

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EUTHYROX 25 microgram tabletten
EUTHYROX 50 microgram tabletten
EUTHYROX 75 microgram tabletten
EUTHYROX 100 microgram tabletten
EUTHYROX 125 microgram tabletten
EUTHYROX 150 microgram tabletten
EUTHYROX 175 microgram tabletten
EUTHYROX 200 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EUTHYROX 25 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 25 microgram (equivalent aan 24,31 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0182 mg).

EUTHYROX 50 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 50 microgram (equivalent aan 48,62 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0190 mg).

EUTHYROX 75 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 75 microgram (equivalent aan 72,96 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0197 mg).

EUTHYROX 100 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 100 microgram (equivalent aan 97,28 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0204 mg).

EUTHYROX 125 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 125 microgram (equivalent aan 121,59 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0211 mg).

EUTHYROX 150 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 150 microgram (equivalent aan 145,9 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0219 mg).

EUTHYROX 175 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 175 microgram (equivalent aan 170,18 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0226 mg).

EUTHYROX 200 microgram

1 tablet bevat:

Werkzame stof: natriumlevothyroxine 200 microgram (equivalent aan 194,60 microgram levothyroxine).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium (0,0233 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet. Wit, rond, afgevlakt aan beide zijden, met een afgeschuinde rand, een breukstreep en een inscriptie op een zijde:

Euthyrox 25 microgram	EM 25
Euthyrox 50 microgram	EM 50
Euthyrox 75 microgram	EM 75
Euthyrox 100 microgram	EM 100
Euthyrox 125 microgram	EM 125
Euthyrox 150 microgram	EM 150
Euthyrox 175 microgram	EM 175
Euthyrox 200 microgram	EM 200

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Euthyrox 25 - 200 microgram:

- Behandeling van goedaardige euthyroïde struma.
- Recidief profylaxe na kropsectie, afhankelijk van de postoperatieve hormoonstatus.
- Substitutie bij hypothyroïdie.
- Suppressiebehandeling bij schildkliercarcinoom.

Euthyrox 25 - 100 microgram:

- Substitutie tijdens de gelijktijdige behandeling met thyreostatica bij hyperthyreoïdie.

Euthyrox 100/150/200 microgram:

- Diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressie-onderzoek.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om elke patiënt volgens zijn/haar individuele behoefte te behandelen, zijn er tabletten beschikbaar met een natriumlevothyroxinegehalte variërend van 25 tot 200 microgram. Daarom moeten de patiënten meestal maar één tablet per dag innemen.

De hieronder vermelde doseringen zijn slechts richtlijnen.

De individuele dagelijkse dosis moet worden vastgesteld aan de hand van laboratoriumtesten en klinische onderzoeken. Omdat een aantal patiënten verhoogde concentraties T₄ en fT₄ vertoont, is de basale TSH-serumconcentratie (thyroidstimulerend hormoon) een meer betrouwbare basis voor de behandeling.

De schildklierhormoontherapie moet met een lage dosis gestart worden en langzaamaan elke 2 tot 4 weken verhoogd worden, totdat de volledige vervangingsdosis bereikt is.

Pediatrische patiënten

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

Voor pasgeborenen en kleine kinderen met aangeboren hypothyreoïdie, waar een snelle vervanging belangrijk is, is de aanbevolen startdosis 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht (LW) per dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosis individueel worden aangepast aan de hand van de klinische gegevens, schildklierhormoon- en de TSH-waarden.

Voor kinderen met verworven hypothyreoïdie is de aanbevolen startdosering 12,5-50 microgram per dag. De dosis moet om de 2 tot 4 weken geleidelijk verhoogd worden volgens de klinische resultaten en waarden voor schildklierhormoon en TSH, tot de volledig aanvullende dosis bereikt wordt.

Zuigelingen moeten de dagelijkse dosis ten minste een half uur voor de eerste maaltijd van de dag krijgen. De tabletten moeten opgelost worden in wat water en de gevormde suspensie, die bereid moet worden op het ogenblik dat die nodig is, moet met nog wat meer vloeistof toegediend worden.

