

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tirosint SOL 13 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 25 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 50 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 75 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 88 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 100 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 112 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 125 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 137 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 150 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 175 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik  
Tirosint SOL 200 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank van Tirosint SOL 13 microgram bevat 13 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 25 microgram bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 50 microgram bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 75 microgram bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 88 microgram bevat 88 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 100 microgram bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 112 microgram bevat 112 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 125 microgram bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 137 microgram bevat 137 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 150 microgram bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 175 microgram bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.  
1 ml drank van Tirosint SOL 200 microgram bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die wordt geleverd in een witte, niet-transparante verpakking voor eenmalig gebruik van 1 ml. Elke verpakking voor eenmalig gebruik is voorzien van een gekleurd etiket met de sterkte van de dosis en de productnaam (Tirosint SOL).

<b>Sterkte [microgram]</b>	<b>Kleur</b>
13	Groen
25	Oranje
50	Wit
75	Paars
88	Olijfkleurig
100	Geel
112	Magentarood
125	Bruin
137	Turkoois
150	Blauw
175	Lila
200	Roze

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van benigne struma met euthyroïde functie
- Profylaxe tegen terugkerend struma na resectie van struma met euthyroïde functie, afhankelijk van de postoperatieve hormoonstatus
- Vervanging schildklierhormoon bij hypothyroïdie
- Suppressietherapie voor maligne schildkliertumor
- Ondersteunende therapie bij thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie
- Schildkliersuppressietest

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Om ervoor te zorgen dat patiënten in overeenstemming met hun individuele behoeften kunnen worden behandeld, zijn de verpakkingen voor eenmalig gebruik beschikbaar met een dosissterktebereik tussen 13 en 200 microgram levothyroxinenatrium, zodat in het gunstigste geval slechts één verpakking voor eenmalig gebruik per dag hoeft te worden ingenomen.

De doseringsinstructies moeten worden beschouwd als richtlijnen.

De individuele dagelijkse dosering moet worden bepaald met behulp van diagnostisch laboratoriumonderzoek en van klinisch onderzoek.

Omdat er bij sommige patiënten tijdens de behandeling sprake is van een verhoogde T4- en fT4-concentratie, is de basisconcentratie van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in het serum een meer betrouwbare basis voor het bepalen van het vervolg van de behandeling.

Met uitzondering van de behandeling van pasgeborenen, waarvoor een snelle vervanging geïndiceerd is, zou behandeling met schildklierhormonen moeten beginnen met een lage dosering die vervolgens elke 2 tot 4 weken continu moet worden verhoogd totdat de volledige onderhoudsdosis bereikt is.

Bij ouderen, bij patiënten met ischemische hartziekte en bij patiënten met ernstige of langdurige hypothyroïdie moet bij het opstarten van een behandeling met schildklierhormonen bijzondere voorzichtigheid worden betracht. Er moet dan een lage aanvangsdosering (bijv. 13 microgram/dag) worden gegeven, die vervolgens langzaam en met lange tussenpozen moet worden verhoogd (bijv. een geleidelijke verhoging met 13 microgram per dag elke 2 weken), met frequente controle van de schildklierhormonen. Er moet in deze gevallen een lagere dosering dan die bij volledige vervangingstherapie worden overwogen.

Ervaring laat zien dat lagere doses ook voldoende zijn in gevallen van een laag lichaamsgewicht en een grote adenomateuze struma.

*Volwassenen:*

Dosering: zie tabel.

<b>Indicatie</b>	<b>Aanbevolen dosering (microgram levothyroxinenatrium/dag)</b>
Benigne struma met euthyroïde functie	75 – 200
Profylaxe tegen terugkerende struma na resectie van struma met euthyroïde functie	75 – 200
Vervanging schildklierhormoon bij hypothyroïdie	
– start	25 – 50
– onderhoudsdosis	100 - 200

Ondersteunende therapie bij thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie	50 - 100
Suppressietherapie bij maligne schildkliertumor	150 - 300
Diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressietest	2 x 100 of 1 x 200 (gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd)

### *Pediatrische patiënten*

De onderhoudsdosis is over het algemeen 100 tot 150 microgram per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

Voor pasgeborenen en baby's met aangeboren hypothyroïdie, waarbij snelle vervanging belangrijk is, is de aanbevolen startdoserings 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht (LG) per dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosis individueel worden aangepast aan de hand van de klinische bevindingen en de schildklierhormoon- en TSH-waarden.

