

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

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

- 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
- Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie
- Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten (doses 100-150 en 200 mcg)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Om elke patiënt in overeenstemming met zijn/haar individuele behoeften te behandelen, zijn de tabletten beschikbaar met een levothyroxinenatriumgehalte 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 T_4 en fT_4 vertonen, biedt basale serumconcentratie van het thyreoïdstimulerend hormoon een meer betrouwbare basis voor de vervolgbehandeling.

Behalve voor neonaten met aangeboren hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, moet de behandeling met schildklierhormonen gestart worden met een lage dosering, die geleidelijk elke 2 tot 4 weken, verhoogd wordt tot de volledige vervangende dosering bereikt wordt.

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.

Voor kinderen met verworven hypothyreoïdie bedraagt de aanbevolen initiële dosering 12,5 - 50 microgram per dag. Deze dosering dient geleidelijk elke 2 tot 4 weken, verhoogd te worden in overeenstemming met de klinische bevindingen, schildklierhormoon en de TSH-waarden tot de volledige vervangende dosering bereikt is.

Ouderen

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 12,5 microgram/dag) gegeven moet worden, die daarna langzaam en met lange tussenpozen verhoogd dient te worden (bijv. een geleidelijke verhoging van 12,5 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 neonaten, zuigelingen en kinderen | | | | | |
| Aangeboren hypothyreoïdie - startdosering | 10-15 per kg lichaamsgewicht | | | | |
| Verkregen hypothyreoïdie - startdosering | 12,5 -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 | 1/2 tablet/dag | 1/2 tablet/dag | 1 tablet/dag | 1 tablet/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 profylaxe van terugval na een verwijdering van euthyreoïde struma. Gelijktijdige therapie van hyperthyreoïdie na het bereiken van euthyroid-status is geïndiceerd gedurende de periode waarin de medicatie voor anti-thyreoïdie toegediend wordt.

Voor goedaardige euthyreoïde struma is een behandelduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Om terugval van struma te voorkomen, wordt profylaxe met laaggedoseerd jodium (100-200 mcg/dag) aanbevolen. Als de medische behandeling binnen deze tijd niet voldoende is gebleken, moet radioactief jodiumtherapie van de struma overwogen worden.

Een ECG voor de behandeling is waardevol omdat wijzigingen in het ECG door hypothyreoïdie verward kunnen worden met ECG-bewijs van cardiale ischemie. Als een te snelle verhoging in het metabolisme geproduceerd wordt (wat diarree, nervositeit, een snelle pols, slapeloosheid, tremor en soms angina-pijn bij latente cardiale ischemie kan veroorzaken), moet de dosering gedurende één of twee dagen verlaagd of gestaakt worden om daarna op een lager niveau herstart te 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 tabletten 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, bijnierinsufficiëntie. Autonomie van de schildklier moet eveneens worden uitgesloten of behandeld voordat een therapie met schildklierhormonen wordt gestart.

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 adrenale insufficiëntie.

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

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.

Nadat een behandeling met levothyroxine is vastgesteld, wordt het aanbevolen de dosering aan te passen volgens de klinische respons van de patiënt en laboratoriumtesten, in geval van wijzigen van het merk.

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.

Er mogen geen schildklierhormonen gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyreoïde patiënten veroorzaakt een behandeling met levothyroxine geen gewichtsafname. Aanzienlijke doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende ongewenste bijwerkingen hebben. Levothyroxine in hoge doses mag niet worden gecombineerd met bepaalde stoffen voor gewichtsvermindering, d.w.z. sympathicomimetica (zie rubriek 4.9).

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

Het wordt aanbevolen een ECG te maken voordat begonnen wordt met de toediening van levothyroxine, omdat wijzigingen die door hypothyreoïdie veroorzaakt worden, verward kunnen worden met bewijzen voor ischemie.

