SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxinenatrium Aristo 25 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 50 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 75 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 88 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 100 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 112 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 125 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 137 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 150 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 175 microgram, tabletten
Levothyroxinenatrium Aristo 200 microgram, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levothyroxinenatrium Aristo 25 microgram
Elke tablet bevat 25 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 50 microgram
Elke tablet bevat 50 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 75 microgram
Elke tablet bevat 75 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 88 microgram
Elke tablet bevat 88 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 100 microgram
Elke tablet bevat 100 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 112 microgram
Elke tablet bevat 112 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 125 microgram
Elke tablet bevat 125 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 137 microgram
Elke tablet bevat 137 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 150 microgram
Elke tablet bevat 150 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 175 microgram
Elke tablet bevat 175 microgram watervrij levothyroxinenatrium.
Levothyroxinenatrium Aristo 200 microgram
Elke tablet bevat 200 microgram watervrij levothyroxinenatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Levothyroxinenatrium Aristo tabletten zijn witte, ronde, ongecoate, gewelfde tabletten (snap-tab) met een breukstreep aan de ene kant en de numerieke sterkte (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 of 200) aan de andere. De tabletten hebben een diameter van ongeveer 7 mm en een hoogte van ongeveer 3 mm.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levothyroxinenatrium Aristo 25-200 microgram
- Hypothyreoïdie
- Profylaxe van terugval na een chirurgische ingreep voor euthyroïde struma
- Behandeling van goedaardige euthyroïde struma
- Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker, vooral na thyreoïdectomie

Levothyroxinenatrium Aristo 25-100 microgram
- Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie, zodra de status van euthyreoïdie is bereikt

Levothyroxinenatrium Aristo 100/150/200 microgram
- Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten

4.2 Dosering en wijze van toediening

Schildklier hormoon behandeling/aanvulling
Dosering
Het doseringsadvies geldt alleen als richtlijn. De individuele dagelijkse dosering moet aan de hand van diagnostische laboratoriumtests en klinische onderzoeken worden vastgesteld. Bij een resterende schildklierfunctie kan een lagere vervangende dosis voldoende zijn.

Bij oudere patiënten, bij patiënten met coronaire hartziekte en bij patiënten met ernstige of chronische hypothyreoïdie, moet de behandeling met schildklierhormoon met de nodige voorzichtigheid worden gestart, d.w.z. door eerst een lage dosis te kiezen (bijv. 12,5 microgram per dag) en dit langzaam en met langere tussenpozen te verhogen (bijv. een graduele verhoging met 12,5 microgram per dag gedurende 2 weken), met frequente controle van het schildklierhormoon. Ervaring heeft aangetoond dat een lagere dosis ook voldoende is bij patiënten met een laag lichaamsgewicht en patiënten met een nodulaire struma.

Aangezien de T_4- of fT_4-spiegel bij sommige patiënten verhoogd kan zijn, is een bepaling van de serum TSH-concentratie beter geschikt voor het controleren van de behandeling.

Pediatrische patiënten
Bij kinderen met verworven hypothyreoïdie wordt een eerste dosis van 12,5-50 microgram per dag aanbevolen. De dosering dient elke 2 tot 4 weken geleidelijk te worden verhoogd aan de hand van de klinische bevindingen en metingen van de schildklierhormoon- en TSH-waarden tot de volledige vervangingsdosering is bereikt.
De onderhoudsdosis is over het algemeen 100 tot 150 microgram per m^2 lichaamsoppervlak per dag.

Congenitale hypothyreoïdie bij neonaten en zuigelingen
Bij pasgeborenen en zuigelingen met aangeboren hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, wordt een aanvankelijke dosering van 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht per dag gedurende de eerste 3 maanden aanbevolen. Daarna moet de dosering op individuele basis worden aangepast aan de hand van klinische bevindingen en metingen van de schildklierhormoon- en TSH-waarden.

