

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxine Tillomed 25 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 50 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 75 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 88 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 100 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 112 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 125 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 137 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 150 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 175 microgram tabletten

Levothyroxine Tillomed 200 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 25 microgram tablet bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 50 microgram tablet bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 75 microgram tablet bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 88 microgram tablet bevat 88 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 100 microgram tablet bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 112 microgram tablet bevat 112 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 125 microgram tablet bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 137 microgram tablet bevat 137 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 150 microgram tablet bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 175 microgram tablet bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.

Elke 200 microgram tablet bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet levothyroxine bevat natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Levothyroxine Tillomed 25 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '25' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 50 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '50' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 75 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '75' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 88 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '88' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 100 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '100' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 112 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '112' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 125 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '125' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 137 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '137' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 150 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '150' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 175 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '175' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

Levothyroxine Tillomed 200 microgram tabletten: capsulevormige, witte tot gebroken witte, biconvexe tabletten, met een door een breukstreep gescheiden 'L' en '200' aan een zijde, en aan de andere zijde geen inscriptie

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Levothyroxine Tillomed 25 - 200 microgram tabletten:

- Behandeling van goedaardig euthyreotisch struma
- Profylaxe tegen terugkerende struma na resectie van euthyreotisch struma, afhankelijk van postoperatieve hormoonstatus
- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie
- Suppressieve behandeling bij schildklierkanker

Levothyroxine Tillomed 25 - 100 microgram tabletten:

- Gelijktijdige suppletie met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie

Levothyroxine Tillomed 100/150/200 microgram tabletten:
-Diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressieonderzoek

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om elke patiënt volgens zijn/haar individuele behoefte te kunnen behandelen, zijn er tabletten verkrijgbaar met een levothyroxinenatriumgehalte variërend van 25 tot 200 microgram. Daardoor hoeven patiënten meestal maar één tablet per dag in te nemen.

De doseringsaanbevelingen zijn alleen als richtlijn gegeven.

De individuele dagelijkse dosering moet worden bepaald op basis van laboratoriumtesten en klinisch onderzoek. Omdat een aantal patiënten een verhoging van T₄- en fT₄-concentraties vertonen, is de basale serumconcentratie van schildklierstimulerend hormoon een meer betrouwbare basis voor het bepalen van het verdere verloop van de behandeling. De schildklierhormoonbehandeling dient met een lage dosering gestart te worden en geleidelijk elke 2 tot 4 weken verhoogd te worden, totdat de volledige vervangingsdosering bereikt is.

Pediatrische patiënten

Voor neonaten en zuigelingen met congenitale hypothyreoïdie, waarbij snelle substitutie belangrijk is, is de initiële aanbevolen dosering 10 tot 15 microgram/kg lichaamsgewicht per dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosering individueel worden aangepast op basis van de klinische bevindingen en de schildklierhormoon- en TSH-waarden (thyroïdstimulerend hormoon). Bij oudere patiënten, bij patiënten met coronaire hartziekten en bij patiënten met ernstige of reeds lang bestaande hypothyreoïdie is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het starten van de behandeling met schildklierhormonen, d.w.z. een lage aanvangsdosering (bijv. 12,5 microgram/dag), die vervolgens langzaam en met lange intervallen (bijv. een geleidelijke toename van de dagdosering met 12,5 microgram elke veertien dagen) met veelvuldige controle op schildklierhormoon verhoogd dient te worden. Een lagere dan de optimale dosering die een volledige vervangingsbehandeling geeft, met als gevolg dat er geen volledige correctie van het TSH-niveau plaatsvindt, moet daarom wellicht worden overwogen.

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

Indicatie	Aanbevolen dosering (microgram levothyroxinenatrium/dag)
Behandeling van goedaardig euthyreotisch struma	75-200
Profylaxe tegen terugkerende struma na resectie van euthyreotisch struma	75-200
Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie bij volwassenen	
- initiële dosering	25-50
- onderhoudsdosering	100-200

Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie bij kinderen					
- initiële dosering	12,5-50				
- onderhoudsdosering	100-150 microgram/m ² lichaamsoppervlakte				
Gelijktijdige suppletie met een antithyreoïde behandeling van hyperthyreoïdie	50-100				
Suppressieve behandeling bij schildklierkanker	150-300				
Diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressie-onderzoek		Week 4 voorafgaand aan test	Week 3 voorafgaand aan test	Week 2 voorafgaand aan test	Week 1 voorafgaand aan test
	Levothyroxine Tillomed 200 microgram	-----	-----	1 tablet/dag	1 tablet/dag
	Levothyroxine Tillomed 100 microgram			2 tabletten/dag	2 tabletten/dag
	Levothyroxine Tillomed 150 microgram	½ tablet/dag	½ tablet/dag	1 tablet/dag	1 tablet/dag

Wijze van toediening

De dagelijkse doses kunnen als een enkele toediening worden gegeven.

