

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxine Nycomed 0,05; tabletten 0,05 mg.

Levothyroxine Nycomed 0,1; tabletten 0,1 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levothyroxine Nycomed bevat levothyroxinenatrium overeenkomend met respectievelijk 0,05 mg en 0,1 mg levothyroxine.

Hulpstoffen:

Lactose: 67,04 mg in Levothyroxine Nycomed 0,1

Lactose: 88,37 mg in Levothyroxine Nycomed 0,05

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Levothyroxine Nycomed 0,05: witte tabletten, met aan één zijde een breukstreep en met opdruk 50 op de andere zijde.

Levothyroxine Nycomed 0,1: witte tabletten, met aan één zijde een breukstreep en met opdruk 100 op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutie therapie bij alle vormen van hypothyreoïdie.

Recidief-profylaxe na subtotale strumectomie bij multinodulaire struma.

Als adjuvans bij thyreostatica ter voorkoming van hypothyreoïdie (behalve zwangerschap).

Suppressie therapie bij schildklier carcinoom na strumectomie.

Suppressie therapie bij euthyreoïde niet autonoom functionerende struma.

Suppressietest voor diagnostische doeleinden.

Toelichting suppressietest:

Een autonome functie van de struma kan aangetoond worden door middel van een TRH-test of T 4- of T 3-suppressietest.

Ter detectie van de autonome werking van de schildklier, zoals bij euthyreoïdie in aanwezigheid van een struma, b.v. (uni-) nodulair, diffuus, kan levothyroxine als suppressivum gebruikt worden. Hiertoe dient de daling van de jodiumopname van de schildklier vòòr gebruik van levothyroxine en nà de test gemeten worden. De gebruikelijke meting is na een dagelijkse orale dosis van 0,2 mg levothyroxine gedurende minimaal 2 weken.

Bij voldoende (50% of meer) suppressie is de autonome werking uitgesloten en kan er een suppressie therapie voor een euthyreoïde multinodulair struma toegepast worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De optimale dosis levothyroxine moet voor elke patiënt individueel worden vastgesteld op geleide van het klinische beeld en laboratoriumonderzoek. Men moet met een lage dosis beginnen, die geleidelijk opgevoerd wordt.

In het algemeen wordt de behandeling met 0,05 - 0,1 mg begonnen en om de 2 weken met 0,05 mg

verhoogd totdat de optimale dosering is bereikt.

Deze kan door klinische- en laboratoriumonderzoeken gecontroleerd worden. Interpretatie van de serumhormoonspiegels dient pas na 3 à 4 weken te geschieden.

Gestreefd wordt naar een hoog-normale T 4-serumspiegel en/of midnormale T 3-serumspiegel. Bij patiënten met een intacte hypothalame-hypofyse-as-functie kan de substitutie van een hypothyreoïdie gecontroleerd worden aan de hand van serum TSH spiegels.

De gehele dagdosis wordt 's morgens een half uur voor het ontbijt ingenomen.

Richtlijnen voor de onderhoudsdosering:

Hypothyreoïdie:

VOLWASSENEN:

0,1 - 0,2 mg (overeenkomend met 0,0022 mg/kg/dag).

Bij een lang bestaande hypothyreoïdie bij oudere patiënten en patiënten met coronairlijden of hypertensie dient te worden begonnen met een lagere dosering (0,0125 - 0,025 mg per dag). Daarna wordt de dagelijkse dosis iedere 2 weken met 0,0125 - 0,025 mg verhoogd tot de juiste dosering bereikt is en de symptomen van hypothyreoïdie zijn verdwenen.

Suppressietherapie bij euthyreoïdie niet autonoom functionerende struma, profylaxe struma-recidief, adjuvanstherapie bij thyreostatica:

0,1 - 0,2 mg overeenkomend met 0,0022 mg/kg/dag.