Indicatie	**Aanbevolen dosering** (microgram levothyroxinenatrium/dag)	
Hypothyreoïdie bij volwassenen - startdosering - onderhoudsdosering (verhoogd met tussenpozen van 2 tot 4 weken in stappen van 25-50 microgram)	 25 – 50 100 - 200	
Hypothyreoïdie bij kinderen - startdosering - onderhoudsdosering (verhoogd met tussenpozen van 2 tot 4 weken)	 12,5 – 50 100 - 150 /m² lichaamsoppervlak	
Hypothyreoïdie bij pasgeborenen en zuigelingen - startdosering voor de eerste 3 maanden - onderhoudsdosering	 10 – 15 microgram per kg lichaamsgewicht Individuele aanpassing volgens de klinische bevindingen en schildklierhormoon- en TSH-waarden	
Profylaxe van terugval voor euthyroïde struma	75 - 200	
Behandeling van goedaardige euthyroïde struma	75 - 200	
Onderdrukkende en vervangingstherapie bij schildklierkanker	150 - 300	
Bijkomende aanvulling tijdens anti-thyreoïdie medicinale behandeling van hyperthyreoïdie	50 - 100	
Diagnostisch gebruik voor schildkliersuppressietesten	Levothyroxinenatrium Aristo 100 microgram	200 microgram (2 tabletten) per dag gedurende 14 dagen voor de test
	Levothyroxinenatrium Aristo 150 microgram	150 microgram (1 tablet) per dag gedurende 14 dagen voor de test
	Levothyroxinenatrium Aristo 200 microgram	200 microgram (1 tablet) per dag gedurende 14 dagen voor de test

Wijze van toediening
De totale dagelijkse dosering wordt ‘s ochtends ten minste een half uur voor het ontbijt op een nuchtere maag ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel en bij voorkeur met wat vloeistof (bijv. een half glas water) worden doorgeslikt.

Baby’s krijgen de totale dagelijkse dosering ten minste een half uur voor de eerste voeding van de dag, bij voorkeur met wat water om doorslikken te vergemakkelijken. Indien nodig kan de tablet worden verdeeld.
Het wordt niet aanbevolen tabletten te verpulveren en te verdelen in water of andere vloeistoffen, omdat dit tot een onnauwkeurige dosering kan leiden.

Verdelen van de tabletten
Plaats de tablet met de breukstreep naar boven gericht op een hard, vlak oppervlak. Om het tablet te verdelen, drukt u met uw duim recht in het midden van de tablet.

De duur van de behandeling
In de meeste gevallen is de behandeling levenslang in geval van gebruik bij hypothyreoïdie en thyreoïdectomie door thyreoïdmaligniteiten, meerdere maanden of jaren en zelfs levenslang bij profylaxe van terugval van euthyreoïde struma, of is het afhankelijk van de periode waarin de medicatie voor anti-thyreoïdie toegediend wordt als gelijktijdige therapie van hypothyreoïdie.

Voor de behandeling van euthyroïde struma is een behandelduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Als de medische behandeling met levothyroxine binnen deze tijd niet voldoende is gebleken, moeten andere therapeutische opties overwogen worden.

Voor het uitvoeren van een schildklier suppressietest, wordt dagelijks 150 of 200 microgram levothyroxine ingenomen gedurende 14 dagen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Onbehandelde hyperthyreoïdie
- Onbehandelde subklinische (onderdrukte serum-TSH-spiegel met normale T_3- en T_4-spiegels van welke etiologie dan ook) onbehandelde thyreotoxicose;
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie;
- Onbehandelde hypofysaire insufficiëntie;
- Behandeling met dit middel mag niet worden gestart bij acuut myocardinfarct, acute myocarditis en acute pancarditis;
- Combinatietherapie van levothyroxine en anti-thyroïde middelen voor hyperthyreoïdie is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Schildklierhormonen mogen niet gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyroïde patiënten veroorzaakt een behandeling met levothyroxine geen gewichtsverlies. Hoge doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende ongewenste effecten veroorzaken, zoals symptomen van hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.9), vooral wanneer levothyroxine in hoge doses gecombineerd wordt met bepaalde stoffen voor gewichtsverlies, en dan vooral met sympathicomimetische aminen (zie rubriek 4.5).

In combinatie met producten voor gewichtsverlies, zoals orlistat, kan een verminderde controle van hypothyreoïdie optreden (zie rubriek 4.5). Om dit te voorkomen dienen levothyroxine en geneesmiddelen voor gewichtsverlies, zoals orlistat, met een tussenpoos van ten minste 4 uur te worden toegediend. Regelmatig controleren op veranderingen in de schildklierfunctie is noodzakelijk.

Als een overstap naar een ander levothyroxine-bevattend product nodig is, is het noodzakelijk om tijdens de overgangsperiode een nauwgezette monitoring, inclusief een klinische en biologische monitoring, uit te voeren vanwege een mogelijk risico op schildklieronbalans. Bij sommige patiënten kan een dosisaanpassing nodig zijn.
Voorzichtigheid is vereist in de volgende omstandigheden om de schildklier in evenwicht te houden, met name:
- vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden (zie rubriek 4.6)

- hypothyreoïdie, aangeboren of verworven in de kinderjaren
- suppressiebehandeling bij patiënten met eerdere kanker van de schildklier, voornamelijk bij zwakke patiënten of bejaarde patiënten
- patiënten met centrale hypothyreoïdie
- patiënten met hartklachten
- patiënten met diabetes mellitus of insipidus, evenals voor patiënten die antistollingstherapie ondergaan (zie rubriek 4.5).

