

Gerenvoieerde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levothyroxinenatrium Teva 25 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 50 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 75 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 100 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 125 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 150 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 175 microgram, tabletten
 Levothyroxinenatrium Teva 200 microgram, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Levothyroxinenatrium Teva 25 microgram, tablet bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 50 microgram, tablet bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 75 microgram, tablet bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 100 microgram, tablet bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 125 microgram, tablet bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 150 microgram, tablet bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 175 microgram, tablet bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.
 Elke Levothyroxinenatrium Teva 200 microgram, tablet bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

25 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L1" aan de andere zijde.

50 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L2" aan de andere zijde.

75 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L3" aan de andere zijde.

Gerenvoieerde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 2

100 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L4" aan de andere zijde.

125 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L5" aan de andere zijde.

150 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L6" aan de andere zijde.

175 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L7" aan de andere zijde.

200 microgram

Witte tot gebroken witte, ronde, met diameter 8 mm, gladde tabletten met een kruis-breukstreep aan een zijde en de inscriptie "L8" aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypothyreoïdie
- Profylaxe tegen terugkerende struma na resectie van euthyreoïde struma
- Goedaardige euthyreoïde struma

25 microgram

- Co-behandeling met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie, als euthyreoïdie is vastgesteld.
- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.

50 microgram

- Co-behandeling met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie, als euthyreoïdie is vastgesteld.
- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.

Gerenvoierde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 3

75 microgram

- Co-behandeling met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie, als euthyreoïdie is vastgesteld.
- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.

100 microgram

- Co-behandeling met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie, als euthyreoïdie is vastgesteld.
- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.
- Schildklier suppressietest.

125 microgram

- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.

150 microgram

- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.
- Schildklier suppressietest.

175 microgram

- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.

200 microgram

- Suppressie en vervangingsbehandeling voor maligne thyreoïdie, voornamelijk na het verwijderen van de schildklier.
- Schildklier suppressietest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Schildklierhormoon behandeling/vervanging

Dosering

De doseringsinstructies moeten worden beschouwd als richtlijnen. De individuele dagelijkse dosis moet worden bepaald met behulp van diagnostisch laboratoriumonderzoek en van klinisch onderzoek.

Als er schildklier functie blijft bestaan kan een lagere vervangingsdosis nodig zijn.

Bij oudere patiënten, patiënten met coronair hartlijden en patiënten met ernstige of chronische hypothyroïdie, is voorzichtigheid geboden bij het starten van een behandeling met schildklierhormonen,

Gerenvoieerde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 4

door het voorschrijven van een lage startdosis, die vervolgens langzaam moet worden verhoogd in verlengde intervallen, met frequente monitoring van de schildklierhormoonwaarden. Ervaring laat zien dat lagere doses ook voldoende zijn in gevallen van een laag lichaamsgewicht en een grote krop. Omdat de tablet verdeeld kan worden in gelijke doses, kan een startdosis van 12,5 microgram gebruikt worden.

Omdat sommige patiënten die worden behandeld een verhoging van T4- en fT4-concentraties vertonen, is de meting van de basisserumconcentratie van thyrotropine-stimulerend hormoon (TSH) een meer betrouwbare basis voor het bepalen van verdere therapeutische procedures.

Pediatrische patiënten

De onderhoudsdosis is over 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.

Wijze van gebruik

De totale dagelijkse dosis moet in de ochtend worden ingenomen op een lege maag minstens een half uur voor het ontbijt. De tabletten dienen geheel ingenomen te worden met wat water. De tabletten niet kauwen.

Pediatrische patiënten

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).

Indicatie	Dosis (microgram levothyroxinenatrium per dag)
Hypothyreoïdie	
Volwassenen Initieel Gevolgd door (verhoogd met 2 tot 4 weken intervallen met 25-50 microgram)	25-50 100-200

Gerenvoieerde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 5

Profylaxe voor terugkerend struma		75-200
Goedaardige euthyreoïde struma		75-200
Co-behandeling met een antithyreoïde behandeling van hypothyreoïdie		50-100
Na het verwijderen van de schildklier bij maligne thyreoïdie		150-300
Schildkliersuppressie scintigrafie	Levothyroxinenatrium 100 microgram tablet	200 microgram (overeenkomend met twee tabletten per dag) (gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd)
	Levothyroxinenatrium 150 microgram tablet	150 microgram (overeenkomend met een tablet per dag) (gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd)
	Levothyroxinenatrium 200 microgram tablet	200 microgram (overeenkomend met een tablet per dag) (gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd)

