

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxine SERB 200 microgram/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levothyroxinenatrium.....200 microgram

Voor één ampul van 1 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Myxoedeem coma.
- Hypothyroïdie van centrale of perifere oorsprong bij patiënten bij wie orale therapie niet mogelijk is, voornamelijk als gevolg van moeilijkheden met slikken of malabsorptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Voorafgaand aan de behandeling en om de dosis aan te passen, wordt aanbevolen om de T3-, T4- en TSH-waarden te testen.
- De toegediende doses variëren afhankelijk van de ernst van de hypothyroïdie, de leeftijd van de patiënt en de individuele tolerantie.
- Dagelijkse toediening van een levothyroxine injectie moet worden voortgezet totdat de patiënt een orale dosis kan verdragen en klinisch stabiel is.

Volwassenen

Myxoedeem coma:

Een initiële oplaaddosis van 200 tot 500 microgram op de eerste dag wordt aanbevolen.

Vanwege een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen of overlijden, mag deze oplaaddosis niet meer zijn dan 500 microgram. De dagelijkse orale onderhoudsdosering is 1,6 microgram per kilogram lichaamsgewicht (100-120 microgram), verlaagd naar 75% bij intraveneuze of intramusculaire toediening.

Hypothyroïdie waar orale therapie niet mogelijk is:

Gastro-intestinale absorptie van orale levothyroxine tabletten is ongeveer 70%-80% bij gezonde vastende volwassenen (zie rubriek 5.2). Daarom moet parenteraal levothyroxine worden toegediend in een initiële dosis die overeenkomt met 70-80% van de orale dosis die nodig is om euthyroïdie te bereiken.

- Complete hormoonvervangings therapie bij volwassenen vereist gemiddeld 100 tot 150 microgram als een enkelvoudige dagelijks dosis.

Deze dosering wordt geleidelijk en met voorzichtigheid bereikt: begin met 25 microgram per dag, en verhoog de dagelijkse dosis met tussenpozen van een week met 25 microgram.

- Herhaal het testen van de schildklierhormoonspiegels zodra de dosering lang genoeg stabiel is geweest. Monitor de T3- en T4-waarden om te controleren of er geen sprake van overdosering is, en monitor de normalisatie van de TSH-waarden in geval van perifere hypothyroïdie.

Oudere patiënten

Er kunnen meer geleidelijke doseringsschema's worden voorgesteld, met name bij oudere patiënten met bekende cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4), voor wie behandeling in lagere doses moet worden gestart, die geleidelijker moeten worden verhoogd. Er kan een onderhoudsdosering worden overwogen die lager is dan de dosering die nodig is om TSH-waarden te normaliseren.

Patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

De ervaring bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is beperkt.

Pediatrische patiënten

Myxoedeem coma:

Ervaring bij kinderen die worden behandeld voor myxoedeem coma is zeer beperkt, hoewel een aanbevolen oplaaddosis van 10 microgram/kg kan worden toegediend, gevolgd door lagere doses voor de onderhoudsbehandeling.

Hypothyroïdie waar orale therapie niet mogelijk is:

Als intraveneuze of intramusculaire behandeling nodig is, mag de startdosis niet hoger zijn dan 80% van de orale dosis nodig om euthyroïde te bereiken.

In ieder geval moet de dosis worden aangepast op basis van de behoeften van elk individu en de leeftijd, bepaald door metingen van TSH en/of T4 op regelmatige intervallen.

Bij pasgeborene en zuigelingen tot 1 jaar met aangeboren of verworven hypothyroïdie is de aanbevolen orale startdosis 10-15 µg/kg/dag, afhankelijk van de ernst van de hypothyroïdie.

Bij kinderen met aangeboren of verworven hypothyroïdie neemt de dosis af voor de orale vervanging van schildklierhormoon op basis van gewicht tijdens de kindertijd, zoals hieronder beschreven.

<i>Leeftijd</i>	<i>Orale dosis vervanging schildklierhormoon (µg/kg/dag)</i>
<i>1-3 jaar</i>	<i>4-6</i>
<i>3-10 jaar</i>	<i>3-5</i>
<i>10-16 jaar</i>	<i>2-4</i>
<i>>16 jaar</i>	<i>1.6</i>

Wijze van toediening

Intraveneuze injectie.