Bejaarden

Bij oudere patiënten, bij patiënten met coronaire hartaandoeningen en bij patiënten met ernstige en langdurige hypothyreoïdie is bijzondere voorzichtigheid vereist bij aanvang van de behandeling met schildklierhormonen. Dit wil zeggen dat een lage startdosis (bijvoorbeeld 12,5 microgram/dag) moet worden gegeven, die langzaam verhoogd wordt met lange intervallen (bv. een geleidelijke toename van 12,5 microgram/dag om de veertien dagen), waarbij de schildklierhormonen regelmatig gecontroleerd worden. Een dosering, lager dan de optimale dosering die volledige vervanging biedt, met als gevolg een onvolledige correctie van de TSH-waarde, moet daarom overwogen worden.

De ervaring heeft aangetoond dat een lagere dosis voldoende is bij patiënten met een laag gewicht en bij patiënten met een groot nodulair struma.

Indicatie	Aanbevolen dosis (microgram natriumlevothyroxine/dag)
Behandeling van goedaardige euthyroïde struma	75 - 200
Recidief profylaxe na kropsectie	75 - 200
Substitutie bij hypothyreoïdie bij volwassenen	
- startdosis	25 - 50
- onderhoudsdosis	100 - 200
Substitutie bij hypothyreoïdie bij kinderen	

- startdosis	12,5 - 50				
- onderhoudsdosis	100 - 150 microgram/m ² lichaamsoppervlakte				
Substitutie tijdens de gelijktijdige behandeling met thyreostatica bij hyperthyreoïdie	50 - 100				
Suppressiebehandeling schildkliercarcinoom	150 - 300				
Diagnostisch gebruik schildkliersuppressie-onderzoek	bij	Week 4 voor de test	Week 3 voor de test	Week 2 voor de test	Week 1 voor de test
	Euthyrox 200 microgram	-----	-----	1 tabl/dag	1 tabl/dag
	Euthyrox 100 microgram			2 tabl/dag	2 tabl/dag
	Euthyrox 150 microgram	1/2 tabl/dag	1/2 tabl/dag	1 tabl/dag	1 tabl/dag

Wijze van toediening

De dagelijkse doses kunnen in een eenmalige toediening gegeven worden.

Inname: eenmalige dosis 's ochtends op een lege maag, een half uur voor het ontbijt, bij voorkeur met wat vloeistof (bijvoorbeeld een half glas water).

De duur van de behandeling is over het algemeen levenslang in het geval van substitutie bij hypothyreoïdie en na strumectomie of thyreoïdectomie en bij recidief profylaxe na kropsectie. Een gelijktijdige behandeling van hyperthyreoïdie na het bereiken van een euthyreoïde toestand is geïndiceerd in de periode waarin een thyreostaticum gegeven wordt.

Voor benign euthyreoïd struma is een behandelingsduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Als de medische behandeling niet volstond gedurende deze periode, moet chirurgie of een behandeling met radioactief jood overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie, onbehandelde hypofysaire insufficiëntie, en onbehandelde thyreotoxicose.
- De behandeling met Euthyrox mag niet gestart worden bij acuut myocardinfarct, acute myocarditis en acute pancarditis.
- Combinatietherapie van levothyroxine met een thyreostaticum is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de start van de behandeling met schildklierhormonen of voor het uitvoeren van een schildkliersuppressietest dienen de volgende aandoeningen of stoornissen uitgesloten of behandeld te worden: coronaire insufficiëntie, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie. Ook een autonoom functionerende schildklier moet uitgesloten of behandeld worden voor de start van de behandeling met schildklierhormoon.

Als een behandeling met levothyroxine wordt opgestart bij risicopatiënten voor psychotische stoornissen, is het aanbevolen om te beginnen met een lage levothyroxinedosis en deze geleidelijk te verhogen in het begin van de behandeling. Opvolging van de patiënt is aangeraden. Als tekenen van psychotische stoornissen optreden, moet een dosisaanpassing van levothyroxine overwogen worden.