Duur van de behandeling

In de meeste gevallen is de behandeling levenslang bij hypothyroïdie en thyroïdectomie als gevolg van schildklier maligniteiten. En enkele maanden, jaren of zelfs levenslang bij een euthyreoïde struma en profylaxe tegen terugkeer van een struma. Of is afhankelijk van de duur van het thyreostatica geneesmiddel wanneer dit als co-behandeling wordt gebruikt in de behandeling van hyperthyroïdie. Voor de behandeling van een euthyreoïde struma, is een behandelingsperiode van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Als de behandeling met Levothyroxinenatrium Teva gedurende deze periode niet voldoende is, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

Schildkliersuppressie test

Om een schildkliersuppressie test uit te voeren moet 150-2500 microgram levothyroxinenatrium gedurende 14 dagen worden ingenomen.

Ouderen

In individuele gevallen, zoals bij het voorkomen van hartaandoeningen, moet bij ouderen een langzame titratie worden uitgevoerd samen met de frequente monitoring van de schildklierhormoonwaarden

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 6

Onbehandelde hyperthyroïdie.
Onbehandelde adrenocorticale insufficiëntie.
Onbehandeld hypopituitarisme.
Acuut myocardinfarct.
Acute myocarditis.
Acute pancarditis.

Tijdens de zwangerschap is een combinatietherapie van levothyroxine en thyrostatische medicatie gecontra-indiceerd.

Voor gebruik tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding, zie rubriek 4.6.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het starten met een schildklierhormoontherapie moeten de volgende stoornissen of medische aandoeningen worden uitgesloten of behandeld:

- coronaire insufficiëntie
- angina pectoris
- hypertensie
- hypopituitarisme en adrenocorticale insufficiëntie
- autonomie van de schildklier

Voorafgaand aan een schildkliersuppressie test moeten deze stoornissen of medische aandoeningen worden uitgesloten of behandeld met de uitzondering van de autonomie van de schildklier, wat een reden kan zijn om een schildkliersuppressie test uit te voeren.

Bij patiënten met coronaire insufficiëntie, hartfalen of tachyritmie, chronische hyperthyroïdie of bij patiënten met een geschiedenis van myocard infarct is het essentieel om zelfs een relatief milde geneesmiddel-geïnduceerde hyperthyroïdie te voorkomen. Bij een behandeling met schildklierhormoon is het frequent monitoren van schildklierhormoonparameters bij deze patiënten noodzakelijk (zie rubriek 4.2)

Bij secundaire hypothyroïdie moet worden vastgesteld of adrenocorticale insufficiëntie aanwezig is. Als dit zo is moet indien nodig een geschikte vervangende behandeling worden gestart (hydrocortison).

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

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

Schildkliervervangende behandeling kan een stijging in de behoefte van insuline of andere middelen

Gerenvoieerde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM tabletten	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 21 april 2016
1.3.1 : productinformatie	Bladzijde : 7

tegen diabetes veroorzaken. Zorg is nodig voor patiënten met diabetes mellitus and diabetes insipidus.

Pediatriische patiënten

Ouders van kinderen die een schildklierbehandeling krijgen moeten worden geïnformeerd dat gedeeltelijk verlies van het haar kan voorkomen in de eerste paar maanden van de behandeling, maar dat dit effect voorbijgaand is en groei van het haar gewoonlijk terug komt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine wordt toegediend aan patiënten met een bekende geschiedenis van epilepsie. Epileptische aanvallen (convulsies) zijn zelden gemeld in verband met de start van de behandeling met levothyroxinenatrium, en kan gerelateerd zijn aan het effect van schildklierhormoon op de convulsie-drempel.

Schildklierhormonen mogen niet gegeven worden voor gewichtsverlies. Bij euthyroïde patiënten veroorzaakt een normale dosering geen gewichtsvermindering. Hogere doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen hebben zoals hypothyreoïdie en/of verminderde controle op hypothyreoïdie voornamelijk in combinatie met gewichtsverminderde middelen zoals orlistat. Dit kan het gevolg zijn van een verminderde absorptie van jodidezouten en/of levothyroxine.

Wanneer een patiënt met een vastgestelde levothyroxine-therapie overschakeld op een ander product, wordt aanbevolen de dosis aan te passen aan de klinische respons en de laboratoriumwaarden.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-diabetica

Levothyroxine kan het effect van anti-diabetesmiddelen verminderen. Daarom moeten de bloedsuikerspiegels regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes, met name aan het begin van de schildklierhormoontherapie. De anti-diabetica dosering dient zoveel als nodig te worden aangepast.