Voordat met schildklierhormoontherapie wordt begonnen, moeten de volgende ziekten of aandoeningen worden uitgesloten of behandeld:
- coronaire hartziekte
- angina pectoris
- arteriosclerose
- hoge bloeddruk
- hypofyse- en/of bijnierschorsinsufficiëntie
- autonome schildklier.

Voorafgaand aan het uitvoeren van de schildklier suppressietest, moeten deze ziekten en aandoening ook uitgesloten worden of behandeld, met uitzondering van een autonome schildklier, wat de reden kan zijn voor de uitvoering van de suppressietest.

In geval van bijnierschorsdisfunctie, dient dit te worden behandeld voordat de therapie met levothyroxine wordt gestart door een adequate vervangende behandeling om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen (zie rubriek 4.3).

Behandeling met levothyroxine van patiënten met bijnierinsufficiëntie kan reacties veroorzaken, zoals duizeligheid, zwakte, malaise, gewichtsverlies, lage bloeddruk en bijniercrisis. Het is aanbevolen om een therapie met corticosteroïden te starten, voordat in deze gevallen levothyroxine wordt gegeven.

Vervangingstherapie kan een verhoogde dosering van insuline veroorzaken of andere behandeling van diabetes (zie rubriek 4.5). Zorgvuldigheid is vereist bij patiënten met diabetes mellitus en diabetes insipidus.

Als er een autonome schildklier wordt vermoed, wordt aanbevolen dat er een TRH-test of een suppressiescintigram wordt uitgevoerd.

Zelfs een betrekkelijk lichte, door een geneesmiddel veroorzaakte hyperthyreoïdie moet absoluut worden vermeden in gevallen van coronaire hartziekte, hartfalen, tachyaritmie, chronische hypothyreoïdie of bij patiënten met een myocardinfarct. De eerste dosis en dosisverhogingen moeten zorgvuldig worden gekozen. Een te hoge begindosis of een te snelle dosisverhoging kan leiden tot angina pectoris, hartritmestoornissen, myocardinfarct, hartfalen of plotse stijging van de bloeddruk, of kan de symptomen ervan verergeren. Bij schildklierhormoontherapie moeten deze patiënten vaker worden gecontroleerd voor schildklierhormoonparameters (zie rubriek 4.2).

Bij personen waarvan wordt vermoed dat ze een cardiovasculaire aandoening hebben of een hoog risico lopen, is het belangrijk om vóór de aanvang van de behandeling met levothyroxine een ECG uit te voeren om veranderingen te detecteren die consistent zijn met ischemie; in dat geval moet levothyroxine met een lage dosis worden gestart, gevolgd door voorzichtige dosisverhoging om verslechtering van ischemie of het sneller optreden van een infarct te voorkomen.

Een langdurige behandeling met levothyroxine is geassocieerd met een toename in botresorptie, waardoor de botmineraaldichtheid kleiner wordt. Bij het toedienen van een behandeling met levothyroxine bij postmenopauzale vrouwen die een verhoogd risico hebben op osteoporose, moet de schildklierfunctie vaker worden gecontroleerd om suprafysiologische bloedconcentraties van

levothyroxine te voorkomen en de dosering van levothyroxine dient te worden getitreerd tot het laagst mogelijke niveau (zie rubriek 4.8)

Zorgvuldigheid is vereist als levothyroxine aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van epilepsie wordt toegediend. Toevallen zijn zelden gemeld in verband met het beginnen van levothyroxinebehandeling of bij snelle verhoging van de dosering levothyroxine, en deze kunnen verband houden met het effect van schildklierhormonen op de drempel voor toevallen.

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 langzaam te verhogen. Monitoring van de patiënt wordt geadviseerd. Als er tekenen van psychotische stoornissen optreden, moet aanpassing van de dosis levothyroxine worden overwogen.

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.

Ouders van wie de kinderen een middel voor de schildklier krijgen, moet worden geadviseerd dat er gedurende de eerste paar maanden van de behandeling gedeeltelijk verlies van haar kan optreden, maar dat dit effect meestal van voorbijgaande aard is en dat het vervolgens meestal weer aangroeit.

