SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxine Accord 12,5 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 25 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 50 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 75 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 88 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 100 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 112 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 125 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 137 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 150 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 175 microgram tabletten
Levothyroxine Accord 200 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

12,5 microgram: Elke 12,5 microgram tablet bevat 12,5 microgram levothyroxinenatrium.
25 microgram: Elke 25 microgram tablet bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.
50 microgram: Elke 50 microgram tablet bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.
75 microgram: Elke 75 microgram tablet bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.
88 microgram: Elke 88 microgram tablet bevat 88 microgram levothyroxinenatrium.
100 microgram: Elke 100 microgram tablet bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.
112 microgram: Elke 112 microgram tablet bevat 112 microgram levothyroxinenatrium.
125 microgram: Elke 125 microgram tablet bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.
137 microgram: Elke 137 microgram tablet bevat 137 microgram levothyroxinenatrium.
150 microgram: Elke 150 microgram tablet bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.
175 microgram: Elke 175 microgram tablet bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.
200 microgram: Elke 200 microgram tablet bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
25 microgram:
Zonnegeel FCF (E110) (0,250 mg/tablet)

75 microgram:
Allurarood AC (E129) (0,14 mg/tablet)

88 microgram:
Tartrazine (E102) (0,280 mg/tablet)

100 microgram:
Tartrazine (E102) (0,380 mg/tablet)
Zonnegeel FCF (E110) (0,020 mg/tablet)

112 microgram:
Allurarood AC (E129) (0,0125 mg/tablet)

125 microgram:
Zonnegeel FCF (E110) (0,135 mg/tablet)
Allurarood AC (E129) (0,0825 mg/tablet)

200 microgram:
Allurarood AC (E129) (0,300 mg/tablet)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

12,5 microgram:
Ronde, standaard platte, witte tabletten zonder filmomhulling, met de opdruk 'P' en '13' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.

25 microgram:
Ronde, standaard platte, oranje tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '1' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

50 microgram:
Ronde, standaard platte, witte tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '2' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

75 microgram:
Ronde, standaard platte, paarse tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '3' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

88 microgram:
Ronde, standaard platte, olijfkleurige tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '4' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100 microgram:
Ronde, standaard platte, gele tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '14' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

112 microgram:
Ronde, standaard platte, donkerroze tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '6' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

125 microgram:
Ronde, standaard platte, bruine tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '7' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

137 microgram:
Ronde, standaard platte, turquoise tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '8' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

150 microgram:
Ronde, standaard platte, blauwe tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '9' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

175 microgram:
Ronde, standaard platte, lila tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '10' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

200 microgram:
Ronde, standaard platte, roze tabletten zonder filmomhulling met een breukstreep aan beide kanten, en de opdruk 'P' en '11' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levothyroxine Accord 25 t/m 200 microgram:
- Behandeling van goedaardige euthyroïde struma
- Profylaxe van terugval na een chirurgische ingreep voor euthyroïde struma, afhankelijk van de postoperatieve hormonale status
- Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie
- Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker

Levothyroxine Accord 25 t/m 100 microgram:
- Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie

Levothyroxine Accord 100/150/200 microgram:
- Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten

Levothyroxine Accord 12,5 microgram:
- Bij kinderen als startdosering voor vervanging van schildklierhormoon bij hypothyroïdie
- Bij oudere patiënten met coronair hartlijden en patiënten met ernstige of chronische hypothyroïdie als lage startdosis die vervolgens langzaam moet worden verhoogd bij verlengde intervallen (bijvoorbeeld geleidelijk elke 14 dagen de dosis verhogen met 12,5 µg) met frequente monitoring van de schildklierhormoonwaarden
- Bij elke patiënt die een geleidelijke verhoging van de dosis levothyroxine nodig heeft

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 van 12,5 tot en met 200 microgram. Patiënten moeten daarom meestal maar één tablet per dag innemen.

De aangegeven aanbevelingen voor dosering zijn slechts een richtlijn.