Aangezien levothyroxine een nauwe therapeutische index heeft, is een zorgvuldige dosis titratie noodzakelijk (zie rubriek 4.2). Zelfs een door geneesmiddelen veroorzaakte lichte hyperthyreoïdie moet bij patiënten met coronaire insufficiëntie, hartinsufficiëntie of tachycardiale aritmieën vermeden worden. Daarom dienen in dit geval regelmatig controles van de schildklierhormoonparameters te worden uitgevoerd.

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

Als het vermoeden van een autonoom functionerende schildklier bestaat, dient er voor de behandeling een TRH-test te worden uitgevoerd of dient een suppressiescintigram te worden verkregen.

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. Bij postmenopauzale vrouwen die chronisch levothyroxine innemen bestaat er een toegenomen risico van osteoporoseontwikkeling. Daarom dienen suprafysiologische serumthyroxinespiegels vermeden te worden door een nauwlettende controle van de schildkliertesten.

Levothyroxine mag niet in andere hyperthyreoïde toestanden gegeven worden, behalve bij gelijktijdige aanvulling tijdens thyreostatica-behandeling van hyperthyreoïdie.

Schildklierhormonen mogen niet gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyreoïde patiënten veroorzaakt een behandeling met levothyroxine geen gewichtsverlies. Hoge doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Levothyroxine in hoge doses mag niet gecombineerd worden met bepaalde stoffen voor gewichtsverlies, zoals sympathicomimetica (zie rubriek 4.9).

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 mogelijk risico op schildklieronbalans. Bij sommige patiënten kan een dosisaanpassing nodig zijn.

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle over hypothyreoïdie kan optreden wanneer orlistat en levothyroxine samen worden toegediend (zie rubriek 4.5). Adviseer patiënten behandeld met levothyroxine om een arts te raadplegen voordat ze een behandeling met orlistat beginnen, stopzetten of wijzigen. Het kan nodig zijn dat levothyroxine en orlistat op verschillende tijdstippen dienen ingenomen te worden of dat de dosis van levothyroxine moet worden aangepast. Verder is het aanbevolen om hormoonconcentraties in het serum van de patiënt op te volgen.

Voor diabetische patiënten en patiënten die anticoagulantia-therapie ondergaan, zie rubriek 4.5.

In geval van adrenocorticale disfunctie moet dit worden behandeld voordat de behandeling met levothyroxine wordt gestart door een adequate vervangingsbehandeling om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen (zie rubriek 4.3).

Interferentie met laboratoriumonderzoek

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

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

Als patiënten geneesmiddelen gebruiken die biotine bevatten, moet het laboratoriumpersoneel hierover worden geïnformeerd wanneer er een schildklierfunctietest wordt aangevraagd. Indien beschikbaar moeten alternatieve tests worden gebruikt die niet gevoelig zijn voor biotine-interferentie (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antidiabetische middelen:

Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen. Om deze reden dienen de bloedglucosespiegels bij het begin van schildklierhormoontherapie regelmatig gecontroleerd te worden en dient, indien nodig, de dosering van het antidiabetische middel te worden aangepast.

Coumarinederivaten:

Het effect van anticoagulatietherapie kan worden versterkt aangezien levothyroxine anticoagulerende middelen verdringt van het plasma-eiwit. Dit kan het bloedingsrisico verhogen, bijvoorbeeld CNS of gastro-intestinale bloeding, vooral bij oudere patiënten. Daarom is het noodzakelijk om bij de start en tijdens de gelijktijdige behandeling de bloedstollingsparameters regelmatig te controleren. Indien nodig dient de dosering van het anticoagulerende middel aangepast te worden.