Coumarinederivaten

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

Ionenuitwisselende resinen

De inname van ionenuitwisselaars als colestyramine, colestipol, calciumzouten en natriumzouten van polystyreen sulfonzuur remt de absorptie van levothyroxine en moet daarom niet binnen 4 – 5 uur na inname van Levothyroxinenatrium Teva worden toegediend.

Maagzuurbindende middelen die aluminium bevatten, middelen die ijzer en calciumcarbonaat bevatten

Gerenvoieerde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 8

De absorptie van levothyroxine verminderd door het gelijktijdig innemen van maagzuurbindende middelen die aluminium bevatten (antacida, sucralfaat), middelen die ijzer en calciumcarbonaat bevatten. Levothyroxinenatrium Teva moet daarom minimaal twee uur vóór inname van deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Propylthiouracil, glucocorticoiden en bèta-sympatholytica
Deze stoffen remmen de perifere omzetting van T4 in T3.

Amiodaron en contraststoffen die jodium bevatten
Amiodaron heeft een hoog jodiumgehalte, hetgeen zowel hyperthyroïdie als hypothyroïdie kan veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij nodulair struma met mogelijk niet-gediagnosticeerde autonomie van de schildklier. Vanwege het effect van amiodaron op de schildklierfunctie kan een dosisaanpassing van Levothyroxinenatrium Teva nodig zijn.

Salicylaten, dicoumarol, furosemide, clofibraat, fenytoïne
Levothyroxine kan door salicylaten, dicoumarol, furosemide in hoge doses (250 mg), clofibraat, fenytoïne en andere stoffen, worden verdreven van zijn plasmaproteïnebinding. Dit leidt tot een toename van de plasmawaarden van vrij thyroxine (fT4).

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

Bij vrouwen die anticonceptiemiddelen met oestrogeen gebruiken en bij postmenopauzale vrouwen die een hormoonvervangende therapie krijgen, kan een verhoogde voorschrijving van levothyroxine nodig zijn.

Sertraline, chloroquine/proguanil

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

Tricyclische antidepressiva

Levothyroxine verhoogd de receptorgevoeligheid van catecholamines en versneld daardoor de respons op tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, imipramine).

Imatinib

Plasmaconcentraties van levothyroxine (thyroxine) kunnen mogelijk dalen door imatinib.

Digitalis preparaten

Als de levothyroxine behandeling wordt gestart bij patiënten die ook digitalis preparaten gebruiken, kan het nodig zijn de dosis digitalis aan te passen. Bij hyperthyroïde patiënten kan het nodig zijn tijdens de behandeling de digitalis dosering in stappen te verhogen omdat deze patiënten relatief gevoelig zijn voor digoxine.

Sympathomimetica

Gerenvoieerde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 9

Het effect van sympathomimetica (zoals adrenaline) wordt versterkt.

Geneesmiddelen met enzym-inducerend effect

Barbituraten, rifampicine, carbamazepine en andere geneesmiddel die het leverenzymstelsel kunnen beïnvloeden, zorgen mogelijk voor een verhoging van de hepatische klaring van levothyroxine.

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.

Sojaproducten

Sojaproducten kunnen de absorptie in de darmen van levothyroxine verminderen. Bij kinderen zijn er gevallen van verhogingen in serum TSH-waarden wanneer zij een dieet met soja volgden en de behandeling met levothyroxine begonnen tegen congenitale hypothyroidisme. Ongewoonlijk hoge doseringen van levothyroxine zijn nodig om een normale T4 en TSH waarde te bereiken. Tijdens en na het beëindigen van een soja dieet moeten de T4 en TSH waarden zorgvuldig worden gemonitord en kan een dosisaanpassing van levothyroxine nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Vooral tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding moet de toediening van schildklierhormonen consistent gebeuren. Ondanks veelvuldig gebruik tijdens de zwangerschap zijn er geen ongewenste effecten op de zwangerschap of foetale/neonatale gezondheid voorgekomen bij het gebruik met levothyroxine. Zelfs tijdens behandelingen met hoge doseringen levothyroxine was de hoeveelheid schildklierhormoon dat uitgescheiden werd via de moedermelk onvoldoende om hyperthyroidisme of suppressie van TSH secretie in het kind te ontwikkelen.