Patiënten met myxoedeem zijn gevoeliger voor schildklierhormonen. Bij deze patiënten moet de begindosis laag zijn en moet men deze dosis langzaam verhogen.

De opname van levothyroxine is minder goed bij patiënten met malabsorptiesyndroom. Het is aanbevolen om de malabsorptie te behandelen om een doeltreffende behandeling met levothyroxine met een regelmatige dosis levothyroxine te verzekeren.

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).

Levothyroxinenatrium Aristo bevat natrium
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

Interacties met invloed op andere geneesmiddelen, die absorbtie van levothyroxine verlagen
Ionenwisselaarharsen
Cholestyramine, calcium, aluminium, magnesium, ijzersupplementen, polystyreensulfonaten, sucralfaat, lanthanum, galzuursequestranten (bv. colestipol), anion-/kationwisselaarharsen (bv. kayexalaat, sevelamer) cimetidine en protonpompremmers verminderen de opname van levothyroxine. De dosis van levothyroxine en de hiervoor genoemde geneesmiddelen moeten zo veel mogelijk worden gescheiden, dat wil zeggen tenminste 4-5 uur, om interactie in de maag of de dunne darm te vermijden.

Sojaproducten en vezelrijke voeding
Sojaproducten en vezelrijke voeding kunnen de absorptie van levothyroxine in het maag-darmkanaal verminderen. Er zijn bij kinderen meldingen geweest van een stijging in de serum-TSH-spiegel als zij een dieet met soja kregen en een behandeling met levothyroxine voor aangeboren hypothyreoïdie. Er kunnen ongebruikelijk hoge doses levothyroxine nodig zijn om normale serumconcentraties van T_4 en TSH te bereiken. Tijdens en na beëindiging van een dieet dat soja bevat, is nauwlettende controle nodig van de serumconcentraties van T_4 en TSH; een aanpassing van de dosis levothyroxine kan noodzakelijk zijn.

Producten voor gewichtsverlies (inclusief orlistat)
Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van hypothyreoïdie kan optreden wanneer levothyroxine en orlistat tegelijkertijd worden ingenomen. Dit kan te wijten zijn aan een verminderde absorptie van levothyroxine en/of jodiumzouten. Zie ook rubriek 4.4.

Protonpompremmers (PPI's)
Gelijktijdige toediening met protonpompremmers kan een afname van de absorptie van de schildklierhormonen veroorzaken als gevolg van de verhoging van de pH in de maag veroorzaakt door protonpompremmers.
Regelmatige controle van de schildklierfunctie en klinische controle wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling. Het kan nodig zijn om de dosis schildklierhormonen te verhogen. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer de behandeling met PPI wordt beëindigd.

Interacties met invloed op levothyroxine
Propylthiouracil, glucocorticoïden, propranolol, lithium, jodium, orale contrastmiddelen en bètareceptorblokkers
Deze verbindingen remmen de omzetting van T_4 naar T_3 en verminderen dus ook het therapeutisch effect.

Amiodaron en jodiumhoudende contrastmiddelen
Door hun hoog jodiumgehalte kunnen de middelen zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie veroorzaken. Men moet met name voorzichtig zijn bij patiënten met nodulaire kropgezwellen met mogelijk niet-ontdekte autonomie. Als gevolg van dit effect van amiodaron op de schildklierfunctie kan een aanpassing van de dosis levothyroxinenatrium nodig zijn.

Ontstekingsremmers, furosemide, clofibraat
Levothyroxine kan van de plasma-eiwitbinding worden verdrongen door salicylaten, fenylbutazon, hoge doses (250 mg) furosemide, clofibraat en andere stoffen. Dit leidt tot een verhoging van de plasmaspiegel van vrij levothyroxine (fT_4).

Anti-epileptica
Anti-epileptica, zoals carbamazepine en fenytoïne, versterken het metabolisme van schildkierhormonen en kunnen ze verdringen van plasma-eiwitten. Het opstarten of stopzetten van een therapie met anti-epileptica kan de vereiste dosis levothyroxinenatrium veranderen.

Anticonceptiva op basis van oestrogeen, medicijnen gebruikt tijdens postmenopauzale hormoonvervanging
De behoefte aan levothyroxine kan bij gebruik van anticonceptiva op basis van oestrogeen of tijdens postmenopauzale hormoonvervangende therapie toenemen.

Androgeen
Androgenen kunnen de serumconcentraties van thyroxine-bindende globulines verlagen.