Proteaseremmers:

Proteaseremmers (bv. ritonavir, indinavir, lopinavir) kunnen het effect van levothyroxine beïnvloeden. Nauwkeurige controle van de schildklierhormoonwaarden is aanbevolen. De levothyroxinedosis moet zonodig aangepast worden.

Fenytoïne:

Fenytoïne kan het effect van levothyroxine beïnvloeden door levothyroxine te verdringen van de plasma-eiwitten wat resulteert in een verhoogde fT4 en fT3 fractie. Anderzijds versnelt fenytoïne het hepatische metabolisme van levothyroxine. Nauwkeurige controle van de schildklierhormoonwaarden is aanbevolen.

Colestyramine, Colestipol:

Inname van ionenwisselaars zoals colestyramine en colestipol remt de opname van natriumlevothyroxine. Daarom dient natriumlevothyroxine 4 tot 5 uur voor toediening van dit soort middelen te worden ingenomen.

Aluminium-, ijzer- en calciumzouten:

Van aluminiumbevattende middelen (antacida, sucralfaat) is in relevante literatuur gemeld dat ze mogelijk het effect van levothyroxine verminderen. Middelen die levothyroxine bevatten dienen dan ook tenminste 4 uur voor het toedienen van aluminiumbevattende middelen te worden ingenomen. Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die ijzer- en calciumzouten bevatten.

Salicylaten, dicoumarol, furosemide, clofibraat:

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

Protonpompinhibitoren (PPI's):

Gelijktijdige toediening met PPI's kan een afname van de absorptie van de schildklierhormonen veroorzaken als gevolg van de stijging van de intragastrische pH die door PPI's wordt veroorzaakt.

Regelmatige controle van de schildklierfunctie en klinische controle worden aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling. Het kan nodig zijn de dosis schildklierhormonen te verhogen.

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

Orlistat:

Hypothyreoïdie en/of verminderde controle van hypothyreoïdie kan optreden wanneer orlistat en levothyroxine samen worden toegediend. Dit kan te wijten zijn aan een verminderde absorptie van joodzouten en/of levothyroxine.

Sevelamer:

Sevelamer kan de absorptie van levothyroxine verminderen. Het is daarom aanbevolen om deze patiënten te controleren op veranderingen in de schildklierfunctie bij de aanvang of aan het einde van de gelijktijdige behandeling. De levothyroxinedosis moet zonodig aangepast worden.

Tyrosine-kinaseremmers:

Effecten van geneesmiddelen die cytochroom P-450 induceren: Enzyminducerende geneesmiddelen zoals producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L.) bevatten, kunnen de hepatische klaring van levothyroxine verhogen, met als gevolg verminderde serumconcentraties van schildklierhormoon.

Daarom hebben patiënten die een schildkliersubstitutie therapie ondergaan mogelijk een hogere dosis schildklierhormoon nodig indien deze middelen gelijktijdig worden toegediend. *Propylthiouracil, glucocorticoïden, bèta-sympaticolytica, amiodaron en joodhoudende contrastmiddelen:*

Deze stoffen remmen de perifere omzetting van T4 in T3.

Amiodaron kan door het hoge joodgehalte zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in geval van nodulaire krop met mogelijk niet onderkende autonomie.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

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

Enzyminducerende geneesmiddelen:

Enzyminducerende geneesmiddelen zoals barbituraten of carbamazepine kunnen de hepatische levothyroxineklaring doen toenemen.

Oestrogenen:

Bij vrouwen die oestrogeen bevattende anticonceptiva gebruiken en bij postmenopauzale vrouwen die oestrogeen bevattende hormoonsubstitutiebehandeling gebruiken, kan een verhoogde levothyroxinebehoefte optreden.

Sojabevattende producten:

Sojabevattende producten kunnen de intestinale absorptie van levothyroxine verminderen. Het kan daarom noodzakelijk zijn om de levothyroxinedosis aan te passen, met name bij het begin of na de beëindiging van voeding met sojasupplementen.