Suppressietherapie bij schildkliercarcinoom na strumectomie:

0,15 - 0,25 mg overeenkomend met 0,0025 mg/kg/dag.

Suppressietest voor diagnostische doeleinden:

0,2 mg/dag gedurende minimaal 2 weken.

Bij omschakelen van levothyroxine tabletten op tabletten van een ander preparaat, dient rekening te worden gehouden met een mogelijk verschil in biologische beschikbaarheid. De omschakeling van reeds ingestelde patiënten dient plaats te vinden op geleide van het klinisch beeld en laboratoriumonderzoek.

Pediatrische patiënten

De onderhoudsdosis is in het algemeen 100 tot 150 microgram per m² lichaamsoppervlakte per dag.

Voor neonaten en zuigelingen met congenitale hypothyreoïdie, waarbij snelle substitutie belangrijk is, is de initiële aanbevolen dosering 10 tot 15 microgram/kg lichaamsgewicht/dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosis individueel worden aangepast op basis van de klinische bevindingen en de thyreoïdhormoon- en TSH-waarden.

Voor kinderen met verworven hypothyreoïdie is de initiële aanbevolen dosering 12,5 tot 50 microgram per dag. De dosis dient elke 2 tot 4 weken geleidelijk te worden verhoogd aan de hand van de klinische bevindingen en thyreoïdhormoon- en TSH-waarden, totdat een volledige vervangingsdosis is bereikt.

Bij zuigelingen dient men de totale dagelijkse hoeveelheid ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag te geven.

De tabletten kan men ook in water uiteen laten vallen (10 tot 15 ml). De verkregen suspensie, die zo vers als mogelijk bereid moet worden, moet worden toegediend met wat meer vloeistof (5 tot 10 ml).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Onbehandelde bijnierinsufficiëntie
Onbehandelde panhypopituitarisme
Onbehandelde thyreotoxicose
Acuut myocardinfarct en decompensatio cordis (tenzij hypothyreoïdie hiervan de oorzaak is).

Ter voorkoming van een neonatale hypothyreoïdie dient tijdens de zwangerschap de combinatie van levothyroxine en een thyreostaticum ter behandeling van een hyperthyreoïdie niet toegepast te worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levothyroxine dient met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- Cardiovasculaire aandoeningen: bij een lang bestaande hypothyreoïdie bij oudere patiënten en patiënten met coronairlijden of hypertensie is voorzichtigheid geboden: een te hoge begindosis of een te snel opvoeren van de dosering kan leiden tot het ontstaan of verergeren van angineuze klachten, aritmieën, hartinfarct, decompensatio cordis of een te abrupte stijging van de bloeddruk (zie rubriek 4.2). Deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op cardiale symptomen.
- Diabetes mellitus, diabetes insipidus
- Ziekte van Addison, adrenale insufficiëntie en hyperadrenalisme

Het gebruik van levothyroxine bij autonoom functionerende euthyreoïde struma kan leiden tot een thyreotoxicose.

In geval van primaire en secundaire hypothyreoïdie kan ook een bijnierschorsinsufficiëntie bestaan. In deze situaties moet de behandeling met corticosteroïden beginnen voor de behandeling met levothyroxine, omdat de behandeling met schildklierhormonen de metabole behoeftes verhoogt met het risico op de ontwikkeling van een Addison-crisis.

Patiënten met myxoedeem zijn zeer gevoelig voor schildklierhormonen. De begindosis moet men daarom laag houden en zeer langzaam opvoeren. Dit is ook van toepassing bij primaire en secundaire hypothyreoïdie.

De uitslag van schildklierfunctieproeven wordt door levothyroxine gestoord.

Bij euthyreoïde patiënten resulteren normale doseringen niet in gewichtsafname: hogere doseringen kunnen ernstige en zelfs levensbedreigende verschijnselen veroorzaken, vooral als ze samen met bepaalde andere vermageringsproducten worden gegeven.

