hyperthyreoïdie.

Schildklierhormonen mogen niet gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyreoïde patiënten veroorzaakt een behandeling met levothyroxine geen gewichtsverlies. Hoge doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Levothyroxine in hoge doses mag niet gecombineerd worden met bepaalde stoffen voor gewichtsverlies, zoals sympathicomimetica (zie rubriek 4.9).

Als een overstap naar een ander levothyroxine-bevattend product nodig is, is het noodzakelijk om tijdens de overgangperiode een nauwgezette monitoring, inclusief een klinische en biologische monitoring, uit te voeren vanwege een mogelijk risico op schildklieronbalans. Bij sommige patiënten kan een dosisaanpassing nodig zijn.

Als orlistat en levothyroxine tegelijk worden toegediend, kan zich hypothyreoïdie en/of een verminderde controle van hypothyreoïdie voordoen (zie rubriek 4.5). Aan patiënten die levothyroxine nemen moet aangeraden worden om een arts te raadplegen voordat zij beginnen of stoppen met of veranderen van behandeling met orlistat, aangezien orlistat en levothyroxine mogelijk op verschillende tijdstippen moeten worden ingenomen en de dosis levothyroxine mogelijk moet worden aangepast. Verder is het aan te bevelen om de patiënt te controleren door de hormoonniveaus in het serum te controleren.

Voor diabetische patiënten en patiënten die behandeld worden met anticoagulantia zie rubriek 4.5.

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklierimmunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten. Het risico op interferentie neemt toe bij hogere doses biotine.

Bij het interpreteren van de resultaten van laboratoriumonderzoek moet rekening worden gehouden met mogelijke biotine-interferentie, met name wanneer een gebrek aan samenhang met de klinische presentatie wordt waargenomen.

Als patiënten geneesmiddelen gebruiken die biotine bevatten, moet het laboratoriumpersoneel hierover worden geïnformeerd wanneer er een schildklierfunctietest wordt aangevraagd. Indien beschikbaar moeten alternatieve tests worden gebruikt die niet gevoelig zijn voor biotine-interferentie (zie rubriek 4.5).

Thyroxifex bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-diabetische middelen:

Levothyroxine kan het effect van antidiabetische middelen reduceren. Om deze reden moet het bloedglucose-niveau bij het begin van de behandeling met thyreoïdhormoon vaak gecontroleerd worden en moet de dosering van de anti-diabetische middelen, indien nodig, aangepast worden.

Cumarine-derivaten:

Het effect van anticoagulatetherapie kan worden geïntensiveerd doordat levothyroxine anticoagulantia van plasma-eiwitten verdringt, wat het risico op bloedingen kan verhogen, bijv. CNS of gastro-intestinale bloedingen, vooral bij oudere patiënten. Het is daarom noodzakelijk dat de coagulatieparameters regelmatig gecontroleerd worden, zowel aan het begin van als tijdens de gelijktijdige therapie. Indien nodig moet de dosering van de anti-coagulantia aangepast worden.

Protease-inhibitoren:

Protease-inhibitoren (bijv. ritonavir, indinavir, lopinavir) kunnen het effect van levothyroxine beïnvloeden. Nauwgezette controle van hybride hormoonparameters is aangeraden. Indien nodig moet de dosering levothyroxine aangepast worden.

Fenytöine:

Fenytöine kan het effect van levothyroxine beïnvloeden door levothyroxine te verdringen van de plasma-eiwitten wat resulteert in een verhoogde fT4 en fT3 fractie. Anderzijds versnelt fenytöine de levermetabolisering van levothyroxine. Nauwgezette controle van de schildklierhormoonparameters is aangeraden.

Colestyramine, colestipol:

Het innemen van ionenwisselaars zoals colestyramine en colestipol belemmert de opname van levothyroxinenatrium. Levothyroxinenatrium dient daarom 4-5 uur voor de toediening van dergelijke producten ingenomen te worden.