De behoefte aan levothyroxine kan tijdens de zwangerschap vergroten vanwege oestrogenen. De schildklierfunctie moet daarom gecontroleerd worden tijdens en na de zwangerschap en hierop moet, indien nodig, de dosering levothyroxine worden aangepast.

Suppressietesten moeten niet uitgevoerd worden tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

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

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

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 10

4.8 Bijwerkingen

Bij juist gebruik en monitoring van zowel de klinische bevindingen als de diagnostische laboratoriumwaarden, worden geen ongewenste effecten verwacht gedurende de behandeling met Levothyroxinenatrium Teva. In geïsoleerde gevallen is het mogelijk dat de doseringssterkte niet wordt verdragen of de patiënt een overdosis inneemt. In deze gevallen, in het bijzonder wanneer de dosis aan het begin van de behandeling te snel verhoogd is, kunnen de typische symptomen optreden die ook verschijnen bij hyperthyroïdie.

Deze symptomen zijn:

Algemeen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): hoofdpijn, blozen, koorts en transpireren.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): overgevoeligheidsreacties waaronder, huiduitslag, pruritus en oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): gewichtsverlies.

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): tremor, rusteloosheid, opgewonden zijn, slapeloosheid.

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): goedaardige intracraniale hypertensie bij kinderen.

Hartaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): angina pijn, hartritmestoornissen, palpitaties, tachycardie, hypertensie, hartfalen, myocardiaal infarct.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): dyspneu.

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): verhoogde eetlust, buikpijn, misselijkheid, diarree, braken.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): spierkramp, spierzwakte, craniostenose bij kinderen en premature sluiting van de epifyse bij kinderen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): onregelmatige menstruatie.

Gerenvoieerde versie

**LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 11

Intolerantie voor warmte en voorbijgaand haarverlies is bij kinderen voorgekomen.

In geval van overgevoeligheid voor levothyroxine of voor een van de hulpstoffen van Levothyroxinenatrium Teva kunnen allergische reacties van de huid en luchtwegen voorkomen.

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

Een verhoogde T3-waarde is een betrouwbaardere indicator van overdosering dan verhoogde T4- of fT4- waarden. In het geval van een overdosering treden symptomen op die een opvallende stijging van metabole activiteit laten zien (zie rubriek 4.8). Afhankelijk van de mate van overdosering, wordt aanbevolen de patiënt te laten stoppen met het innemen van het middel en een controleonderzoek in te stellen.

In het geval van een overdosering bij mensen (met suïcidale intentie), werden doses van 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen. Ernstige complicaties zoals een gevaar voor de vitale functies (ademhaling en circulatie) komen niet voor, behalve als een coronaire hartaandoening aanwezig is. Desalniettemin zijn gevallen van thyrotoxische crisis, toevallen, hartfalen en coma voorgekomen. Er zijn een aantal meldingen van plotselinge hartdood geweest bij patiënten met vele jaren van levothyroxine misbruik.

Behandeling

Bij een acute overdosering kan de gastro-intestinale absorptie verlaagd worden door medicinale houtskool toe te dienen. De behandeling is voornamelijk symptomatisch en ondersteunend. Bij ernstige beta sympathomimetische effecten zoals tachycardie, angst, agitatie en hyperkinesie kunnen de symptomen verlaagd worden met beta-receptorblokkers. Antischilddkliermiddelen zijn niet geïndiceerd, omdat de schildklier al volledig is uitgeschakeld.

Bij extreem hoge doseringen (met suïcidale intentie) 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

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 12

Farmacotherapeutische categorie: schildklierhormonen
ATC-code: H03A A01

Werkingsmechanisme

De synthetische stof levothyroxine in Levothyroxinenatrium Teva is qua werking identiek aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon dat voornamelijk in de schildklier wordt gevormd. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

Na een gedeeltelijke conversie naar liothyronine (T3), vooral in de lever en nieren en na passage in de lichaamscellen, worden de karakteristieke schildklierhormoon effecten op de ontwikkeling, groei en metabolisme waargenomen. Deze worden gemedieerd door de activatie van de T3-receptoren.

Schildklierhormoon vervanging leidt tot normalisatie van de metabole processen. Zo wordt een verhoging van cholesterol door hypothyroidie significant verminderd door de toediening van levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Afhankelijk van de hoeveelheid van het type galenische formulatie wordt $\leq 80\%$ van de oraal toegediende levothyroxine in een vastende toestand vooral vanuit de dunne darm geabsorbeerd. De absorptie wordt significant verlaagd als het product wordt toegediend met voedsel. Piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 tot 3 uur na inname.