Subklinische hypothyreoïdisme kan worden geassocieerd met botverlies. Er is een verhoogd risico op osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met suprafysiologische concentraties van levothyroxine.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Insuline/orale antidiabetica:

Bij patiënten met diabetes mellitus kan levothyroxine de behoefte aan insuline of orale bloedsuikerverlagende stoffen vergroten. Omgekeerd kan verlaging van de dosering van levothyroxine leiden tot hypoglycemie en moet de dosering van insuline of de bloedsuikerverlagende stof worden verlaagd.

Orale anticoagulantia – coumarine derivaten:

Levothyroxine kan de werking van anticoagulantia van het coumarinetype versterken, hetgeen kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Daarom moet de dosering van het gebruikte anticoagulans tijdens een behandeling met levothyroxine worden aangepast op geleide van laboratoriumonderzoek.

Proteaseremmers:

Er zijn meldingen waaruit naar voren komt dat de therapeutische werkzaamheid van levothyroxine verdwijnt als tegelijkertijd lopinavir/ritonavir wordt gebruikt. Daarom is nauwkeurige monitoring van de schildklierfunctie nodig bij patiënten die tegelijkertijd levothyroxine en proteaseremmers gebruiken.

Tyrosine kinase remmers:

Tyrosine kinase remmers (bijv. imatinib) kunnen de doeltreffendheid van levothyroxine verminderen.

Fenytoïne:

Tijdens de behandeling met levothyroxine mag fenytoïne niet intraveneus worden gegeven, aangezien: fenytoïne levothyroxine verdringt uit de eiwitbinding.

Salicylaten, dicoumarol, furosemide en clofibrat

Deze stoffen kunnen levothyroxine vervangen op de plasma eiwitten, resulterend in verhoogde T4 fractie.

Antacida:

Antacida kunnen de absorptie van levothyroxine verminderen, waardoor een verminderd effect kan optreden. Gelijktijdige inname van levothyroxine met antacida wordt niet aanbevolen of levothyroxine dient tenminste 2 uur voor toedienen van antacida ingenomen te worden. Indien gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, dan dient men de TSH-waarden in het bloed te controleren bij het starten of stoppen van een behandeling met antacida.

Ionuitwisselingsharsen:

Ionuitwisselingsharsen (zoals cholestyramine of cholestipol) kunnen de absorptie van levothyroxine remmen, waardoor een verminderd effect kan optreden. Deze twee geneesmiddelen moeten daarom worden ingenomen met een interval van tenminste vier uur.

Sevelamer:

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

Aluminium- en ijzerbevattende voedingssupplementen en geneesmiddelen en calcium carbonaat:

Deze kunnen de absorptie van levothyroxine verlagen met als mogelijk gevolg hypothyroïdie. Inname van ijzerzouten en levothyroxine dient daarom zoveel mogelijk gespreid plaats te vinden, en de thyroïde functie dient gecontroleerd te worden.

Propylthiouracil, glucocorticosteroiden, betasympaticomimetica, amiodaron en iodine-houdende contrastmiddelen:

Deze geneesmiddelen kunnen de perifere omzetting van T4 naar T3 remmen en dus de werking van levothyroxine verminderen. Vanwege zijn hoge iodine-gehalte kan amiodaron zowel hyperthyroïdie als hypothyroïdie uitlokken.

Sertraline en chloroquine/proguanil

Deze geneesmiddelen kunnen het effect van levothyroxine verminderen en de serum TSH-spiegel verhogen.

Oestrogenen:

Oestrogenen kunnen de concentratie thyroxine bindend globuline (TBG) verhogen, wat een daling van

de vrije thyroxine serumconcentratie tot gevolg kan hebben.

Enzyminductoren:

Enzym inductoren, zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, waardoor een verminderd effect kan optreden.

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.

Sojahoudende producten

Producten op basis van soja kunnen de absorptie van levothyroxine verminderen.