Voor kinderen met verworven hypothyroïdie is de aanbevolen startdoserings 13 tot 50 microgram per dag. De dosis dient geleidelijk om de 2 tot 4 weken te worden verhoogd, afhankelijk van de klinische bevindingen en de schildklierhormoon- en TSH-waarden, totdat de volledige vervangingsdosis is bereikt.

### *Duur van het gebruik*

Gewoonlijk een levenslange behandeling bij hypothyroïdie, strumectomie of thyroïdectomie vanwege een maligne schildkliertumor en als profylaxe tegen terugkeer na resectie van een euthyroïde struma. Ondersteunende therapie voor de behandeling van hyperthyroïdie is geïndiceerd gedurende de periode van thyrostatische medicatie.

Bij benigne struma met euthyroïde functie is behandeling vereist gedurende een periode van 6 maanden tot 2 jaar. Als medicatie gedurende deze periode niet voldoende is, moet chirurgie of radioactieve jodiumtherapie voor de struma worden overwogen.

### Wijze van toediening

Het is het beste om de totale dagelijkse dosering levothyroxine 's ochtends, minstens een half uur voorafgaand aan het ontbijt, op een lege maag als een enkelvoudige dosis in te nemen.

Bij baby's dient de volledige dagelijkse dosering minstens een half uur voorafgaand aan de eerste maaltijd van de dag te worden gegeven.

Tirosint SOL kan in water of rechtstreeks in de mond worden toegediend:

- Om de oplossing in water toe te dienen, moet de inhoud van één verpakking voor eenmalig gebruik in een glas of een beker met water worden geknepen. Deze verdunde oplossing moet dan onmiddellijk worden geroerd en ingenomen. Het glas of de beker moet vervolgens worden gespoeld met extra water, dat ook moet worden ingenomen, zodat de totale dosering wordt toegediend. Tirosint SOL mag niet in een ander medium dan water worden verdund. De verpakking voor eenmalig gebruik dient onmiddellijk voorafgaand aan inname te worden geopend en als oplossing te worden bereid.
- Om de oplossing rechtstreeks (zonder water) toe te dienen, moet de inhoud van de verpakking voor eenmalig gebruik in de mond of op een lepel worden geknepen en onmiddellijk worden ingenomen; bij pasgeborenen en baby's moet de inhoud van de verpakking voor eenmalig gebruik in de wangzak of op een lepel worden geknepen en onmiddellijk worden ingenomen.
- Om de oplossing uit de verpakking voor eenmalig gebruik te verwijderen, moet de verpakking, nadat de dop ervan af is gedraaid, ondersteboven worden gehouden en het middelste, zachtere gedeelte van de verpakking langzaam met de wijsvinger en duim worden ingeknepen en **dan een paar seconden** met knijpen worden gestopt.
- Deze stap moet terwijl de verpakking ondersteboven blijft worden gehouden **minimaal 5 keer worden herhaald totdat er geen vloeibaar geneesmiddel meer uit de verpakking komt.**

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Onbehandelde adrenocorticale insufficiëntie, onbehandeld hypopituitarisme en onbehandelde hyperthyroïdie.

Behandeling met Tirosint SOL mag niet worden gestart in het geval van een acuut myocardinfarct, acute myocarditis of acute pancarditis.