Intramusculaire injectie mogelijk.

Voor de behandeling van myxoedeem coma moet de initiele laaddosis verdund worden in 100-250 ml zoutoplossing om een concentratie van 2 microgram/ml te bereiken, en worden toegediend als een trage intraveneuze infusie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gedecompenseerde hartziekten (bijv. acuut myocardinfarct, acute myoocarditis, acute pancarditis).

Onbehandelde bijnierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Onbehandelde hyperthyroïdie.

Onbehandelde hypofyse-insufficiëntie (wanneer dit leidt tot bijnierinsufficiëntie waarvoor behandeling noodzakelijk is).

Combinatietherapie van levothyroxine en een antithyroïde middel voor hyperthyroïdie is niet geïndiceerd tijdens een zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat er met een behandeling met schildklierhormoon wordt gestart, moeten de volgende aandoeningen of medische condities uitgesloten of behandeld worden:

- coronaire hartziekte,
- angina pectoris,
- hypertensie,
- hypofyse- en/of bijnierinsufficiëntie,
- autonomie van de schildklier.

Het is essentieel dat zelfs lichte, door geneesmiddelen geïnduceerde hyperthyroïdie wordt voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekte, hartfalen, tachyritmie, niet-acute myocarditis, chronische hypothyroïdie of bij patiënten die al een myocardinfarct hebben gehad. Bij een behandeling met schildklierhormoon is het frequent monitoren van schildklierhormoonparameters bij deze patiënten essentieel (zie rubriek 4.2).

Er mogen geen schildklierhormonen gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyroïde patiënten veroorzaakt een behandeling met levothyroxine geen gewichtsafname. Aanzienlijke doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende ongewenste bijwerkingen hebben, voornamelijk in combinatie met bepaalde gewichtsverminderende middelen en vooral met sympathicomimetische aminen.

Als overgeschakeld moet worden op een ander levothyroxine-bevattend product, moet een nauwkeurige controle, inclusief een klinische en biologische controle, uitgevoerd worden tijdens de overgangsperiode vanwege een potentieel risico op onbalans van de schildklier. Bij sommige patiënten kan een aanpassing van de dosering nodig zijn.

Vanwege het verschil in biologische beschikbaarheid van de orale doseringsvorm versus de injecteerbare vorm, dient de dosering zorgvuldig te worden aangepast bij overschakeling van de ene op de andere vorm (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een cardiovasculaire aandoening of met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening

Levothyroxine via de intraveneuze/intramusculaire route kan in verband worden gebracht met cardiale toxiciteit (met name aritmie, tachycardie, myocardischemie en myocardinfarct of verergering van congestief hartfalen en overlijden) bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire ziekte (met name coronaire stoornissen, aritmieën, hypertensie, gedecompenseerd hartfalen).

Vanwege de hogere prevalentie van cardiovasculaire ziekten bij ouderen, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van levothyroxine oplossing voor injectie/infusie aan oudere patiënten of patiënten met bekende cardiale risicofactoren. Voorzichtig gebruik kan noodzakelijk zijn bij deze patiëntengroepen, ook bij doses aan de lagere kant van het aanbevolen doseringsbereik (zie rubriek 4.2).

Regelmatig en nauwkeurig monitoren van de cardiale omstandigheden is noodzakelijk zowel bij de start als bij het vervolg van de behandeling.

Patiënten met bijnierinsufficiëntie

Als er sprake is van adrenocorticale disfunctie moeten patiënten behandeld worden met geschikte glucocorticoïde behandeling om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen voordat de therapie met levothyroxine wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Aangezien een bijnierinsufficiëntie gekoppeld met myxoedeem coma kan voorkomen, moet een empirische intraveneuze glucocorticoïdbehandeling worden toegediend in combinatie met levothyroxine totdat bijnierinsufficiëntie wordt bevestigd of uitgesloten.