De individuele dagelijkse dosis moet worden bepaald met behulp van laboratoriumonderzoek en van 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.

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.

De 12,5 en 50 microgram formuleringen, die de voorkeur verdienen voor pediatrische patiënten, bevatten geen kleurmiddelen.

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 - onderhoudsdosering	 25 - 50 100 - 200
Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie bij kinderen - startdosering - onderhoudsdosering	 12,5 - 50 100 - 150 microgram/m² 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
	Levothyroxine Accord 200 microgram	--	--	1 tabl/dag	1 tabl/dag
	Levothyroxine Accord 100 microgram			2 tabl/dag	2 tabl/dag
	Levothyroxine Accord 150 microgram	1/2 tabl/dag	1/2 tabl/dag	1 tabl/dag	1 tabl/dag

*Wijze van toedienen*g
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 euthyroïd-status is geïndiceerd gedurende de periode waarin de medicatie voor anti-thyreoïdie toegediend wordt.

Voor goedaardige euthyroïde 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 na afname van de strumagrootte. Als de medische behandeling binnen deze tijd niet voldoende is gebleken, moet radioactief jodiumtherapie van de struma overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie, onbehandelde insufficiëntie van de hypofyse of onbehandelde thyreotoxicose.
- Behandeling met Levothyroxine Accord 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 begonnen wordt; indien nodig moet begonnen worden met een vervangingstherapie met gecompenseerde adrenale insufficiëntie.

Waar thyreoïdale autonomie vermoed wordt, moet een thyreotropine-'releasing' hormoon (TRH)-test uitgevoerd worden of moet voor de behandeling een onderdrukking scintigram verkregen worden.

Hemodynamische parameters moeten worden gemonitord wanneer 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; derhalve moet de schildklierfunctie nauwgezet gecontroleerd worden.

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

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, met name in combinatie met bepaalde stoffen voor gewichtsvermindering en vooral met sympathicomimetica.

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 de patiënt moet worden overgezet op een ander geneesmiddel dat levothyroxine bevat, moet de patiënt tijdens de overgangsperiode nauwgezet worden bewaakt, met inbegrip van klinische en biologische parameters, vanwege het mogelijke risico op onbalans van de schildklier. Voor sommige patiënten moet de dosis wellicht worden aangepast.

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 een anticoagulatietherapie krijgen, zie rubriek 4.5.

Voordat wordt begonnen met de behandeling met levothyroxine, moet bijnierschorsinsufficiëntie worden verholpen en een adequate vervangingstherapie worden ingesteld om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen (zie rubriek 4.3).

Als levothyroxine wordt ingesteld bij vroeggeborenen met een zeer laag geboortegewicht, moeten de hemodynamische parameters worden bewaakt vanwege het risico op circulatoire collaps, omdat de bijnierfunctie nog niet volledig ontwikkeld is.

<u>Interferentie met laboratoriumonderzoek:</u>

Biotine kan schildklier-immunoassays 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 geïnformeerdwanneer er een schildklierfunctietest wordt aangevraagd. Indien beschikbaar moeten alternatieve tests worden gebruikt die niet gevoelig zijn voor biotine-interferentie (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen
25 microgram tablet: Dit geneesmiddel bevat zonnegeel, wat allergische reacties kan veroorzaken.
75/112/200 microgram tabletten: Dit geneesmiddel bevat allurarood, wat allergische reacties kan veroorzaken.
88 microgram tablet: Dit geneesmiddel bevat tartrazine, wat allergische reacties kan veroorzaken.
100 microgram tablet: Dit geneesmiddel bevat tartrazine en zonnegeel, die allergische reacties kunnen veroorzaken.
125 microgram tablet: Dit geneesmiddel bevat zonnegeel en allurarood, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antidiabetica:

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

Cumarine-derivaten:

Het effect van anticoagulatietherapie kan worden versterkt, aangezien levothyroxine anticoagulerende middelen verdringt van het plasma-eiwit, wat het risico van een bloeding kan vergroten bijv. in CZS of maag-/darmbloedingen, vooral bij de oudere patiënten. Daarom is het noodzakelijk om bij de start van en gedurende de gelijktijdige behandeling de bloedstollingsparameters regelmatig te controleren. Indien nodig dient de dosering van het anticoagulans aangepast te worden.