Ouders van kinderen die thyreoïde middelen toegediend krijgen, moeten weten dat gedeeltelijk haarverlies kan optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling; dit is doorgaans een tijdelijk effect waarbij het haar normaliter weer aangroeit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine wordt toegediend aan patiënten van wie bekend is dat zij een voorgeschiedenis hebben van epilepsie. Het optreden van aanvallen werd zelden gemeld in verband met het initiëren van levothyroxinebehandeling, en kan worden gerelateerd aan de convulsiedrempel van het schildklierhormoon.

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 anticoagulatietherapie 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.

Fenytoïne:

Fenytoïne 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 fenytoïne 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, clofibraat:

Salicylaten, dicumarol, furosemide in hoges doses (250 mg), clofibraat 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 hoeveelheid 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 of carbamazepine kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen.

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 tabletten nodig zijn, in het bijzonder aan het begin van of na de beëindiging van voeding met sojasupplementen.

Tricyclische antidepressiva:

Levothyroxine verhoogt de receptorgevoeligheid voor catecholamines en versnelt dus de respons van tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, imipramine).

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. Aangezien de verhoogde serumwaardes voor TSH 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 lage concentraties 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, hypertensie, hartfalen, myocardinfarct, gewichtsverlies, tremor, rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, goedaardige intracraniale hypertensie bij kinderen, dyspneu, verhoogde eetlust, buikpijn, misselijkheid, diarree, braken, krampen, voorbijgaande haaruitval bij kinderen, spierkrampen, spierzwakte, craniostenose bij zuigelingen en vroegtijdige sluiting van epifyse bij kinderen, onregelmatige menstruatie, hoofdpijn, blozen, koorts en zweten, warmte-intolerantie bij kinderen.

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 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 de 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.

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

Schildklierhormoonvervangers leiden tot genormaliseerde metabole processen. Zo kan bijvoorbeeld, een stijging van het cholesterolgehalte optreden, daar hypothyroidisme aanzienlijk verminderd wordt door de toediening van levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediende levothyroxine wordt bijna uitsluitend geabsorbeerd in de bovenste dunne darm. Grotendeels afhankelijk van het galenische formuleringstype, wordt tot ≤ 80% van oraal toegediende levothyroxine geabsorbeerd bij inname in nuchtere toestand, vooral vanuit de bovenste dunne darm. Absorptie wordt aanzienlijk verminderd als het product wordt toegediend in niet-nuchtere toestand. De maximale plasmaspiegels worden bereikt, ongeveer 2 tot 3 uur na inname.

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 eiwitheormoonbinding 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.

Levothyroxine bereikt de placenta slechts in kleine hoeveelheden. Wanneer de normale behandelingsdosis wordt toegepast, worden slechts kleine hoeveelheden levothyroxine uitgescheiden in de moedermelk.

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 orgaangewicht waargenomen bij ratten. Er werden geen significante bijwerkingen waargenomen bij honden.

Reproductietoxiciteit:

Er is geen onderzoek verricht voor reproductietoxiciteit bij dieren. Schildklierhormonen bereiken de placenta slechts in zeer kleine hoeveelheden.

Bij de toediening van levothyroxine tijdens de vroege zwangerschap, worden bij ratten, bijwerkingen vastgesteld met inbegrip van foetale en neonatale sterfte, maar enkel bij de toediening van zeer hoge dosissen. Sommige effecten werden gemeld bij de vorming van ledematen bij muizen, en effecten op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel bij chinchilla's, maar teratologische studies bij cavia's en konijnen leverde geen waargenomen toename van aangeboren afwijkingen op.

Dierexperimenteel onderzoek betreffende de effecten op de vruchtbaarheid zijn niet bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar aangaande de aantasting van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er bestaat geen vermoeden of bewijs dat dit zou kunnen voorkomen.

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

Natriumcroscarmellose

Siliciumdioxide

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

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

| | |
|----------------------------------|------------|
| Thyrofix 25 microgram tabletten | RVG 114258 |
| Thyrofix 50 microgram tabletten | RVG 114259 |
| Thyrofix 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

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 5 augustus 2019