Te vroeg geboren neonaten met laag geboortegewicht

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

Diabetes

De toevoeging van levothyroxine aan een behandeling van diabetes of een insuline-therapie kan leiden tot een stijging in de behoefte aan insuline of middelen tegen diabetes. Zorgvuldige monitoring van de metabole controle wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie

Vanwege het risico op convulsies bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie, wordt aanbevolen om deze patiënten gedurende de behandeling met levothyroxine te monitoren.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties (inclusief angio-oedeem), soms ernstig, zijn gemeld bij gebruik van Levothyroxine SERB, 200 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie. Als er tekenen en symptomen optreden van allergische reacties, moet de behandeling met Levothyroxine SERB, 200 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie worden stopgezet en moet adequate symptomatische behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Zwangere vrouwen

Klinische en laboratoriummonitoring moeten in een zo vroeg mogelijk stadium worden versterkt bij zwangere vrouwen, met name in de eerste helft van de zwangerschap, zodat de behandeling indien nodig kan worden aangepast (zie rubriek 4.6).

Osteoporose

Bij levothyroxinetherapie voor postmenopauzale vrouwen, die een verhoogd risico lopen op osteoporose, moet de dosering van levothyroxinenatrium worden getitreerd tot het laagst mogelijke effectieve niveau en moet de schildklierfunctie vaker worden gemonitord teneinde suprafysiologische bloedconcentraties van levothyroxine te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklier-immunoassays op basis van een biotine/streptavidine-interactie verstoren, wat leidt tot foutief verlaagde of foutief verhoogde testresultaten. Het risico op interferentie neemt toe bij hogere doses biotine.

Bij het interpreteren van de resultaten van laboratoriumonderzoek moet rekening worden gehouden met mogelijke biotine-interferentie, met name wanneer een gebrek aan samenhang met de klinische presentatie wordt waargenomen.

Als patiënten geneesmiddelen gebruiken die biotine bevatten, moet het laboratoriumpersoneel hierover worden 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).

Levothyroxine en andere behandelingen:

Controle is vereist bij patiënten die gelijktijdig levothyroxine en geneesmiddelen (zoals amiodaron, tyrosinekinase-inhibitoren, salicylaten en furosemide in hoge doses, selpercatinib,...) krijgen die de schildklierfunctie kunnen beïnvloeden. Zie ook rubriek 4.5.

Voor diabetespatiënten en patiënten die anticoagulantia krijgen, zie rubriek 4.5.

Voor patiënten die selpercatinib ontvangen is hypothyroïdie gemeld. Laboratoriummetingen van de schildklierfunctie worden aanbevolen bij alle patiënten. Patiënten met reeds bestaande hypothyroïdie moeten vóór de start van de behandeling met selpercatinib worden behandeld volgens de standaard

medische praktijk. Alle patiënten moeten tijdens de behandeling met selpercatinib nauwlettend worden geobserveerd op tekenen en symptomen van schildklierfunctiestoornissen. De schildklierfunctie moet periodiek worden gecontroleerd tijdens de behandeling met selpercatinib. Patiënten die schildklierfunctiestoornissen ontwikkelen moeten worden behandeld volgens de standaard medische praktijk, maar patiënten zouden een onvoldoende respons kunnen hebben op vervanging door levothyroxine (T4) aangezien selpercatinib de omzetting van levothyroxine naar liothyronine (T3) kan remmen en aanvulling met liothyronine nodig kan zijn (zie rubriek 4.5).

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die worden afgeraden

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L.)

Risico op een verhoging van de hepatische klaring van levothyroxine, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van schildklierhormonen en risico op verminderde klinische effecten. Daarom kunnen patiënten die schildkliervervangende therapie ondergaan een verhoging van hun dosis schildklierhormoon nodig hebben als deze middelen gelijktijdig worden gegeven.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereisen

Antidiabetica

Levothyroxine kan het bloedglucoseverlagende effect van antidiabetica (bijv. metformine, glimepiride, glibenclamide en insuline) verminderen. Daarom moeten de bloedsuikerspiegels regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes, met name aan het begin en het eind van de schildklierhormoontherapie. De dosis van het bloedglucoseverlagende geneesmiddel moet ook worden aangepast.

Coumarinederivaten

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

Propylthiouracil, glucocorticoïden en bètasympatholytica (in het bijzonder propranolol)

Deze stoffen remmen de omzetting van T4 in T3 en kunnen mogelijk leiden tot een verlaagde serumconcentratie van T3.