Inname: als een enkelvoudige dagelijkse dosis 's ochtends op een lege maag, een half uur voor het ontbijt, bij voorkeur met een kleine hoeveelheid vloeistof (bijvoorbeeld een half glas water).

Bij zuigelingen dient men de gehele dosis ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag te geven.

Als alternatief voor patiënten die moeite hebben met slikken, kan een orale oplossing van levothyroxine worden toegediend.

De duur van de behandeling is over het algemeen levenslang in het geval van substitutie bij hypothyreoïdie en na strumectomie of thyreoïdectomie en bij recidief profylaxe na resectie van euthyreotisch struma. Gelijktijdige behandeling van hyperthyreoïdie na het bereiken van de euthyreoïde status is geïndiceerd voor de periode waarin het antithyreoïde geneesmiddel wordt gegeven.

Voor goedaardig euthyreotisch struma is een behandelingsduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Als de medische behandeling niet voldoende was binnen deze tijdsperiode, moet een operatie of radioactieve jodiumbehandeling van de struma worden overwogen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie, onbehandelde hypofysaire insufficiëntie (hypopituitarisme) en onbehandelde thyrotoxicose.
- De behandeling met Levothyroxine Tillomed mag niet gestart worden bij een acuut myocardinfarct, acute myocarditis en acute pancarditis.

- Combinatiebehandeling van levothyroxine en een antithyreoïde geneesmiddel voor hyperthyreoïdie is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het starten met een schildklierhormoonbehandeling of voorafgaand aan het uitvoeren van een schildklier-suppressietest moeten de volgende ziekten of medische aandoeningen worden uitgesloten of behandeld: hartfalen, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, hypofysaire insufficiëntie (hypopituitarisme), bijnierinsufficiëntie. Autonomie van de schildklier moet ook worden uitgesloten of behandeld voordat de schildklierhormoonbehandeling wordt gestart.

Bij aanvang van de behandeling met levothyroxine bij patiënten met een risico op psychotische stoornissen, wordt aanbevolen om te starten met een lage dosering levothyroxine en de dosering aan het begin van de behandeling geleidelijk te verhogen. Het wordt geadviseerd om patiënten te monitoren. Bij het optreden van verschijnselen van psychotische stoornissen, dient aanpassing van de dosering van levothyroxine te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine wordt toegediend aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van epilepsie. Epileptische aanvallen (convulsies) zijn zelden gemeld in verband met de start van de behandeling met levothyroxine, en kunnen gerelateerd zijn aan het effect van schildklierhormoon op de convulsiedrempel.

Zelfs een door geneesmiddelen veroorzaakte lichte hyperthyreoïdie moet bij patiënten met hartfalen, hartinsufficiëntie of tachycardiale aritmieën vermeden worden. Daarom moeten in deze gevallen de schildklierhormoonparameters frequent worden gecontroleerd.

In het geval van secundaire hypothyreoïdie dient de oorzaak vastgesteld te worden voordat vervangingsbehandeling wordt gegeven en, indien nodig, moet vervangingsbehandeling van een gecompenseerde bijnierinsufficiëntie worden gestart.

Als autonomie van de schildklier wordt vermoed, moet een TRH-test of een suppressie-scintigram worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Bij postmenopauzale vrouwen met hypothyreoïdie en een toegenomen risico op osteoporose, dienen suprafysiologische serum-levothyroxine spiegels vermeden te worden en daarom dient de schildklierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

Levothyroxine mag niet worden gegeven in andere gevallen van hyperthyreoïdie, behalve als gelijktijdige behandeling met een antithyreoïde behandeling van hyperthyreoïdie.

Schildklierhormonen mogen niet worden gegeven voor gewichtsverlies. Bij euthyroïde 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).

Wanneer een behandeling met levothyroxine is ingesteld, wordt aanbevolen om bij overschakeling op een ander merk de dosering aan te passen aan de klinische respons van de patiënt en de laboratoriumwaarden.