Tricyclische antidepressiva

Levothyroxine zou de affiniteit van catecholamines voor hun receptoren kunnen verhogen. Dit kan leiden tot een toegenomen effect/toxiciteit van tricyclische antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Huidige data afkomstig van zwangere vrouwen wijzen niet op enig risico op afwijkingen of andere nadelige effecten in de nakomelingen. De ontwikkeling van het kind is afhankelijk van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is noodzakelijk om een goede hersenontwikkeling van het kind te waarborgen. Daarom dient tijdens de zwangerschap een behandeling met schildklierhormonen te worden voortgezet, waarbij de doseringsbehoefte zelfs kan toenemen.

Borstvoeding

Levothyroxine wordt in lage concentraties via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn echter geen nadelige effecten gezien bij zuigelingen waarvan de moeder levothyroxine gebruikte tijdens lactatie. Zelfs bij hooggedoseerde levothyroxine-therapie is de hoeveelheid thyroxine die tijdens de lactatie uitgescheiden wordt in de moedermelk niet voldoende om bij het kind het ontwikkelen van hyperthyroïdie of suppressie van de TSH-secretie te veroorzaken. Levothyroxine kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Toepassing als adjuvans bij thyrostatica

Tijdens zwangerschap en lactatie moet levothyroxine niet tegelijk met medicatie voor de behandeling van hyperthyroïdie (thyrostatica) worden gegeven. Aangezien thyrostatica, in vergelijking tot levothyroxine, bij werkzame doseringen veel beter de placenta kunnen passeren, kan hypothyroïdie bij de foetus ontstaan. Omdat additionele toediening van levothyroxine de benodigde dosis van de thyrostatica kan verhogen, dienen bij hyperthyroïdie tijdens de zwangerschap uitsluitend thyrostatica te worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Geen bijzonderheden

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

Levothyroxine heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Te hoge doses of een te snel opvoeren van de dosering kunnen leiden tot symptomen van een thyreotoxicose, zoals palpitations, nervositeit en pijn in armen en benen. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd. Indien nodig kan de behandeling een paar dagen worden onderbroken en vervolgens met een lagere dosis worden hervat.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid: Zeer vaak ($>1/10$), 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: allergische huidreacties, angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: gewichtsverlies

Psychische stoornissen

Niet bekend: angst, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: hoofdpijn, tremor

Hartaandoeningen

Niet bekend: hartritmestoornissen (zoals atriale fibrillatie en supraventriculaire extrasystole, acuut myocardinfarct en cardiomyopathieen), angina pectoris, tachycardie, palpitations (zie ook 4.4). Patiënten met een reeds bestaande cardiovasculaire aandoening kunnen een verergering van hun aandoening ervaren.

Soms: hypertrofie van het hart. Verminderde inspanningscapaciteit.

Bloedvataandoeningen

Frequentie onbekend: verhoogde bloeddruk (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: diarree, braken

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Niet bekend: spierkrampen, spierzwakte

Voortplantingsstelsel- en borststoornissen

Niet bekend: menstratiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: overmatig blozen, pyrexie, hyperhidrose

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Een verhoogde T3-spiegel is een meer betrouwbare aanwijzing voor een overdosering dan een verhoogde T4- of vrij T4 concentratie.

Bij overdosering vertoont de patiënt symptomen van een sterke toename van het basaal metabolisme. Afhankelijk van de mate van overdosering wordt aangeraden de behandeling met de tabletten te stoppen en onderzoek uit te voeren.