Amiodaron en contraststoffen die jodium bevatten

Door het jodiumgehalte kunnen deze middelen zowel hyperthyroïdie als hypothyroïdie veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij nodulair struma met mogelijk niet-gediagnosticeerde autonomie van de schildklier. Amiodaron remt de omzetting van T4 in T3, wat resulteert in een verlaagde serumconcentratie van T3 en een verhoogde serumspiegel van TSH.

Salicylaat, dicoumarol, furosemide, clofibraat

Levothyroxine kan door salicylaat (in het bijzonder bij doses hoger dan 2,0 gram per dag), dicoumarol, furosemide in hoge doses (250 mg), clofibraat en andere stoffen, worden verdrongen uit de plasmaproteïnebinding. Dit kan leiden tot een initiële voorbijgaande toename van vrije schildklierhormonen, in het algemeen gevolgd door een verlaging van de totale schildklierhormoonspiegels.

Anticonceptiemiddelen met oestrogeen, middelen gebruikt bij hormoonvervangende therapie na de menopauze

Bij vrouwen die anticonceptiva met oestrogeen gebruiken en bij postmenopauzale vrouwen die een hormoonvervangende therapie krijgen, kan een verhoogde voorschrijving van levothyroxine nodig zijn. Er kan een verhoogde binding van levothyroxine optreden, wat kan leiden tot diagnostische en therapeutische fouten.

Sertraline, chloroquine/proguanil

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

Enzyminducerende geneesmiddelen

Barbituraten, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en andere geneesmiddelen met leverenzym-inducerende eigenschappen kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, wat leidt tot een verlaagde plasmaspiegel.

Proteaseremmers

Er zijn meldingen waaruit naar voren komt dat proteaseremmers kunnen leiden tot verlies van het therapeutische effect van levothyroxine bij gelijktijdig gebruik met lopinavir/ritonavir. Daarom is nauwkeurige monitoring van de klinische symptomen en de schildklierfunctie nodig bij patiënten die tegelijkertijd levothyroxine en proteaseremmers gebruiken.

Tyrosinekinaseremmers (bijv. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib)

Tyrosinekinaseremmers kunnen de werkzaamheid van levothyroxine verminderen. Daarom is nauwkeurige monitoring van de klinische symptomen en de schildklierfunctie nodig bij patiënten die tegelijkertijd levothyroxine en tyrosinekinaseremmers gebruiken.

Selpercatinib

Levothyroxine kan minder effectief zijn wanneer het samen met selpercatinib wordt gegeven.

Selpercatinib kan D2 deiodinase remmen en daardoor de omzetting van levothyroxine (T4) naar liothyronine (T3) verminderen. Patiënten zouden daarom een onvoldoende respons kunnen hebben op substitutie met levothyroxine en suppletie met liothyronine kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Biotine kan schildklier-immunoassays 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

De gegevens over het gebruik van levothyroxine injecties bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Levothyroxine passeert de placenta niet makkelijk en toediening hiervan in geschikte doses heeft geen effect op de foetus. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het is van essentieel belang dat de schildklierhormoonbehandeling wordt voortgezet tijdens de zwangerschap om te zorgen voor de noodzakelijke balans bij de moeder ten behoeve van een gezonde zwangerschap (en met name om de kans op foetale hypothyroïdie te verkleinen). Klinische en laboratoriummonitoring moeten zo snel mogelijk worden versterkt, met name in de eerste helft van de zwangerschap, zodat de behandeling indien nodig kan worden aangepast. Het wordt hoe dan ook aanbevolen dat een beoordeling van de schildklier wordt uitgevoerd bij de pasgeboren baby.

Tijdens de zwangerschap mag levothyroxine niet worden gecombineerd met schildklierremmers voor hyperthyroïdie. Slechts kleine hoeveelheden levothyroxine passeren de placenta, terwijl grote

hoeveelheden schildklierremmers overgaan van de moeder op de baby. Dit kan leiden tot hypothyroïdie bij de foetus.

Borstvoeding

Bij vrouwen met gebalanceerde T4-waarden die borstvoeding geven, wordt levothyroxine in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is vervangingstherapie met levothyroxine mogelijk tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd met dit geneesmiddel. Hypothyroïdie of hyperthyroïdie hebben waarschijnlijk een effect op de vruchtbaarheid.