Combinatietherapie van levothyroxine en thyrostatische medicatie bij hyperthyroïdie is tijdens de zwangerschap niet geïndiceerd (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het starten met een schildklierhormoontherapie of een schildkliersuppressietest, moeten de volgende stoornissen of medische aandoeningen worden uitgesloten of behandeld: coronaire insufficiëntie, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, hypopituitarisme en adrenocorticale insufficiëntie om acute bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen (zie rubriek 4.3). Autonomie van de schildklier moet ook voorafgaand aan het starten van de behandeling met schildklierhormonen worden uitgesloten of behandeld.

Bij het opstarten van levothyroxinetherapie bij patiënten met een risico op psychotische stoornissen wordt aanbevolen om te starten met een lage dosis levothyroxine en de dosering aan het begin van de behandeling geleidelijk te verhogen. Geadviseerd wordt om de patiënt nauwkeurig te monitoren. Als er tekenen van psychotische stoornissen optreden, moet aanpassing van de dosis levothyroxine worden overwogen.

Bij patiënten met coronaire insufficiëntie, hartfalen of tachyarritmie is het essentieel om zelfs een relatief milde geneesmiddel-geïnduceerde hyperthyroïdie te voorkomen. In deze gevallen is het frequent controleren van schildklierhormoonparameters noodzakelijk.

Bij secundaire hypothyroïdie moet de oorzaak worden vastgesteld voordat een vervangende therapie wordt gestart. Wanneer gecompenseerde adrenocorticale insufficiëntie wordt gediagnosticeerd, moet indien nodig een geschikte vervangende behandeling worden gestart.

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

Voorzichtigheid is vereist wanneer levothyroxine wordt toegediend aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van epilepsie. Toevallen (insulten) werden zelden vermeld in verband met het starten van een behandeling met levothyroxine en kunnen verband houden met het effect van schildklierhormoon op de convulsiedrempel.

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

Bij levothyroxinetherapie voor hypothyroïdale postmenopauzale vrouwen, die een verhoogd risico lopen op osteoporose, is een nauwkeurige monitoring van de schildklierfunctie noodzakelijk ter voorkoming van suprafysiologische bloedconcentraties van levothyroxine.

Levothyroxine mag niet worden gegeven bij een hyperthyroïdale metabolische staat, behalve als ondersteunende therapie bij de thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie.

Schildklierhormonen zijn niet geschikt voor gewichtsvermindering. Fysiologische doseringen resulteren bij euthyroïdale patiënten niet in gewichtsverlies. Suprafysiologische doseringen kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken, vooral in combinatie met bepaalde stoffen voor gewichtsverlies, d.w.z. sympathicomimetische aminen (zie rubriek 4.9).

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

Hypothyroïdie en/of verminderde controle van hypothyroïdie kan optreden wanneer orlistat en levothyroxine gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5). Patiënten die levothyroxine gebruiken, moeten worden geadviseerd om een arts te raadplegen voordat zij behandeling met orlistat beginnen, stoppen of wijzigen, omdat orlistat en levothyroxine mogelijk op verschillende tijdstippen moeten worden ingenomen en de dosis levothyroxine mogelijk moet worden aangepast. Verder wordt aanbevolen om de hormoonspiegels in het serum te monitoren.

Zie rubriek 4.5 voor instructies over diabetespatiënten en patiënten die anticoagulantia krijgen.

#### 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 middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per [1 ml drank], 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. Daarom moeten de bloedsuikerspiegels regelmatig worden gecontroleerd bij het begin van de schildklierhormoontherapie en moet de dosis antidiabetica zo nodig worden aangepast.

### *Coumarinederivaten:*

Het effect van behandeling met anticoagulantia kan toenemen, daar levothyroxine de anticoagulantia van hun plasmaproteïnebinding verdringt. Daarom moeten de stollingsparameters bij het begin van de behandeling met schildklierhormonen regelmatig worden gecontroleerd en de dosis van het anticoagulans indien nodig aangepast.

### *Colestyramine, colestipol:*

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

### *Preparaten met aluminium, ijzer of calcium:*

Van preparaten met aluminium (antacida, sucralfaat) wordt in de literatuur gemeld dat deze de werkzaamheid van levothyroxine kunnen verminderen. Levothyroxine moet daarom minimaal twee uur vóór inname van een preparaat met aluminium worden ingenomen.

Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die ijzer- en calciumzouten bevatten.

### *Salicylaten, dicoumarol, furosemide, clofibraat, fenytoïne:*

Levothyroxine kan door salicylaten, dicoumarol, furosemide in hoge doses (250 mg), clofibraat, fenytoïne en andere stoffen, worden verdreven van zijn plasmaproteïnebinding, hetgeen leidt tot een toename van de fT4-fractie.

*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 struma met mogelijk niet-gediagnosticeerde autonomie van de schildklier.

*Sertraline, chloroquine/proguanil:*

Deze stoffen verminderen de werkzaamheid van levothyroxine en leiden tot een stijging van TSH.

*Geneesmiddelen met enzym-inducerend effect:*

Geneesmiddelen die het leverenzymstelsel kunnen stimuleren, zoals barbituraten en producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L.) bevatten, zorgen mogelijk voor een verhoging van de hepatische klaring van levothyroxine.

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

*Oestrogenen:*

Bij vrouwen die anticonceptiemiddelen met oestrogeen gebruiken en bij postmenopauzale vrouwen die een hormoonvervangende therapie krijgen, kan de behoefte aan levothyroxine toenemen.

*Proteaseremmers:*

Proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, lopinavir) kunnen invloed hebben op het effect van levothyroxine. Het wordt aanbevolen de schildklierhormoonparameters zorgvuldig te monitoren. Indien nodig moet de dosis levothyroxine worden aangepast.

*Sevelameer:*

Sevelameer kan volgens meldingen de TSH-spiegels doen stijgen bij patiënten die tegelijk sevelameer en levothyroxine toegediend krijgen. Nauwkeurige monitoring van de TSH-spiegels wordt derhalve aanbevolen bij patiënten die beide geneesmiddelen toegediend krijgen.

*Tyrosinekinaseremmers:*

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

*Orlistat:*

Hypothyroïdie en/of verminderde controle van hypothyroïdie kan optreden wanneer orlistat en levothyroxine tegelijkertijd worden ingenomen. Dit kan worden veroorzaakt door een verminderde absorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine.

Patiënten die levothyroxine innemen, moeten voordat zij beginnen met een behandeling met geneesmiddelen die orlistat bevatten (bijv. alli) een arts raadplegen, omdat orlistat en levothyroxine mogelijk op verschillende tijden moeten worden ingenomen en de dosis levothyroxine mogelijk moet worden aangepast.

*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.

In een cross-over interactie studie bij gezonde vrijwilligers verminderde gelijktijdige of gespreide (12 uur interval) toediening van 40 mg omeprazol met vertraagde afgifte met 600 µg levothyroxine orale oplossing de levothyroxine absorptie ( $C_{max}$  en  $AUC_{0-2h}$ ) met minder dan 10%, zonder de totale blootstelling 48 uur na inname ( $AUC_{0-48h}$ ) te beïnvloeden. Hoewel dit geen klinisch relevante interactie suggereert tussen levothyroxine orale oplossing en PPI's, kan er door de grote interindividuele variabiliteit in de respons op levothyroxine, in individuele gevallen een interactie aanwezig zijn. Regelmatige controle van de schildklierfunctie en klinische controle worden aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling. Het kan nodig zijn de dosis schildklierhormonen te verhogen.

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

*Interferentie met laboratoriumonderzoek:*

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

*Sojaproducten:*

Sojaproducten kunnen de absorptie in de darmen van levothyroxine verminderen. In het bijzonder bij het begin van de therapie of na een dieet met soja, is het mogelijk dat de dosis levothyroxine moet worden aangepast.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De behandeling met levothyroxine dient in het bijzonder tijdens de zwangerschap en de borstvoeding consequent te worden gegeven. Het kan ook nodig zijn om de dosis in de loop van de zwangerschap te verhogen.