Aluminium, ijzer en calciumzouten:

In de relevante literatuur zijn aluminiumhoudende medicijnen (zuurremmers, sucralfaat) gemeld als middelen die het effect van levothyroxine mogelijk verminderen. Medicijnen die levothyroxine bevatten dienen daarom minimaal 2 uur voor de toediening van aluminiumhoudende medicijnen te worden ingenomen.

Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die ijzer en calciumzouten bevatten.

Salicylaten, dicumarol, furosemide, clofibrat:

Salicylaten, dicumarol, furosemide in hoges doses (250 mg), clofibrat en andere stoffen kunnen levothyroxine verdringen van de plasma-eiwitten, wat resulteert in een verhoogde fT4 fractie.

Orlistat:

Als Orlistat en levothyroxine tegelijk worden ingenomen, kan zich hypothyreoïdie en/of een verminderde controle van hypothyreoïdie voordoen. Dit kan ook het gevolg zijn van een verminderde opname van jodiumzouten en/of levothyroxine.

Sevelameer:

Sevelamer kan de absorptie van levothyroxine verminderen. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten aan het begin of het eind van de gelijktijdige behandeling gecontroleerd worden op wijzigingen in de schildklierwerking. Indien nodig moet de dosering levothyroxine aangepast worden.

Tyrosinekinase-inhibitoren:

Tyrosinekinase-inhibitoren (bijv. imatinib, sunitinib) kunnen de werkzaamheid van levothyroxine verminderen. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten aan het begin of het eind van de gelijktijdige behandeling gecontroleerd worden op wijzigingen in de schildklierwerking. Indien nodig moet de dosering levothyroxine aangepast worden.

Propylthiouracil, glucocorticoïden, bètasymphaticolytica, amiodaron en jodiumhoudende contrastmiddelen:

Deze substanties remmen de perifere conversie van T4 naar T3.

Door de hoge hoeveel jodium kan amiodaron zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie activeren. Voorzichtigheid is geboden bij gevallen van nodulaire struma met een mogelijk niet-herkende autonomie.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

Deze substanties verminderen de werkzaamheid van levothyroxine en verhogen het TSH- serumniveau.

Geneesmiddelen met enzyminducerend effect:

Enzyminducerende geneesmiddelen zoals barbituraten, carbamazepine, producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L.) bevatten, kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, met als gevolg verminderde serumconcentraties van schildklierhormoon.

Daarom hebben patiënten die een schildkliersubstitutie therapie ondergaan mogelijk een hogere dosis schildklierhormoon nodig indien deze middelen gelijktijdig worden toegediend.

Oestrogenen:

Vrouwen die oestrogeen-houdende anticonceptiva gebruiken of postmenopauzale vrouwen met hormoonvervangende therapie kunnen een verhoogde behoefte aan levothyroxine hebben.

Sojahoudende middelen:

Sojahoudende middelen kunnen de intestinale absorptie van levothyroxine verlagen. Daarom kan een aanpassing in de dosering van Thyrofix nodig zijn, in het bijzonder aan het begin van of na de beëindiging van voeding met sojasupplementen.

Protonpompremmers (PPI's):

Gelijktijdige toediening met PPI's kan een afname van de absorptie van de schildklierhormonen veroorzaken als gevolg van de stijging van de intragastrische pH die door PPI's wordt veroorzaakt.

Regelmatige controle van de schildklierfunctie en klinische controle worden aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling. Het kan nodig zijn de dosis schildklierhormonen te verhogen.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer de behandeling met een PPI wordt stopgezet.

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklierimmunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Behandeling met levothyroxine moet tijdens de zwangerschap en met name tijdens de borstvoeding consistent worden gegeven. De dosisvereisten kunnen tijdens een zwangerschap zelfs toenemen. Aangezien de serumwaarde voor TSH al in de 4e zwangerschapsweek kan stijgen, moeten zwangere vrouwen die levothyroxine gebruiken elk trimester hun TSH-waarde laten meten, om te bevestigen dat de moederlijke serumwaarde voor TSH binnen de specifieke zwangerschapsreferentiegrenzen voor dat trimester ligt. Een verhoogde serumwaarde voor TSH moet bijgestuurd worden door een verhoging van de levothyroxinedosis. Aangezien de serumwaardes voor TSH postpartum vergelijkbaar zijn met de waarden vóór de conceptie, moet de levothyroxinedosering onmiddellijk na de geboorte opnieuw ingesteld worden op de waarde vóór de zwangerschap. De TSH-serumspiegel moet 6-8 weken postpartum opnieuw gemeten worden.