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

Levothyroxine SERB 200 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Als de patiënt de gegeven dosering niet verdraagt of als er overdosering optreedt, kunnen de typische symptomen van hyperthyroïdie optreden, vooral als de dosis te snel wordt verhoogd aan het begin van de behandeling. In deze gevallen moet de dagelijkse dosering worden verlaagd, of moet de medicatie enkele dagen worden gestopt. De behandeling kan worden hervat met voorzichtige dosisaanpassing zodra de bijwerkingen zijn verdwenen.

In geval van overgevoeligheid voor levothyroxine of voor andere bestanddelen van Levothyroxine SERB 200 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie kunnen allergische reacties van de huid (bijv. angio-oedeem, huiduitslag, urticaria) en de luchtwegen optreden.

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën op volgorde van frequentie:

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).

Immuunsysteemaandoeningen

niet bekend: overgevoeligheid

Endocriene aandoeningen

vaak: hyperthyroïdie

Psychische stoornissen

zeer vaak: slapeloosheid

vaak: nervositeit

niet bekend: agitatie

Zenuwstelselaandoeningen

zeer vaak: hoofdpijn

zelden: pseudotumor cerebri, vooral bij kinderen

niet bekend: tremor

Hartaandoeningen

zeer vaak: hartkloppingen

vaak: tachycardie

niet bekend: hartritmestoornissen, pijn door angina

Bloedvataandoeningen

niet bekend: blozen, circulatoire collaps bij te vroeg geboren neonaten met een laag geboortegewicht (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

niet bekend: diarree, braken en misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

niet bekend: angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

niet bekend: spierzwakte en -krampen, osteoporose bij onderdrukkende doses van levothyroxine, vooral bij postmenopauzale vrouwen, met name bij langdurige behandeling.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

niet bekend: onregelmatige menstruatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

niet bekend: warmte-intolerantie, koorts.

Onderzoeken

niet bekend: gewichtsverlies

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Overdosering manifesteert zich bij volwassenen als thyrotoxicose. In geval van een thyrotoxische crisis ('schildklierstorm') moet de dosis substantieel worden verlaagd of moet de behandeling een paar dagen worden stopgezet en met een lagere dosis worden hervat, na biologische monitoring.

In geval van een ernstige overdosering moet de behandeling met levothyroxine oplossing voor injectie/infusie worden aangepast (dosisverlaging of tijdelijke stopzetting). Bovendien moeten geschikte ondersteunende maatregelen, waaronder met name bètablokkers, worden geïnitieerd op basis van de klinische toestand van de patiënt. Een verhoogde T3-waarde is een betrouwbaardere indicatie van overdosering dan verhoogde T4- of fT4- waarden.

Bij overdosering en intoxicatie treden symptomen van matige tot ernstige stijging van metabole activiteit op (zie rubriek 4.8). Afhankelijk van de mate van overdosering wordt aangeraden de behandeling te onderbreken en onderzoek uit te voeren.

Bij incidentele gevallen van vergiftiging bij mensen, werden orale doses van 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen. Ernstige complicaties met gevaar voor de vitale functies (ademhaling en circulatie) zijn niet te verwachten, behalve bij een coronaire hartaandoening. Er zijn echter meldingen van gevallen van thyrotoxische crisis, krampen, cardiale insufficiëntie en coma. Er zijn incidentele gevallen van plotselinge hartdood gemeld bij patiënten met vele jaren van levothyroxine misbruik.

In geval van acute overdosering is de behandeling over het algemeen symptomatisch en ondersteunend. In geval van ernstige bètasymphathomimetische symptomen zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinesie kunnen er bètablokkers worden gegeven.

Schildklierremmers zijn niet geschikt, vanwege de eerdere complete inactivatie van de schildklier.

In geval van intoxicatie met extreem hoge doses kan plasmaferese nuttig zijn.