Statines
Meldingen wijzen erop dat sommige HMG-CoA-reductaseremmers (statines), zoals simvastatine en lovastatine, de nood aan schildklierhormonen kunnen verhogen bij patiënten die een

levothyroxinetherapie ontvangen. Het is onbekend of dit het geval is voor alle statines. Nauwgezette controle van de schildklierfunctie en juiste dosisaanpassingen van levothyroxine kunnen noodzakelijk zijn als levothyroxine en statines tegelijkertijd worden voorgeschreven.

Sertraline, chloroquine/proguanil
Deze stoffen verminderen de doeltreffendheid van levothyroxine en verhogen de TSH-serumspiegel.

Tyrosinekinaseremmers
Behandeling met tyrosinekinaseremmers (bv. imatinib en sunitinib) werd geassocieerd met een verhoogde doseringsvereisten van levothyroxine bij patiënten met hypothyreoïdie.

Effecten van geneesmiddelen die cytochroom P-450 induceren
Enzyminducerende geneesmiddelen zoals barbituraten, rifampicine, primidon en producten die sint-janskruid (Hypericum perforatum L.) bevatten, kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, wat resulteert in verlaagde serumconcentraties van schildklierhormoon. Daarom kunnen patiënten die schildkliervervangende therapie krijgen een verhoging van hun dosis schildklierhormoon nodig hebben als deze producten gelijktijdig worden gegeven.

Proteaseremmers
Post-marketingmeldingen wijzen op een mogelijke interactie tussen geneesmiddelen die ritonavir bevatten en levothyroxine. Bij patiënten die worden behandeld met levothyroxine moet ten minste de eerste maand na start en/of stopzetting van de behandeling met ritonavir het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) worden gecontroleerd.

Methadon, 5-fluorouracil
Methadon en 5-fluorouracil kunnen serumconcentratie van thyroxine-bindend globuline verhogen en daardoor een verhoging van de doseringsvereisten voor levothyroxine veroorzaken.

Interacties die andere geneesmiddelen beïnvloeden
Antidiabetica
Levothyroxine kan het bloedglucoseverlagende effect van antidiabetica verminderen. Bloedglucoseconcentraties moeten daarom bij patiënten met diabetes regelmatig worden gecontroleerd, met name in het begin van schildklierhormoontherapie. De bloedglucoseverlagende dosering moet worden aangepast als dat nodig is. Verlaging van de dosis levothyroxine kan hypoglykemie veroorzaken als de dosis insuline of orale antidiabetica dezelfde blijft.

Coumarinederivaten
Levothyroxine kan het effect van coumarinederivaten versterken door verdringing van plasmaproteïnebinding. Bij concomitante behandeling is daarom regelmatige controle van bloedstolling nodig en de dosis van het antistollingsmiddel moet zo nodig worden aangepast (dosisvermindering).

Digitalispreparaten
Als een behandeling met levothyroxine wordt gestart bij patiënten die digitalis gebruiken, moet de dosis digitalis misschien worden aangepast. De dosis digoxine moet bij hyperthyreoïdie patiënten misschien geleidelijk worden verhoogd tijdens het verloop van de behandeling omdat patiënten in het begin vrij gevoelig zijn voor digoxine.

Tricyclische antidepressiva
Levothyroxine verhoogt de gevoeligheid van receptoren voor catecholamines en versnelt dus de reactie op tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, imipramine, dosulepine); gelijktijdig gebruik kan hartritmestoornissen veroorzaken.

Sympathicomimetische middelen
De effecten van sympathicomimetische middelen (zoals adrenaline en fenylefrine) worden versterkt.

Fenytoïne
Het niveau aan fenytoïne kan door levothyroxine worden verhoogd.

Interferentie met laboratoriumonderzoek
Bepaalde geneesmiddelen kunnen de schildklierfunctietests beïnvloeden en hiermee moet rekening worden gehouden bij het monitoren van een patiënt op levothyroxine.
Vals lage plasmaconcentraties zijn waargenomen bij gelijktijdige ontstekingsremmende behandelingen, zoals fenylbutazon of acetylsalicylzuur, met een levothyroxinetherapie. Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur met levothyroxine leidt tot een eerste, voorbijgaande verhoging van vrij T4 in serum. Voortgezette toediening resulteert in normale concentraties van vrij T4 en TSH en klinisch hebben patiënten dus geen schildklierziekte meer.
Biotine kan schildklierimmunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Behandeling met levothyroxine moet tijdens de zwangerschap consequent worden gegeven. De dosis levothyroxine kan verhoogd worden als gevolg van de verhoogde oestrogeen spiegel.