Zwangerschap

Ervaring heeft aangetoond dat er geen bewijs is van geneesmiddelgeïnduceerde teratogeniciteit en/of foetotoxiciteit bij mensen bij de aanbevolen therapeutische doses. Excessief hoge doses levothyroxine tijdens de zwangerschap kunnen een negatief effect hebben op de foetale en postnatale ontwikkeling.

Combinatietherapie van hyperthyreoïdie met levothyroxine en antithyreoïde middelen wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Dergelijke combinaties vereisen een hogere dosis antithyreoïde middelen, waarvan bekend is dat deze door de placenta passeren en hypothyreoïdie bij het ongeboren kind kunnen veroorzaken.

Diagnostische schildkliersuppressietesten mogen niet uitgevoerd worden tijdens de zwangerschap, omdat het gebruik van radioactieve stoffen bij zwangere vrouwen gecontraïndiceerd is.

Borstvoeding

Levothyroxine wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar de concentraties die bij de aanbevolen therapeutische dosis worden bereikt, zijn niet voldoende om de ontwikkeling van hyperthyreoïdie of onderdrukking van TSH-afscheiding bij de zuigeling te veroorzaken.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat levothyroxine identiek is aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon, wordt niet verwacht dat Thyrofix van invloed is op het vermogen om te rijden en/of machines te gebruiken/besturen.

4.8 Bijwerkingen

Bij overschrijding van de individuele tolerantielimiet levothyroxinenatrium of na een overdosis kunnen de volgende klinische symptomen, kenmerkend voor hyperthyreoïdie, zich voordoen, voornamelijk als de dosis te snel wordt verhoogd bij de aanvang van de behandeling: hartaritmieën (bijv. atriumfibrillatie en extrasystolie), tachycardie, palpitaties, angina pectoris, cephalalgie, spierzwakte en -krampen, blozen, koorts, braken, onregelmatige menstruatie, pseudotumor cerebri, tremor, rusteloosheid, slapeloosheid, hyperhidrose, gewichtsverlies, diarree.

In dergelijke gevallen dient de dagelijkse dosering te worden verlaagd of de medicatie gedurende een aantal dagen te worden gestopt. De behandeling kan voorzichtig weer worden gestart als deze bijwerkingen verdwenen zijn.

In geval van overgevoeligheid voor één van de ingrediënten van Thyrofix, kunnen vooral allergische reacties van de huid (huiduitslag, urticaria) en het ademhalingsstelsel optreden. Er zijn gevallen gemeld van angio-oedeem.

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 overdosis dan verhoogde T4 of fT4 spiegels. Bij een overdosis vertoont de patiënt symptomen van een sterke toename van de metabolische snelheid (zie rubriek 4.8). Afhankelijk van de mate van overdosis wordt aangeraden de behandeling met de tabletten te stoppen en onderzoek uit te voeren.

Symptomen die wijzen op duidelijke bètasymphaticomimetische effecten zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinese kunnen verminderd worden met bètablokkers. Bij extreme doses kan plasmaferese helpen.

Bij het overschrijden van het individuele tolerantieniveau zijn er geïsoleerde gevallen van epileptische aanvallen gemeld bij patiënten met een aanleg hiervoor.

Overdosering van levothyroxine kan resulteren in symptomen van hyperthyroïdie en kan leiden tot acute psychose, vooral bij risicopatiënten voor psychotische stoornissen.