Een overdosis met levothyroxine vraagt om een langdurige periode van monitoring. De aanvang van de symptomen kan 6 dagen vertraagd worden, als gevolg van de geleidelijke omzetting van levothyroxine naar liothyronine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: {schildklierhormonen}, ATC code: {H03AA01}

Werkingsmechanisme

Schildklierhormonen oefenen hun fysiologische effecten uit via de controle van DNA-transcriptie en eiwitsynthese. Triiodothyronine (T3) diffundeert in de celkern en bindt aan schildklierreceptoreiwitten die aan DNA zijn gebonden. Dit hormoonreceptorcomplex aanwezig in de celkern activeert gentranscriptie en synthese van 'messenger'-RNA en cytoplasmatische eiwitten. De fysiologische werking van schildklierhormonen wordt voornamelijk geproduceerd door T3, waarvan het grootste deel (ongeveer 80%) wordt afgeleid van T4 door dejodering in de perifere weefsels.

Farmacodynamische effecten

De primaire farmacodynamische respons op levothyroxine, oplossing voor injectie/infusie, is het onderwerp geweest van onderzoeken bij patiënten met myxoedeem coma of hypothyroïdie. Deze onderzoeken hebben aangetoond dat intraveneus levothyroxine in staat is om de bloedspiegel van T4 te verhogen en tegelijkertijd de TSH-waarden te verlagen bij deze soorten patiënten.

De secundaire farmacokinetische respons is het onderwerp geweest van *in vitro* onderzoeken, die de bindingsplaatsen belichtten die werden gedeeld door levothyroxine en estradiol 17 β -glucuronide (E₂17 β G), een geconjugeerd sterol, in de OATP 1C1 bloed-hersenbarrière transporters, wat competitie suggereert tussen levothyroxine en andere stoffen bij het passeren van de bloed-hersenbarrière.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na parenterale toediening kan synthetisch levothyroxine niet worden gedifferentieerd van het natuurlijke hormoon dat endogeen wordt uitgescheiden.

Distributie

Meer dan 99% van circulerende schildklierhormonen zijn gebonden aan plasmaproteïnen, met name aan thyroxine-bindend globuline (TBG), thyroxine-bindend pre-albumine (TBPA) en albumine, waarvan de bindende capaciteiten en affiniteiten variëren afhankelijk van de hormonen. Schildklierhormonen gebonden aan plasmaproteïnen blijven omgekeerd evenredig gecorreleerd aan lage concentraties vrije hormonen. Alleen de laatste hebben metabole activiteit.

Na intraveneuze toediening is het distributievolume naar schatting 11,6 liter bij gezonde proefpersonen en 14,7 liter bij patiënten met hypothyroïdie.

Biotransformatie

De primaire route van het schildklierhormoonmetabolisme is door sequentiële dejodering. Circa 80% van circulerend T3 is afkomstig van perifeer T4 door monodejodering. De lever is de belangrijkste plek voor de afbraak van T4 en T3, waarbij dejodinatie van T4 ook optreedt in een bepaald aantal andere plaatsen, met name in de nieren en andere weefsels. Circa 80% van de dagelijkse dosis T4 wordt gedejodeerd om gelijke hoeveelheden van T3 en rT3 te verkrijgen ('reverse T3'). T3 en rT3 worden vervolgens gedejodeerd tot diiodothyronine (T2). Schildklierhormonen worden ook gemetaboliseerd

door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur en direct uitgescheiden in de gal en darmen waar ze enterohepatische recirculatie ondergaan.

Eliminatie

Klaring van levothyroxine is naar schatting circa 0,050 liter/uur bij euthyrote patiënten; deze is iets hoger (0,053 liter/uur) bij hypothyrote patiënten. De eliminatiehalfwaardetijd van levothyroxine is naar schatting 6 tot 7 dagen bij gezonde personen en 9 tot 10 dagen bij patiënten met myxoedeem coma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken waren de bijwerkingen van behandeling met hoge doses T4 het gevolg van een excessief farmacologisch effect van het hormoon; daarom zullen deze bijwerkingen naar verwachting niet optreden bij therapeutische doses.

De gegevens in de wetenschappelijke literatuur over toxiciteit bij herhaalde doses bij dieren, wezen niet op een specifiek risico voor mensen.

Er zijn geen conventionele onderzoeken naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reprotoxiciteit uitgevoerd met levothyroxine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening en/of verdunning: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml ampul (glas). Doos van 6.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

SERB SA
480 Avenue Louise
1050 Brussel
België

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

RVG 132857

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 - 4.5: 23 januari 2025