Aangezien verhogingen van TSH in het serum al na 4 weken zwangerschap kunnen optreden, moeten zwangere vrouwen die levothyroxine gebruiken hun TSH tijdens elk trimester laten meten, om te bevestigen dat de TSH-waarden van het maternale serum binnen het trimester-specifieke zwangerschapsreferentiegebied liggen. Een verhoogd TSH-niveau in serum moet worden behandeld met een hogere dosis levothyroxine. Aangezien TSH-niveaus in serum na de bevalling vergelijkbaar zijn met de waarde vóór de conceptie, kan de dosis levothyroxine worden verlaagd tot de dosis van vóór de zwangerschap. Een serum-TSH-gehalte moet 6-8 weken postpartum worden verkregen.

De ervaring heeft aangetoond dat er geen aanwijzingen zijn voor door geneesmiddelen veroorzaakte teratogeniteit en/of foeto-toxiciteit bij mensen bij het aanbevolen therapeutische dosisniveau. Hypo- of hyperactiviteit van de schildklier bij de moeder kan echter een ongunstige invloed hebben op foetale uitkomst of welzijn. Overmatig hoge dosis levothyroxine tijdens de zwangerschap kan een negatief effect hebben op de foetale en postnatale ontwikkeling.

Combinatietherapie van hyperthyreoïdie met levothyroxine en anti-thyroïde middelen is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Een dergelijke combinatie zou hogere doses anti-thyroïde middelen vereisen, waarvan bekend is dat ze de placenta passeren en hypothyreoïdie bij de baby veroorzaken.
Suppressietests mogen tijdens de zwangerschap niet uitgevoerd worden.

Borstvoeding
Behandeling met levothyroxine dient consistent te worden gegeven tijdens het geven van borstvoeding. Levothyroxine wordt tijdens de lactatie uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentraties die worden bereikt bij de aanbevolen therapeutische dosisniveaus zijn niet voldoende om ontwikkeling van hyperthyreoïdie of suppressie van TSH-afscheiding bij de baby te veroorzaken. Het kan echter voldoende zijn om te interfereren met neonatale screening op hypothyreoïdie.

Suppressietests mogen niet uitgevoerd worden tijdens de borstvoeding.

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

Er zijn geen studies beschikbaar naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat levothyroxine identiek is aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon, wordt

van levothyroxine niet verwacht dat dit enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn meestal indicatief voor overmatige dosering en verdwijnen meestal bij een verlaging van de dosering of het staken van de behandeling gedurende een paar dagen.
De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en/of tijdens het gebruik terwijl het op de markt was en zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en ingedeeld volgens de MedDRA-systeem-orgaanklasse.
Frequentiecategorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie:
Zeldzaam (≥1/10.000 tot <1/1.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De frequentie van de volgende bijwerkingen is **niet bekend**:

Orgaansysteemklasse	**Bijwerkingen**
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, pruritus en oedeem: In geval van overgevoeligheid voor levothyroxine of een van de hulpstoffen, kunnen allergische reacties van de huid (erytheem) en de luchtwegen (dyspneu) optreden.
Endocriene aandoeningen	Thyrotoxische crisis[1], hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.9)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	Rusteloosheid, agitatie, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, hoofdpijn, convulsies
Hartaandoeningen	Angina pectoris, aritmieën, palpitaties, tachycardie, hartfalen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Verhoogde bloeddruk, overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, overgeven, misselijkheid, abdominale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose, angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, spierspasmen, spierzwakte, osteoporose bij suppressieve dosering van levothyroxine (vooral bij postmenopauzale vrouwen, voornamelijk bij lange behandelperiode)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, malaise, oedeem
Onderzoeken	Gewichtsafname

[1] Sommige patiënten kunnen een ernstige reactie op hoge niveaus van schildklierhormoon ervaren. Dit wordt een "schildkliercrisis" genoemd met mogelijk de volgende symptomen: hyperpyrexie, tachycardie, aritmie, hypotensie, hartfalen, geelzucht, verwardheid, toevallen en coma.