*Zwangerschap*

Afgaande op ervaringen met mensen zijn er geen aanwijzingen voor misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit bij gebruik van levothyroxine binnen het aanbevolen dosisbereik gedurende de zwangerschap. De neonatale ontwikkeling is afhankelijk van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is nodig voor de ontwikkeling van de hersenen van het kind. Daarom moet in het bijzonder gedurende de zwangerschap een continue behandeling van schildklierhormonen worden gegeven. Tijdens de zwangerschap kan het nodig zijn de dosis te verhogen.

Aangezien verhogingen van TSH-waarden in serum al na 4 weken zwangerschap kunnen optreden, moeten zwangere vrouwen die levothyroxine gebruiken, hun TSH elk trimester laten meten om te bevestigen dat de TSH-waarden van het maternale serum binnen het specifieke referentiebereik voor het trimester van de zwangerschap vallen. Verhoogde serum-TSH-waarden moeten gecorrigeerd worden door een verhoging van de dosis levothyroxine. Aangezien TSH-waarden postpartum vergelijkbaar zijn met preconceptiewaarden, moet de dosis levothyroxine direct na de bevalling weer worden aangepast naar de dosering van vóór de zwangerschap. De TSH-serumspiegel moet 6 tot 8 weken postpartum worden bepaald.

*Borstvoeding:*

Levothyroxine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentraties binnen het aanbevolen dosisbereik zijn niet zo hoog dat deze bij pasgeborenen hyperthyroïdie of TSH-suppressie veroorzaken. Levothyroxine kan tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

*Gebruiken als ondersteunende behandeling met thyrostatica*

Levothyroxine mag niet tegelijk met thyrostatica worden gegeven bij hyperthyroïdie gedurende de zwangerschap. 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**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar omdat levothyroxine identiek is aan het natuurlijke schildklierhormoon, wordt niet verwacht dat Tirosint SOL enige invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bij juist gebruik en monitoring via klinisch onderzoek en diagnostisch laboratoriumonderzoek, worden tijdens de behandeling met Tirosint SOL verwaarloosbare bijwerkingen verwacht. Wanneer de sterkte van de

dosering niet wordt verdragen of wanneer er gezien de individuele behoefte onbedoeld suprafysiologische dosering worden bereikt (d.w.z. overdosering), kunnen symptomen optreden die overeenkomen met de symptomen van hyperthyroïdie, zoals tachycardie, hartkloppingen, hartritmestoornissen, angina pectoris, hoofdpijn, spierzwakte en spierkrampen, blozen, koorts, braken, menstruatiestoornissen, pseudotumor cerebri, rilling, innerlijke rusteloosheid, slapeloosheid, hyperhidrose, gewichtsverlies en diarree.

In dergelijke gevallen moet de dagelijkse dosering worden verlaagd of de medicatie gedurende een aantal dagen onderbroken. Zodra de bijwerking weer verminderd is, kan de behandeling worden voortgezet met een voorzichtige dosering.

In gevallen van overgevoeligheid voor een van de stoffen van Tirosint SOL, kunnen allergische reacties van de huid of de luchtwegen optreden.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn geclassificeerd volgens hun frequentie met gebruik makend van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1- Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend	Angi-oedeem, huiduitslag, urticaria

#### 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](http://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 die een opvallende stijging van metabole activiteit laten zien (zie rubriek 4.8). Afhankelijk van de mate van overdosering, wordt aanbevolen de patiënt te laten stoppen met het innemen van de drank en een controleonderzoek te laten ondergaan.

Symptomen kunnen zich manifesteren als opvallende bèta-adrenerge effecten, zoals tachycardie, angst, opwinding en hyperkinese. De symptomen kunnen worden verminderd met behulp van bètablokkers. Bij extreme doses kan plasmaferese nuttig zijn.

Bij gepredisponerde patiënten zijn geïsoleerde gevallen van epileptische aanvallen gemeld bij toediening van een hogere dosis dan de individueel verdraagbare maximale dosis.