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De behandeling met levothyroxine moet vooral tijdens de zwangerschap en de borstvoeding consequent voortgezet worden. Tijdens de zwangerschap kan het zijn dat de dosis zelfs verhoogd moet worden. Aangezien de serumwaarde voor TSH al in de 4e zwangerschapsweek kan stijgen, moeten zwangere vrouwen die levothyroxine gebruiken elk trimester hun TSH-waarde laten meten om te bevestigen dat de moederlijke serumwaarde voor TSH binnen de specifieke zwangerschapsreferentiegrenzen voor dat trimester ligt. Een verhoogde serumwaarde voor TSH moet bijgestuurd worden door een verhoging van de levothyroxinedosis. Aangezien de postpartumconcentraties voor TSH vergelijkbaar zijn met de waarden voor de conceptie, moet de levothyroxinedosis onmiddellijk na de geboorte opnieuw ingesteld worden op de waarde voor de zwangerschap. De TSH-serumspiegel moet 6–8 weken postpartum opnieuw gemeten worden.

Zwangerschap

Ervaring heeft aangetoond dat er geen bewijs is van geneesmiddelgeïnduceerde teratogeniciteit en/of foetotoxiciteit bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosis. Excessieve hoge doses levothyroxine tijdens de zwangerschap kunnen een negatief effect hebben op de foetale en postnatale ontwikkeling.

Combinatietherapie van hyperthyreoïdie met levothyroxine en thyreostatica is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Een dergelijke combinatie zou hogere doses thyreostatica vereisen waarvan bekend is dat ze de placenta kunnen passeren en zo hypothyreoïdie bij het kind kunnen veroorzaken.

Diagnostische schildkliersuppressietesten mogen niet uitgevoerd worden tijdens de zwangerschap, omdat het gebruik van radioactieve stoffen bij zwangere vrouwen gecontraïndiceerd is.

Borstvoeding

Tijdens het geven van borstvoeding dient de behandeling met levothyroxine consequent te worden voortgezet.

Levothyroxine wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses van Euthyrox worden geen effecten (bijvoorbeeld ontwikkeling van hyperthyreoïdie of suppressie van TSH-secretie) op de met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid

Schildklierhormonen zijn essentieel voor de normale groei, seksuele ontwikkeling en reproductieve functie. Menstruele stoornissen, infertiliteit, doodgeboorte of premature geboorte zijn geassocieerd met stoornissen van de schildklierfunctie tijdens de adolescentie of de jonge volwassenheid. Stoornissen van de mannelijke seksualiteit kunnen omgekeerd worden door het normaliseren van de schildklierhormoonspiegel. Afwijkingen van de menstruele cyclus kunnen omgekeerd worden door de behandeling van de stoornissen van de schildklier, hierdoor wordt de vruchtbaarheid verbeterd.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien levothyroxine echter identiek is aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon, is het niet te verwachten dat Euthyrox enige invloed heeft op het vermogen een voertuig te besturen en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Bij overschrijding van de individuele tolerantielimiet van natriumlevothyroxine of bij overdosering kunnen de volgende klinische symptomen, kenmerkend voor hyperthyreoïdie, zich voordoen, voornamelijk als de dosis te snel wordt verhoogd bij de aanvang van de behandeling: hartaritmieën (bv. atriumfibrillatie en extrasystolie), tachycardie, palpitaties, angina pectoris, cephalea, spierzwakte en -

krampen, opvliegers, koorts, overgeven, menstruatiestoornissen, pseudotumor cerebri, tremor, rusteloosheid, slapeloosheid, hyperhidrosis, gewichtsverlies, diarree.

In dergelijke gevallen dient de dagelijkse dosis te worden verlaagd of de medicatie gedurende een aantal dagen te worden gestopt. De behandeling kan voorzichtig weer worden gestart als deze effecten verdwenen zijn.

In geval van overgevoeligheid voor een van de ingrediënten van Euthyrox, kunnen vooral allergische reacties van de huid (huiduitslag en urticaria) en het ademhalingsstelsel optreden. Er zijn gevallen gemeld van angio-oedeem.