Individuele gevallen van acute hartdood werden gemeld bij patiënten die jarenlang levothyroxine misbruikten.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Schildklierhormonen

ATC-code: H03A A01

Synthetische levothyroxine in Thyrofix-tabletten heeft hetzelfde effect als het natuurlijk voorkomend schildklierhormoon, uitgescheiden door de schildklier. Het wordt omgezet in T3 in de perifere organen

en ontwikkelt, net als het endogene hormoon, zijn specifieke effect via de T3-receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediende levothyroxine wordt bijna uitsluitend geabsorbeerd in de bovenste dunne darm. Afhankelijk van de galenische vorm bedraagt de absorptie tot 80%. T_{max} is ongeveer 5 tot 6 uur.

Na orale toediening treedt het begin van de werking op na 3 tot 5 dagen. Levothyroxine vertoont een extreem sterke binding van ongeveer 99,97% aan specifieke transporteiwitten. Deze eiwithormoonbinding is niet covalent en dus wordt het gebonden hormoon in het plasma continu en zeer snel uitgewisseld met de vrije hormoonfractie.

Vanwege de hoge eiwitbinding is levothyroxine niet vatbaar voor hemodialyse of hemoperfusie.

De halfwaardetijd van levothyroxine is gemiddeld 7 dagen. Bij hyperthyreoïdie is dit korter (3 tot 4 dagen) en bij hypothyreoïdie is dit langer (ong. 9 tot 10 dagen). Het verdelingsvolume wordt berekend op ongeveer 10 tot 12 liter. De lever bevat 1/3 van de gehele extrathyreoïdale levothyroxine. Dit is snel uitwisselbaar met de levothyroxine in het serum. Schildklierhormoon wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metaboliëten worden uitgescheiden in de urine en de feces. De totale metabole levothyroxineklaring is ongeveer 1,2 l plasma/dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit:

Levothyroxine heeft een zeer lichte acute toxiciteit.

Chronische toxiciteit:

De chronische toxiciteit van levothyroxine werd bestudeerd bij verschillende diersoorten (rat, hond). Bij hoge doses werden tekenen van hepatopathie, meer gevallen van spontane nefrose en veranderingen in het orgaan gewicht waargenomen bij ratten.

Reproductietoxiciteit:

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

Mutageniciteit:

Er is geen informatie beschikbaar over dit onderwerp. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen bekend geworden die duiden op schade aan het nageslacht als gevolg van veranderingen in het genoom veroorzaakt door schildklierhormonen.

Carcinogeniteit:

Er zijn geen langdurige dierproeven met levothyroxine uitgevoerd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepoederde cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E468)

Siliciumdioxide (E551)

Microkristallijne cellulose (E460)

Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/TE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen. De blisterverpakkingen hebben als buitenverpakking een kartonnen doosje. Elk kartonnen doosje bevat 30, 50, 60 of 100 tabletten, verkrijgbaar in meerdere blisterverpakkingen met 15 of 25 tabletten per blisterverpakking, en daarbij een bijsluiter voor patiënten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1,

GR-145 64 Kifisia,

Griekenland

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

Thyroxifix 25 microgram tabletten RVG 114258

Thyroxifix 50 microgram tabletten RVG 114259

Thyroxifix 75 microgram tabletten RVG 114260

Thyrofix 100 microgram tabletten	RVG 114261
Thyrofix 13 microgram tabletten	RVG 123049
Thyrofix 62 microgram tabletten	RVG 123053
Thyrofix 88 microgram tabletten	RVG 123054
Thyrofix 112 microgram tabletten	RVG 123055
Thyrofix 125 microgram tabletten	RVG 123056
Thyrofix 137 microgram tabletten	RVG 123057
Thyrofix 150 microgram tabletten	RVG 123058
Thyrofix 175 microgram tabletten	RVG 123059
Thyrofix 200 microgram tabletten	RVG 123060

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Thyrofix 25, 50, 75, 100 microgram tabletten: 23 januari 2015

Thyrofix 13, 62, 88, 112, 125, 137, 150, 175, 200 tabletten: 4 juni 2019

Datum van laatste verlenging:

Thyrofix 25, 50, 75, 100 microgram tabletten: 29 oktober 2019

Thyrofix 13, 62, 88, 112, 125, 137, 150, 175, 200 tabletten: 1 oktober 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1-4.6, 4.8 en 5.1-5.3: 9 september 2024.