Symptomen

Symptomen van overdosering kunnen vertraagd optreden na inname. Een levothyroxine overdosering verloopt in het algemeen mild, maar als symptomen optreden kunnen deze wel ernstig zijn en lang aanhouden.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen: agitatie, verwarring, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, hoofdpijn, transpireren, mydriasis, tachycardie, aritmie, hypertensie, tachypnoea, koorts, toegenomen defaecatie, tremoren en convulsies. Bij ernstige overdoseringen kan een thyreotoxische crisis optreden. Symptomen kunnen delirium, convulsies, spierzwakte en circulatoire stoornissen zijn. Gevallen van plotselinge hartdood zijn gemeld bij patiënten die levothyroxine langere tijd verkeerd gebruikten. Let op, het tijdstip waarop symptomen kunnen optreden is variabel. Na 2-6 uur kan tachycardie ontstaan, maar dit kan ook pas na 2-11 dagen optreden. Koorts is vaak na 6-24 uur of mogelijk pas na 48 uur waarneembaar. Ernstige cardiovasculaire problemen ontstaan vaak pas 16 uur tot 4 dagen na ingestie. Neurologische effecten worden over het algemeen pas na 2-6 dagen gezien.

Behandeling

Absorptieverminderende therapie door toediening van geactiveerde kool kan overwogen worden in geval van forse overdosering, evenals maagspoeling indien deze uitgevoerd kan worden binnen 1 uur na inname en uitsluitend in geval van een ernstige overdosering. Het toedienen van cholestyramine is mogelijk zinvol om de entero-hepatische kringloop van levothyroxine te onderbreken. In geval van ernstige intoxicaties kan overwogen worden om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen toe te dienen om de omzetting van T4 in T3 te remmen. De verdere behandeling is symptomatisch. Indien er ernstige symptomen optreden (tachycardie, hypertensie, tremoren) kan een beta-blokker, bv. propranolol (10-40 mg per 4-6 uur) worden gegeven.

Afhankelijk van de ernst van de symptomen na een levothyroxine-intoxicatie kan opname in het ziekenhuis worden overwogen. Patiënten met significante cardiovasculaire of neurologische symptomen dienen geobserveerd te worden op de Intensive Care afdeling. De kans op het optreden van symptomen is beperkt, maar als er symptomen optreden kunnen deze ernstig zijn en lang aanhouden. De symptomen kunnen pas 5-15 dagen na ingestie van levothyroxine manifest worden. Observatie thuis gedurende deze periode is dan ook belangrijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Thyroïd hormoon, ATC-code: H03AA01

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na absorptie wordt levothyroxine in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden. Het heeft in die vorm een halfwaardetijd van ca. een week.

Een zeer klein deel van het thyroxine wordt in liothyronine (trijood-thyronine) omgezet. Dit is de fysiologische actieve vorm van het schildklierhormoon, die de karakteristieke werkingen op stofwisseling, groei en ontwikkeling vertoont. Liothyronine heeft een halfwaardetijd van ca. 12 uur. Levothyroxine en liothyronine worden beide via de jodering en oxidatieve omzettingen afgebroken en, deels geglycuronideerd, renaal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, gelatine E441, talk E553b, magnesiumstearaat E470b.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Op onderstaande wijze bewaard, is dit geneesmiddel te gebruiken tot de op de verpakking vermelde datum. De houdbaarheid bedraagt in stripverpakking 2 jaar voor tabletten à 0,05 mg en 0,1 mg. De houdbaarheid bedraagt in polyethyleen containers 4 jaar voor tabletten à 0,05 mg en 2 jaar voor tabletten à 0,1 mg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in een goed gesloten verpakking, ter bescherming tegen vocht. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten à 0,05 mg:

- EAV-verpakking à 50 stuks
- bulkstripverpakking à 500 stuks
- plastic potten à 250 en 1000 stuks.

Tabletten à 0,1 mg:

- EAV-verpakking à 50 stuks
- bulkstripverpakking à 500 stuks
- plastic potten à 250 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering

Geen bijzondere vereisten.

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

Takeda Nederland bv
Jupiterstraat 250
2132 HK Hoofddorp
Tel.: (023) 5668777

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

In het register ingeschreven onder
RVG 57234, tabletten à 0,05 mg.
RVG 56059, tabletten à 0,1 mg.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 1990

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.2: 26 januari 2018