Bij het starten van de behandeling start de werking na 3 tot 5 dagen.

Distributie

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

Levothyroxine passeert de placenta in kleine hoeveelheden. Tijdens een normale dosis worden enkel kleine hoeveelheden levothyroxine uitgescheiden in de moedermelk.

Vanwege zijn hoge eiwitbinding is levothyroxine niet vatbaar voor hemodialyse of hemoperfusie.

Biotransformatie en eliminatie

Metabole klaring voor levothyroxine is ongeveer 1,2 l plasma per dag. Het wordt voornamelijk afgebroken in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metabolieten worden uitgescheiden via de urine en feces.

De halfwaardetijd van levothyroxine is ongeveer 7 dagen, het is echter korter bij hyperthyroidisme (3 tot 4 dagen) en langer bij hypothyroidisme (ongeveer 9 tot 10 dagen).

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 13

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die geobserveerd zijn bij enkele en herhaaldelijke dosistoxiciteit studies en alleen voorkomen bij hoge doses.

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van levothyroxine is zeer laag.

Chronische toxiciteit

Op verschillende diersoorten (rat, hond) zijn chronische toxiciteitsstudies uitgevoerd. Bij hoge doses werden bij ratten tekenen van hepatopathie, een verhoogd optreden van spontane nefrose en veranderingen in het orgaangewicht waargenomen. Er werden geen significante bijwerkingen geobserveerd bij honden.

Mutageniciteit

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

Carcinogeniteit

Lange termijn dierenstudies zijn niet uitgevoerd om de potentiële tumorgenetische effect van levothyroxine te onderzoeken.

Reproductietoxiciteit

Schildklier hormonen passeren de placenta in kleine hoeveelheden.

Na toediening van levothyroxine tijdens de vroege zwangerschap kwamen in ratten de bijwerkingen, inclusief foetale en neonatale sterfte, alleen voor bij zeer hoge doseringen. Sommige effecten op de vorming van ledematen bij muizen en effecten op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel bij chinchilla's zijn gerapporteerd maar teratologe onderzoeken in cavia's en konijnen toonden geen stijging in congenitale abnormaliteiten.

Dieronderzoeken met betrekking op effecten op de vruchtbaarheid zijn niet bekend. Er zijn geen beschikbare data over de wijziging van de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen. Er is geen verdenking of bewijs dat dit kan voorkomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 april 2016

Bladzijde : 14

Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloidaal silicum
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor de blisterverpakking:
18 maanden

Voor flessen:
2 jaar
Gebruik de tabletten binnen 12 maanden na de eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PA/Al/PVC/Al-Aluminium blisterverpakkingen
Bewaren beneden 25°C

PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
Bewaren beneden 25°C

Flessen
Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 microgram PA/Al/PVC/Al-Aluminium blisterverpakkingen
50 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
75 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
100 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
125 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
150 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
175 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen
200 microgram: PVC/PVDC witte-Aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 en 250 tabletten

Gerenvoierde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 15

PA/Al/PVC/Al-Aluminiumblisterverpakkingen geperforeerde eenheidsafleververpakking

Verpakkingsgrootte: 50

PVC/PVDC witte-Aluminiumblisterverpakkingen geperforeerde eenheidsafleververpakking

Verpakkingsgrootte: 50

PA/Al/PVC/Al-Aluminiumblisterverpakkingen kalenderverpakking

Verpakkingsgrootte: 98

PVC/PVDC witte-Aluminiumblisterverpakkingen kalenderverpakking

Verpakkingsgrootte: 98

Witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met polypropylene (PP) dop.

Verpakkingsgrootten: 28, 50, 56, 100, 112, 250, 500 en 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 108536, Levothyroxinenatrium Teva 25 microgram, tabletten
RVG 108554, Levothyroxinenatrium Teva 50 microgram, tabletten
RVG 108555, Levothyroxinenatrium Teva 75 microgram, tabletten
RVG 108556, Levothyroxinenatrium Teva 100 microgram, tabletten
RVG 108557, Levothyroxinenatrium Teva 125 microgram, tabletten
RVG 108558, Levothyroxinenatrium Teva 150 microgram, tabletten
RVG 108559, Levothyroxinenatrium Teva 175 microgram, tabletten
RVG 108560, Levothyroxinenatrium Teva 200 microgram, tabletten

Gerenvoieerde versie

LEVOTHYROXINENATRIUM TEVA 25-50-75-100-125-150-175-200 MICROGRAM
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2016

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 16

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 16 juni 2016

0416.5v.AV