Proteaseremmers:

Proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, lopinavir) kunnen het effect van levothyroxine beïnvloeden. Nauwkeurige controle van de schildklierhormoonwaardes wordt aanbevolen. Indien noodzakelijk zal de dosering van levothyroxine aangepast moeten worden.

Fenytoïne:

Fenytoïne kan het effect van levothyroxine beïnvloeden door het verdringen van levothyroxine van de plasma-eiwitten met als gevolg een toename van de fT3- en fT4-fracties. Aan de andere kant verhoogt fenytoïne het levermetabolisme van levothyroxine. Nauwkeurige controle van de schildklierhormoonwaardes wordt aanbevolen.

Colestyramine, colestipol:

De inname van ionenuitwisselaars als colestyramine en colestipol remt de absorptie van levothyroxinenatrium. Derhalve moet levothyroxinenatrium 4- 5 uur vóór het toedienen van dit type geneesmiddelen worden ingenomen.

Aluminium-, ijzer- en calciumzouten:

Van aluminiumbevattende middelen (antacida, sucralfaat) is in relevante literatuur gemeld dat ze mogelijk het effect van levothyroxine verminderen. Middelen die levothyroxine bevatten dienen dan ook tenminste 2 uur voor het toedienen van aluminiumbevattende middelen te worden ingenomen.
Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die ijzer en calciumzouten bevatten.

Salicylaten, dicumarol, furosemide, clofibraat:

Salicylaten, dicumarol, furosemide in hoge doses (250 mg), clofibraat en andere stoffen kunnen levothyroxinenatrium verdringen van het plasma-eiwit, wat resulteert in een verhoogde fT4-fractie.

Orlistat:
Bij gelijktijdige inname van orlistat en levothyroxine kan hypothyreoïdie en/of een verminderde controle over hypothyreoïdie optreden. Een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine zou hier de oorzaak van kunnen zijn.

Sevelameer:

Sevelameer kan de absorptie van levothyroxine verminderen. Daardoor wordt het aanbevolen om patiënten op veranderingen in de schildklierfunctie te controleren aan het begin of einde van een gelijktijdige behandeling. Indien noodzakelijk zal de dosering van levothyroxine aangepast moeten worden.

Thyrosinekinaseremmers:

Thyrosinekinaseremmers (bijv. imatinib, sunitinib) kunnen de werkzaamheid van levothyroxine verminderen. Daardoor wordt het aanbevolen om patiënten op veranderingen in de schildklierfunctie te controleren aan het begin of einde van een gelijktijdige behandeling. Indien noodzakelijk zal de dosering van levothyroxine aangepast moeten worden.

Propylthiouracil, glucocorticoïden, bètasympathicolytica, amiodaron en jodiumhoudende contrastmiddelen:

Deze stoffen remmen de perifere omzetting van T4 in T3.
Amiodaron kan door het hoge joodgehalte zowel hyperthyroïdie als hypothyroïdie veroorzaken.
Bijzondere voorzichtigheid is geboden in geval van nodulaire struma met mogelijk niet onderkende autonomie.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

Deze stoffen verminderen de werkzaamheid van levothyroxine en verhogen de serum-TSH-spiegel.

Enzyminducerende geneesmiddelen:

Enzyminducerende geneesmiddelen zoals barbituraten, carbamazepine of 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 schildkliersubstitutietherapie ondergaan mogelijk een hogere dosis schildklierhormoon nodig indien deze middelen gelijktijdig worden toegediend.

Oestrogenen:

Vrouwen die anticonceptiva op basis van oestrogenen gebruiken, en postmenopauzale vrouwen die een hormoonubstitutietherapie krijgen, hebben misschien meer levothyroxine nodig.