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van hypothyreoïdie kan optreden indien orlistat en levothyroxine gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5). Patiënten die levothyroxine gebruiken moet worden geadviseerd hun arts te raadplegen voordat de behandeling met orlistat wordt gestart, gestopt, of wordt aangepast, omdat orlistat en levothyroxine mogelijk

op verschillende tijdstippen dienen te worden ingenomen en de dosering levothyroxine mogelijk moet worden aangepast. Verder wordt aanbevolen om de patiënt te monitoren door de hormonale serumwaarden te controleren.

Extreme voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine-behandeling wordt gestart bij te vroeg geboren en met een laag geboortegewicht. Circulatoire collaps kan optreden door de nog niet volledig ontwikkelde bijnierfunctie (zie rubriek 4.8).

Hemodynamische parameters moeten worden gemonitord wanneer behandeling met levothyroxine wordt gestart bij te vroeg geboren en met een zeer laag geboortegewicht, omdat circulatoire collaps kan optreden door de nog niet volledig ontwikkelde bijnierfunctie.

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).

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

Zie rubriek 4.5 voor informatie over diabetespatiënten en patiënten die anticoagulatiebehandeling krijgen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-diabetica:

Levothyroxine kan het effect van antidiabetica verminderen. Daarom moeten de bloedsuikerspiegels regelmatig worden gecontroleerd aan het begin van de schildklierhormoonbehandeling en de antidiabetica dosering dient indien nodig te worden aangepast.

Coumarinderivaten:

Levothyroxine verdringt anticoagulerende middelen van het plasma-eiwit, waardoor het effect van anticoagulatiebehandeling kan worden versterkt. Dit kan het risico van een bloeding vergroten, bijv. een bloeding van het CZS of gastro-intestinale bloedingen, vooral bij oudere patiënten. Daarom is het noodzakelijk om bij de start van en gedurende de gelijktijdige behandeling de bloedstollingsparameters regelmatig te controleren. De dosering van het anticoagulans moet indien nodig worden aangepast.

Proteaseremmers:

Proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, lopinavir) kunnen het effect van levothyroxine beïnvloeden. Daarom wordt een zorgvuldige controle van de schildklierhormoonparameters aanbevolen. Indien nodig moet de levothyroxinedosering aangepast 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 fT4- en fT3-fracties. Aan de andere kant verhoogt fenytoïne het levermetabolisme van levothyroxine. Daarom wordt een zorgvuldige controle van de schildklierhormoonparameters aanbevolen.

Colestyramine, colestipol:

Inname van ionenwisselende harsen zoals cholestyramine en colestipol remt de absorptie van levothyroxinenatrium. Daarom dient levothyroxinenatrium 4-5 uur vóór toediening van dit soort middelen te worden ingenomen.

Aluminium, ijzer en calciumzouten:

Van aluminiumbevattende geneesmiddelen (antacida, sucralfaat) is in relevante literatuur gemeld dat ze mogelijk het effect van levothyroxine verminderen. Geneesmiddelen die levothyroxine bevatten moeten daarom minimaal 2 uur vóór de toediening van aluminiumbevattende geneesmiddelen worden ingenomen. Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die ijzer en calciumzouten bevatten.

Salicylaten, dicoumarol, furosemide, clofibraat:

Salicylaten, dicoumarol, furosemide in hoge doses (250 mg), clofibraat en andere stoffen kunnen levothyroxine verdringen van het plasma-eiwit. Dit leidt tot een verhoogde fT4-fractie.

Orlistat:

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van hypothyreoïdie kan optreden indien orlistat en levothyroxine gelijktijdig worden ingenomen. Dit kan veroorzaakt worden door een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine.

Sevelameer:

Sevelameer kan de absorptie van levothyroxine verminderen. Daarom wordt het aanbevolen om patiënten op veranderingen in de schildklierfunctie te controleren aan het begin of einde van een gelijktijdige behandeling. Indien nodig moet de levothyroxinedosering aangepast worden.

Tyrosinekinaseremmers:

Tyrosinekinaseremmers (bijv. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) kunnen de werkzaamheid van levothyroxine verminderen. Daarom wordt het aanbevolen om patiënten op veranderingen in de schildklierfunctie te controleren aan het begin of einde van een gelijktijdige behandeling. Indien nodig moet de levothyroxinedosering aangepast worden.

Propylthiouracil, glucocorticoiden, bèta-sympatholytica, amiodaron en contraststoffen die jodium bevatten:

Deze stoffen remmen de perifere omzetting van T4 in T3.