Overdosering met levothyroxine kan resulteren in symptomen van hyperthyroïdie en kan een acute psychose veroorzaken, met name bij patiënten die een risico lopen op een psychotische stoornis.

Na een overdosis bij mensen (met neiging tot suïcide) werden doses van 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen.



Er zijn een aantal meldingen van plotselinge hartdood geweest bij patiënten die gedurende vele jaren levothyroxine hebben misbruikt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: schildklierhormonen  
ATC-code: H03A A01

De synthetische stof levothyroxine in Tirosint SOL is qua werking identiek aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon dat voornamelijk in de schildklier wordt gevormd. Het wordt in de perifere organen omgezet in T3 en het toont, net als het natuurlijke hormoon, zijn kenmerkende effecten op de T3- receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Oraal toegediend levothyroxine wordt vrijwel exclusief geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van de dunne darm. Afhankelijk van de aard van de farmaceutische formulering wordt maximaal 80% geabsorbeerd.  $T_{max}$  ligt tussen de 1 en 5 uur.

Na het beginnen met de orale therapie worden de effecten na 3 – 5 dagen waargenomen. Levothyroxine vertoont een extreem hoge plasmaproteïnebinding met 99,97%. Er vindt geen covalente binding plaats; daarom is er een continue en zeer snelle uitwisseling tussen plasmaproteïnegebonden hormoon en de vrijhormoonfractie.

Vanwege de hoge proteïnebinding kan levothyroxine noch door hemodialyse noch door hemoperfusie uit het lichaam worden verwijderd.

De eliminatiehalfwaardetijd van levothyroxine is gemiddeld ongeveer 7 dagen. Bij hyperthyroïdie is deze korter (3 – 4 dagen) en bij hypothyroïdie langer (ongeveer 9 – 10 dagen). Het verdeelingsvolume ligt tussen de 10 en 12 liter. Een derde van het levothyroxine dat zich buiten de schildklier bevindt, wordt in de lever aangetroffen en kan snel worden uitgewisseld met serum-levothyroxine. Schildklierhormonen worden voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metaboliëten worden uitgescheiden via urine en feces. De metabole klaring is ongeveer 1,2 liter plasma per 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 chronischtoxiciteitsstudies uitgevoerd. Bij hoge doses werden bij ratten tekenen van hepatopathie, een verhoogd optreden van spontane nefrose en veranderingen in het orgaangewicht waargenomen.

#### *Reproductietoxiciteit:*

Reproductietoxiciteitsstudies op dieren zijn niet uitgevoerd.

#### *Mutageniciteit:*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mutagene potentieel van levothyroxine. Tot dusver zijn geen verdachte bevindingen of bewijzen gerapporteerd die suggereren dat schildklierhormonen nakomelingen zouden kunnen beschadigen door veranderingen in het genoom te veroorzaken.

#### *Carcinogeniteit:*

Chronische studies met levothyroxine op dieren hebben niet plaatsgevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycerol 85%

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

12 maanden

Na de eerste opening van het sachet: 15 dagen

Na de eerste opening van de verpakking voor eenmalig gebruik moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van de geopende verpakking van het geneesmiddel.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte, niet-transparante 1 ml verpakking voor eenmalig gebruik van lagedichtheidpolyethyleen (LDPE) in een sachet van polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen (PET/Alu/PE) met daarin een strip met 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootte: 30 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi

Italië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tirosint SOL 13 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123585

Tirosint SOL 25 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123586

Tirosint SOL 50 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123587

Tirosint SOL 75 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123588

Tirosint SOL 88 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123589  
Tirosint SOL 100 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123590  
Tirosint SOL 112 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123591  
Tirosint SOL 125 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123592  
Tirosint SOL 137 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123593  
Tirosint SOL 150 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123594  
Tirosint SOL 175 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123595  
Tirosint SOL 200 microgram drank in verpakking voor éénmalig gebruik: RVG 123596

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2019

Datum van laatste verlenging: 31 juli 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.5: 06 december 2024