Sojabevattende producten:

Sojabevattende producten kunnen de intestinale absorptie van levothyroxine verminderen. Daarom dient de dosering van Levothyroxine Accord mogelijk te worden aangepast, vooral bij het begin of na beëindiging van een voeding met sojasupplementen.

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).

Protonpompremmers (PPI's):

Gelijktijdige toediening met PPI's kan een afname van de absoptie 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De behandeling met levothyroxine moet tijdens de zwangerschap en vooral tijdens borstvoeding consequent voortgezet worden. Tijdens de zwangerschap kan het zijn dat de dosis zelfs verhoogd moet worden. 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 serumwaarde van de moeder 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 postpartumconcentraties 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-spiegel moet 6–8 weken postpartum opnieuw gemeten worden.

<u>Zwangerschap</u>
De ontwikkeling van het kind is afhankelijk van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is noodzakelijk om een goede hersenontwikkeling van het kind te waarborgen. Daarom dient tijdens de zwangerschap een behandeling met schildklierhormonen te worden voortgezet. De doseringsbehoefte kan zelfs toenemen tijdens de zwangerschap. Tot op heden zijn er geen meldingen geweest van enig risico na uitgebreid gebruik tijdens de zwangerschap.

<u>Borstvoeding</u>
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.

Toepassing als adjuvans bij thyrostatica
Tijdens zwangerschap en lactatie mag levothyroxine niet tegelijk met thyrostatische medicatie worden gegeven bij hyperthyroïdie Het gebruik van levothyroxine vereist een verhoging van de dosis van thyrostatica. Omdat thyrostatica de placenta eenvoudiger passeren dan levothyroxine, kan een

combinatietherapie leiden tot hypothyroïdie bij de foetus. Derhalve mogen tijdens de zwangerschap uitsluitend thyrostatica worden gebruikt voor de behandeling van hyperthyroïdie.

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

Levothyroxine heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie: zelden (≥1/10.000 tot <1/1000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem / orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hyperthyreoïdie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	Niet bekend	Agitatie, slapeloosheid, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Benigne intracraniële hypertensie bij kinderen.
	Niet bekend	Tremor, convulsies, hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend	Angina pectoris, aritmie, palpitaties, tachycardie, hartfalen, myocardinfarct.
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Blozen, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Buikpijn, misselijkheid, diarree, braken.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Hyperhidrose, angio-oedeem, huiduitslag, urticaria.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierspasmen, spierslapte
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Onregelmatige menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Pyrexie
Onderzoeken	Niet bekend	gewichtsverlies

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

4.9 Overdosering

Een verhoogde T3-spiegel is een meer betrouwbare aanwijzing voor een overdosering dan een verhoogde T4- of fT4 concentratie. Bij overdosering vertoont de patiënt symptomen van een sterke toename van het basaal metabolisme (zie rubriek 4.8).
Afhankelijk van de mate van overdosering wordt aangeraden de behandeling met de tabletten te stoppen en onderzoek uit te voeren.

Symptomen die wijzen op duidelijke bètasympathicomimetische effecten zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinese, kunnen opgevangen worden met bètablokkers. Bij extreme overdosering kan plasmaferese van nut zijn.

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

Overdosering van levothyroxine zou kunnen leiden tot symptomen van hyperthyreoïdie en tot acute psychose, met name bij patiënten met een risico op psychotische stoornissen.

Verscheidene gevallen van plotselinge dood door een hartaandoening zijn gemeld bij patiënten na jarenlang levothyroxine misbruik.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Schildklierbehandeling, schildklierhormonen; ATC-code: H03A A01.

Het effect van het synthetische levothyroxine in Levothyroxine Accord is gelijk aan dat van het natuurlijk voorkomend essentieel hormoon, uitgescheiden door de schildklier. Het wordt, net als het endogene hormoon, omgezet in T3 in de perifere organen en ontwikkelt zijn specifieke effect via de T3-receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
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 geneesmiddel wordt toegediend in niet-nuchtere toestand. De maximale plasmaspiegels worden ongeveer 2 tot 3 uur na inname bereikt.
Na orale toediening treedt het begin van de werking op na 3-5 dagen.