Amiodaron heeft een hoog jodiumgehalte, hetgeen zowel hyperthyroïdie als hypothyroïdie kan veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij nodulair stroma met mogelijk niet-gediagnosticeerde autonomie van de schildklier.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

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

Effecten van geneesmiddelen die cytochroom P-450 induceren:

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

Oestrogenen:

Vrouwen die anticonceptiemiddelen met oestrogeen gebruiken en postmenopauzale vrouwen die een hormoonvervangende behandeling krijgen hebben misschien meer levothyroxine nodig.

Producten met soja:

Sojabevattende producten kunnen de intestinale absorptie van levothyroxine verminderen. Daarom kan een aanpassing van de dosering van Levothyroxine Tillomed nodig zijn, met name bij het begin of na het beëindigen van een dieet met soja-supplementen.

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 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.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vooraf tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding moet de behandeling met levothyroxine consistent gebeuren. De doseringsbehoefte kan zelfs toenemen tijdens de zwangerschap. Aangezien de verhogingen in serum-TSH al kunnen voorkomen vanaf 4 weken zwangerschap, zouden zwangere vrouwen die levothyroxine nemen elk trimester hun TSH moeten laten meten, om te bevestigen dat de serum-TSH-waarden van de moeder binnen het specifieke referentiebereik van de zwangerschap voor dat trimester liggen. Een verhoogde serum-TSH-waarde moet worden gecorrigeerd door een verhoging van de dosering levothyroxine. 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 serum-TSH-waarde moet 6-8 weken postpartum opnieuw gemeten worden.

Zwangerschap

Ervaring heeft aangetoond dat er geen bewijs is voor door medicijnen geïnduceerde teratogeniteit en/of foetotoxiciteit bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosering. Een overmatig hoge dosering levothyroxine tijdens de zwangerschap kan een negatief effect hebben op de foetale en postnatale ontwikkeling.

De combinatiebehandeling van hyperthyreoïdie met levothyroxine en anti-thyreoïde middelen is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Een dergelijke combinatie zou hogere doses van anti-thyreoïde middelen vereisen, waarvan bekend is dat ze de placenta passeren en hypothyreoïdie veroorzaken bij de zuigeling.

Diagnostische schildkliersuppressietesten moeten niet worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap, aangezien het gebruik van radioactieve stoffen bij zwangere vrouwen gecontra-indiceerd is.

Borstvoeding

Levothyroxine wordt tijdens de lactatie in de moedermelk uitgescheiden, maar de concentraties die bij de aanbevolen therapeutische dosering worden bereikt, zijn niet voldoende om de ontwikkeling van hyperthyreoïdie of suppressie van TSH-secretie bij de zuigeling te veroorzaken.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er wordt niet verwacht dat Levothyroxine Tillomed invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, omdat levothyroxine identiek is aan het van nature voorkomende schildklierhormoon.

4.8. Bijwerkingen

Bij overschrijding van de individuele tolerantiegrens voor levothyroxinenatrium of na overdosering kunnen de volgende, voor hyperthyreoïdie typische klinische symptomen optreden, vooral als de dosering bij het begin van de behandeling te snel verhoogd wordt: hartritme stoornissen (bijvoorbeeld atriumfibrilleren en extrasystolen), tachycardie, hartkloppingen, anginale aandoeningen, hoofdpijn, spierzwakte en -krampen, blozen, koorts, braken, menstruatiestoornissen, pseudotumor cerebri, tremor, rusteloosheid, insomnie, hyperhidrosis, 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 worden hervat zodra de bijwerkingen zijn verdwenen.

Er zijn gevallen van circulatoire collaps gemeld bij te vroeg geboren met een laag geboortegewicht (frequentie niet bekend, zie rubriek 4.4).

In geval van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van Levothyroxine Tillomed kunnen allergische reacties optreden, met name van de huid en de luchtwegen. Er zijn gevallen van angio-oedeem gemeld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Een verhoogde T3-waarde is een betrouwbaardere indicator van overdosering dan verhoogde T4- of fT4-waarden.

In het geval van een overdosering treden symptomen op van een opvallende stijging van metabole activiteiten (zie rubriek 4.8).

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

Symptomen die wijzen op duidelijke bèta-sympathicomimetische effecten zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinesie, kunnen verminderd worden met bètablokkers. Bij extreem hoge doseringen kan plasmaferese nuttig zijn.

Bij patiënten met een predispositie zijn geïsoleerde gevallen van aanvallen gemeld wanneer de individuele dosistolerantiegrens werd overschreden.