Pediatrische patiënten

Orgaansysteemklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Zenuwstelselaandoeningen	Zeldzaam	Goedaardige intracraniële hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Tijdelijk haarverlies
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Voortijdige sluiting van epifyse bij kinderen

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Niet bekend	Craniostenose bij zuigelingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Temperatuur-intolerantie

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

Symptomen
Hyperthryoidisme kan veroorzaakt worden door ongebalanceerde behandeling of levothyroxine overdosering.
Een verhoogde T_3-spiegel is een meer betrouwbare aanwijzing voor een overdosering dan een verhoogde T_4- of vrij T_4-concentratie.
De volgende symptomen kunnen worden waargenomen (naast verergering van bijwerkingen): agitatie, verwardheid, prikkelbaarheid, koorts, pijn op de borst (angina), snelle of onregelmatige hartslag, tachypneu, spierkrampen, hoofdpijn, rusteloosheid, hyperactiviteit, blozen, zweten, mydriase, diarree, tremor, slapeloosheid, hyperpyrexie, affectlabiliteit, vermoeidheid, angst en nervositeit. Bij gevoelige patiënten zijn geïsoleerde gevallen van convulsies gemeld bij overschrijding van de individuele dosis-tolerantielimiet.

In gevallen van intoxicatie incidentie (zelfmoordpogingen) bij mensen werden doses tot 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen. Ernstige complicaties, zoals een bedreiging voor vitale functies (ademhaling en bloedsomloop), worden niet verwacht, tenzij er sprake is van coronaire hartziekte.
Desalniettemin zijn er af en toe gevallen van thyreotoxische crisis gemeld na ernstige of chronische intoxicatie, wat leidde tot epileptische aanvallen, hartritmestoornissen, hartfalen en coma.
Individuele gevallen van plotselinge hartdood zijn gemeld bij patiënten die jarenlang misbruik maakten van levothyroxine.

Het kan tot 6 dagen duren voordat klinische hyperthyreoïdie zichtbaar is.

Behandeling
De behandeling is meestal symptomatisch en ondersteunend.

Het doel van de therapie is het herstel van de klinische en biochemische euthyroïde toestand door de levothyroxinedosering te stoppen of te verlagen, en andere maatregelen indien nodig, afhankelijk van de klinische toestand.

In het geval van een acute overdosering kan de gastro-intestinale absorptie worden verminderd door toediening van medicinale kool. Voor ernstige bèta-sympathicomimetische effecten zoals tachycardie, angsttoestand, agitatie en hyperkinesie, kunnen de symptomen worden verlicht met bètareceptorblokkers (propranolol), diazepam en/of chloorpromazine.
Antithyroid-middelen zijn niet geïndiceerd, omdat de schildklierfunctie al volledig weg is.

Na extreem hoge doses (bij zelfmoordpoging) kan plasmaferese gewenst zijn.

Een overdosis met levothyroxine vereist een langdurige controleperiode. Het kan tot 6 dagen duren voordat de symptomen beginnen vanwege de geleidelijke omzetting van levothyroxine in liothyronine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Thyreostatica; schildklierhormonen.
ATC: H03AA01

Werkingsmechanisme
De werking van synthetisch levothyroxine is identiek aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon, dat voornamelijk door de schildklier wordt geproduceerd. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

Farmacodynamische effecten
Na gedeeltelijke omzetting in liothyronine (T_3) met name in de lever en nieren en na passage door lichaamscellen, worden de kenmerkende effecten van het schildklierhormoon op de ontwikkeling, groei en stofwisseling waargenomen, gemedieerd door activering van T_3-receptoren. Vervanging van het schildklierhormoon leidt tot een normalisering van de metabole processen. Zo wordt bijvoorbeeld een stijging van cholesterol als gevolg van hypothyreoïdie aanzienlijk verminderd door het toedienen van levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Grotendeels afhankelijk van het soort galenische formulering, wordt tot ≤ 80% van oraal ingenomen levothyroxine in de nuchtere staat geabsorbeerd, hoofdzakelijk in de bovenste dunne darm. De absorptie is aanzienlijk verminderd als het product met voedsel wordt ingenomen. Piek-plasmaconcentraties worden ongeveer 2 tot 3 uur na ingestie bereikt. De werking begint na 3 tot 5 dagen na de start van de behandeling.

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

Biotransformatie
Metabole klaring van levothyroxine is ongeveer 1,2 l plasma/dag. Het wordt hoofdzakelijk in de lever, nieren, hersenen en spieren afgebroken.

Eliminatie
De halfwaardetijd van levothyroxine is ongeveer 7 dagen, hoewel het korter is bij hyperthyreoïdie (3 tot 4 dagen) en langer bij hypothyreoïdie (ongeveer 9 tot 10 dagen). Bij mensen wordt ongeveer 20 tot 40% van levothyroxine geëlimineerd in de feces en ongeveer 30 tot 55% van een dosis levothyroxine wordt uitgescheiden in de urine.
Levothyroxine passeert de placenta slechts in kleine hoeveelheden. Bij een behandeling met een normale dosis worden slechts kleine hoeveelheden levothyroxine in de moedermelk uitgescheiden.
Als gevolg van de sterke binding aan eiwit, is levothyroxine niet onderhevig aan hemodialyse of hemoperfusie.