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

Biotransformatie
Metabole klaring voor levothyroxine is ongeveer 1,2 l plasma per dag. Het wordt voornamelijk afgebroken in de lever, nieren, hersenen en spieren.

Eliminatie
De halfwaardetijd van levothyroxine bedraagt ongeveer 7 dagen. Bij hyperthyroïdie is dit korter (3-4 dagen). Bij hypothyroïdie is dit langer (ongeveer 9-10 dagen). Bij de mens wordt ongeveer 20 tot 40% van de levothyroxinedosis in de feces en ongeveer 30 tot 55% ervan in de urine uitgescheiden.

Levothyroxine passeert de placenta in kleine hoeveelheden. Tijdens een normale dosis worden enkel kleine hoeveelheden levothyroxine uitgescheiden in de moedermelk.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die van belang zijn voor de voorschrijver naast de gegevens die worden weergegeven in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Microkristallijne cellulose (PH 112)
Magnesiumoxide, licht (E530)
Natriumzetmeelglycollaat (type A)
Natriumstearylfumaraat

25 microgram:
Lake Blend LB-530006 oranje bevat
Zonnegeel FCF (E110)

75 microgram:
Lake Blend LB-505008 paars bevat
Indigotine (E132)
Allurarood AC (E129)

88 microgram:
Lake Blend LB-510028 groen bevat
Tartrazine (E102)
Indigotine (E132)

100 microgram:
Lake Blend LB-520044 geel bevat
Tartrazine (E102)
Zonnegeel FCF (E110)

112 microgram:
Lake Blend LB-540042 roze bevat
Karmijn (E120)
Allurarood AC (E129)

125 microgram:
Lake Blend LB-575003 bruin bevat
Zonnegeel FCF (E110)
Briljantblauw FCF (E133)
Allurarood AC (E129)

137 microgram:
Lake Blend LB-505013 blauw bevat
Briljantblauw FCF (E133)

150 microgram:
Lake Blend LB-505010 blauw bevat
Indigotine (E132)

175 microgram:
Lake Blend LB-500017 paars bevat
Karmijn (E120)
Briljantblauw FCF (E133)

200 microgram:
Lake Blend LB-540010 kastanjebruin bevat
Allurarood AC (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:
2 jaar

Flessen:
2 jaar
180 dagen na eerste opening weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

12,5 microgram:
Amberkleurige PVC/EVOH/Aclar-Alu blisterverpakking à 10, 50, 100 en 200 tabletten.

25/50/100 microgram:
Amberkleurige PVC/EVOH/Aclar-Alu blisterverpakking à 10, 30, 50, 56, 90, 100 en 200 tabletten.

75/88/112/125/137/150/175/200 microgram:
Amberkleurige PVC/EVOH/Aclar-Alu blisterverpakking à 10, 30, 50, 90, 100 en 200 tabletten.

25/50/75/88/100/112/125/137/150/175/200 microgram:
HDPE-fles met een polypropyleen afsluitdop met inductieafdichting: 90 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Levothyroxine Accord 12,5 microgram tabletten RVG 123426
Levothyroxine Accord 25 microgram tabletten RVG 123428
Levothyroxine Accord 50 microgram tabletten RVG 123429
Levothyroxine Accord 75 microgram tabletten RVG 123430
Levothyroxine Accord 88 microgram tabletten RVG 123431
Levothyroxine Accord 100 microgram tabletten RVG 123432
Levothyroxine Accord 112 microgram tabletten RVG 123433
Levothyroxine Accord 125 microgram tabletten RVG 123434
Levothyroxine Accord 137 microgram tabletten RVG 123435
Levothyroxine Accord 150 microgram tabletten RVG 123436
Levothyroxine Accord 175 microgram tabletten RVG 123437
Levothyroxine Accord 200 microgram tabletten RVG 123438

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2020.
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2025.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3, 6.5 en 9: 2 december 2024.