Overdosering van levothyroxine kan resulteren in symptomen van hyperthyreoïdie en kan leiden tot een acute psychose, met name bij patiënten die risico lopen op psychotische stoornissen.

Er is een aantal meldingen van plotselinge hartdood geweest bij patiënten met vele jaren van levothyroxinemisbruik.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: schildklierhormonen
ATC code: H03AA01

De synthetische stof levothyroxine in Levothyroxine Tillomed is qua werking identiek aan het van nature voorkomende essentiële schildklierhormoon dat door de schildklier wordt afgescheiden. Het wordt in de perifere organen omgezet in T3 en ontwikkelt, net als het endogene hormoon, zijn specifieke effecten op de T3-receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij orale inname wordt levothyroxine bijna geheel in het bovenste deel van de dunne darm geabsorbeerd. Afhankelijk van de galenische vorm bedraagt de absorptie maximaal 80%. De T_{max} is ongeveer 5 tot 6 uur.

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

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

De halfwaardetijd van levothyroxine bedraagt gemiddeld 7 dagen. Bij hyperthyreoïdie is dit korter (3-4 dagen) en bij hypothyreoïdie langer (ong. 9-10 dagen). Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 10-12 l. De lever bevat 1/3 van de totale extra-thyroidale levothyroxine, die snel uitwisselbaar is met de levothyroxine in serum. Schildklierhormonen worden voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metabolieten worden uitgescheiden via de urine en de feces. De totale metabole klaring voor levothyroxine is ongeveer 1,2 l plasma/dag.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit:

De acute toxiciteit van levothyroxine is zeer laag.

Chronische toxiciteit:

Op verschillende diersoorten (rat, hond) zijn chronische toxiciteitsonderzoeken van levothyroxine uitgevoerd. Bij hoge doses werden bij ratten tekenen van hepatopathie, een verhoogd optreden van spontane nefrose en veranderingen in het orgaangewicht waargenomen.

Reproductietoxiciteit:

Er zijn geen reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren uitgevoerd.

Mutageniteit:

Hierover is geen informatie beschikbaar. Tot nu toe zijn er nog geen aanwijzingen bekend die wijzen op schade aan nakomelingen als gevolg van veranderingen in het genoom veroorzaakt door schildklierhormonen.

Carcinogeniteit:

Er zijn geen langetermijnonderzoeken met levothyroxine bij dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Levothyroxine Tillomed 25 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 50 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 75 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 88 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 100 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat

Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 112 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 125 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 137 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 150 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 175 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Magnesiumstearaat

Levothyroxine Tillomed 200 microgram tabletten

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospondon
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal silica (anhydraat)

Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

Voor flessen met meer dan 100 tabletten: nadat de fles voor het eerst is geopend, kunnen de tabletten gedurende maximaal 3 maanden worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht..

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

Aluminium basisfolie en aluminium afdekfolie, of een basisfolie van PVC/PE/PCTFE met aluminium afdekfolie.

Verpakkingsgrootten: 28, 50, 90 en 100 tabletten

Flessen:

Verpakkingsgrootten:

500* tabletten: Levothyroxine Tillomed 25 microgram tabletten

1000* tabletten:Levothyroxine Tillomed 50 microgram en 100 microgram tabletten

*Ziekenhuisverpakkingen

HDPE-fles met schroefsluiting van PP met inductieverzegelingsfolie en een zuurstofabsorberend zakje.

Verpakkingsgrootten:

50 en 100 tabletten: Levothyroxine Tillomed 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 en 200 microgram tabletten

HDPE-fles met sluiting van PP die moeilijk te openen is door kinderen met inductieverzegelingsfolie en een zuurstofabsorberend zakje.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

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

Levothyroxine Tillomed 25 microgram tabletten	RVG 123427
Levothyroxine Tillomed 50 microgram tabletten	RVG 123439
Levothyroxine Tillomed 75 microgram tabletten	RVG 123440
Levothyroxine Tillomed 88 microgram tabletten	RVG 123441
Levothyroxine Tillomed 100 microgram tabletten	RVG 123442
Levothyroxine Tillomed 112 microgram tabletten	RVG 123443
Levothyroxine Tillomed 125 microgram tabletten	RVG 123444
Levothyroxine Tillomed 137 microgram tabletten	RVG 123445
Levothyroxine Tillomed 150 microgram tabletten	RVG 123446
Levothyroxine Tillomed 175 microgram tabletten	RVG 123447
Levothyroxine Tillomed 200 microgram tabletten	RVG 123448

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5 : 9 februari 2023