Speciale patiëntenpopulaties
Nierinsufficiëntie
Nierziekte lijkt geen significant effect te hebben op de beschikbaarheid van levothyroxine.

Leverinsufficiëntie

Door een verminderde leverfunctie kan de omzetting in T_3 verminderd zijn en kan de dispositie van levothyroxine veranderen, afhankelijk van de ernst van de verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die zijn waargenomen in toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde dosering werden alleen bij hoge doseringen gezien.

Acute toxiciteit
De acute toxiciteit van levothyroxine is erg laag.

Chronische toxiciteit
Chronische toxiciteitsstudies werden bij verschillende diersoorten uitgevoerd (ratten, honden). Bij hoge doseringen werden tekenen van hepatopathie, verhoogde frequentie van spontane nefrose en veranderingen in orgaangewicht gezien bij ratten. Er zijn geen significante bijwerkingen bij honden waargenomen.

Mutageniciteit
Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de mutagene effecten van levothyroxine. Tot op heden zijn er geen vermoedens of bewijs van schade aan nakomelingen als gevolg van veranderingen in het genoom die door schildklierhormonen zijn veroorzaakt. Levothyroxine was niet mutageen in de micronucleustest met muizen.

Carcinogeniteit
Er zijn geen langdurige dierstudies uitgevoerd om de tumorgeniciteit van levothyroxine te bestuderen.

Reproductietoxiciteit
Schildklierhormonen passeren de placenta in zeer kleine hoeveelheden. Na het toedienen van levothyroxine tijdens de vroege zwangerschap werden bijwerkingen, waaronder foetale en neonatale sterfte, slechts bij zeer hoge doseringen waargenomen. Er werden enige effecten op de vorming van ledematen bij muizen gemeld en effecten op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel bij chinchilla's, maar teratogene studies bij cavia's en konijnen toonden geen toename van aangeboren afwijkingen.

Er zijn beperkte gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid beschikbaar. Dierstudies met muizen bij hoge doses levothyroxine hebben een vermindering van de mannelijke seksuele activiteit en vrouwelijke lactatie aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- microkristallijne cellulose
- maïszetmeel
- zwaar magnesiumoxide
- natriumzetmeelglycolaat (type A)
- plantaardig magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Levothyroxinenatrium Aristo 25, 50, 75, 88, 112, 125, 137, 150 en 175 microgram tabletten
2 jaar

Levothyroxinenatrium Aristo 100 en 200 microgram tabletten
27 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC / aluminium blisterverpakkingen.
Levothyroxinenatrium Aristo 25 microgram, 50 microgram, 100 microgram en 200 microgram tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking van 15, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90 of 100 tabletten.

Levothyroxinenatrium Aristo 75 microgram, 125 microgram en 150 microgram tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking van 20, 25, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten.

Levothyroxinenatrium Aristo 88 microgram, 112 microgram, 137 microgram en 175 microgram tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking van 25, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

Levothyroxinenatrium Aristo 25 microgram - RVG121811
Levothyroxinenatrium Aristo 50 microgram - RVG121813
Levothyroxinenatrium Aristo 75 microgram - RVG127343
Levothyroxinenatrium Aristo 88 microgram – RVG130441
Levothyroxinenatrium Aristo 100 microgram - RVG121814
Levothyroxinenatrium Aristo 112 microgram – RVG130442
Levothyroxinenatrium Aristo 125 microgram – RVG127344
Levothyroxinenatrium Aristo 137 microgram – RVG130443
Levothyroxinenatrium Aristo 150 microgram - RVG127345
Levothyroxinenatrium Aristo 175 microgram – RVG130444
Levothyroxinenatrium Aristo 200 microgram - RVG121815

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

Levothyroxinenatrium Aristo 25 microgram, 50 microgram, 100 microgram en 200 microgram
Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2019
Datum van verlenging van de vergunning: 15 juli 2024

Levothyroxinenatrium Aristo 75 microgram, 125 microgram en 150 microgram
Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2022
Datum van verlenging van de vergunning: 15 juli 2024

Levothyroxinenatrium Aristo 88 microgram, 112 microgram, 137 microgram en 175 microgram
Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 30 april 2024