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een verhoogde T₃-spiegel is een meer betrouwbare aanwijzing voor een overdosering dan verhoogde T₄- of fT₄-spiegels.

Bij overdosering vertoont de patiënt symptomen van een sterke toename van het basale metabolisme (zie rubriek 4.8).

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

Symptomen die wijzen op duidelijke bètasymphaticomimetische effecten zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinese kunnen verminderd worden met bètablokkers. Bij extreme doses kan plasmaferese helpen.

Bij het overschrijden van het individuele tolerantieniveau zijn er geïsoleerde gevallen van toevallen gemeld bij patiënten met een aanleg hiervoor.

Overdosering van levothyroxine kan leiden tot symptomen van hyperthyroïdie en kan leiden tot acute psychose, vooral bij risicopatiënten voor psychotische stoornissen.

Verscheidene gevallen van plotselinge dood door een hartaandoening zijn gemeld bij patiënten na jarenlang levothyroxinemisbruik.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Schildklierhormonen, ATC-code: H03AA01.

Het effect van het synthetische levothyroxine in Euthyrox is gelijk aan dat van het natuurlijk voorkomend essentieel hormoon, uitgescheiden door de schildklier. Het wordt, net als het endogene hormoon, omgezet in T₃ in de perifere organen en ontwikkelt zijn specifieke effect via de T₃-receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Door de hoge graad van eiwitbinding ondergaat levothyroxine geen hemodialyse of hemoperfusie.

Eliminatie

De halfwaardetijd van levothyroxine is gemiddeld 7 dagen. Bij hyperthyreoïdie is dit korter (3 tot 4 dagen) en in hypothyreoïdie is dit langer (ongeveer 9 tot 10 dagen). Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 10-12 l. De lever bevat 1/3 van de gehele extrathyreoïdale levothyroxine. Dit is snel uitwisselbaar met de levothyroxine in het serum. Schildklierhormoon wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metabolieten worden uitgescheiden in de urine en de feces. De totale metabole levothyroxineklaring is ongeveer 1,2 l plasma/dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit:

Levothyroxine heeft een zeer lichte acute toxiciteit.

Chronische toxiciteit:

De chronische toxiciteit van levothyroxine werd bestudeerd bij verschillende diersoorten (rat, hond). Bij hoge doses in de rat werden tekenen van hepatopathie waargenomen, maar meer gevallen van spontane nefrose en veranderingen in het orgaangewicht.

Reproductietoxiciteit:

Er werden geen onderzoeken gedaan bij dieren naar reproductietoxiciteit.

Mutageniciteit:

Er is hierover geen informatie beschikbaar. Tot hiertoe is er geen enkele aanwijzing die schade aan het nageslacht suggereert vanwege veranderingen in het genoom veroorzaakt door schildklierhormoon.

Carcinogeniciteit:

Er werden geen langetermijnonderzoeken bij dieren uitgevoerd met levothyroxine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Maiszetmeel
Gelatine
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Watervrij citroenzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C. De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

PVC en aluminium blisterverpakking.

Euthyrox 25: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 50: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 75: 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 100: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten, 50 en 100 tabletten.

Euthyrox 125: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 150: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 175: 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

Euthyrox 200: 28 (1 kalenderverpakking met 28 tabletten) en 84 (3 kalenderverpakkingen met 28 tabletten) tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
België

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

EUTHYROX 25 microgram tabletten	BE269342
EUTHYROX 50 microgram tabletten	BE269351
EUTHYROX 75 microgram tabletten	BE269367
EUTHYROX 100 microgram tabletten	BE269412
EUTHYROX 125 microgram tabletten	BE269403
EUTHYROX 150 microgram tabletten	BE269394
EUTHYROX 175 microgram tabletten	BE269385
EUTHYROX 200 microgram tabletten	BE269376

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 maart 1978.

Datum van laatste verlenging: 22 februari 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023