

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tirosint 13 microgram zachte capsules
Tirosint 25 microgram zachte capsules
Tirosint 50 microgram zachte capsules
Tirosint 75 microgram zachte capsules
Tirosint 88 microgram zachte capsules
Tirosint 100 microgram zachte capsules
Tirosint 112 microgram zachte capsules
Tirosint 125 microgram zachte capsules
Tirosint 137 microgram zachte capsules
Tirosint 150 microgram zachte capsules
Tirosint 175 microgram zachte capsules
Tirosint 200 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 zachte capsule van Tirosint 13 microgram bevat 13 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 25 microgram bevat 25 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 50 microgram bevat 50 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 75 microgram bevat 75 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 88 microgram bevat 88 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 100 microgram bevat 100 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 112 microgram bevat 112 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 125 microgram bevat 125 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 137 microgram bevat 137 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 150 microgram bevat 150 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 175 microgram bevat 175 microgram levothyroxinenatrium.
1 zachte capsule van Tirosint 200 microgram bevat 200 microgram levothyroxinenatrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht
Amberkleurige, ronde, ovale zachte capsules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tirosint 25 - 200 microgram zachte capsules

- Behandeling van benigne struma met euthyroïde functie
- Profylaxe tegen terugkerend struma na resectie van struma met euthyroïde functie, afhankelijk van de postoperatieve hormoonstatus
- Vervanging schildklierhormoon bij hypothyroïdie
- Suppressietherapie voor maligne schildkliertumor
 - Ondersteunende therapie bij thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie
 - Schildkliersuppressie-test

Tirosint 13 microgram zachte capsules

- Bij kinderen als startdosering voor vervanging van schildklierhormoon bij hypothyroïdie,
- Bij oudere patiënten met coronair hartlijden en patiënten met ernstige of chronische hypothyroïdie als lage startdosis die vervolgens langzaam moet worden verhoogd in bij verlengde intervallen (bijvoorbeeld geleidelijk elke 14 dagen de dosis verhogen met 13 µg) met frequente monitoring van de schildklierhormoonwaarden.
- Bij elke patiënt die een geleidelijke verhoging van de dosis levothyroxine nodig heeft

4.2 Dosering en wijze van toediening

Om ervoor te zorgen dat patiënten in overeenstemming met hun individuele behoeften kunnen worden behandeld, zijn de zachte capsules beschikbaar met een dosissterktebereik tussen 13 en 200 microgram levothyroxinenatrium, zodat in het gunstigste geval slechts één zachte capsule per dag hoeft te worden ingenomen.

De doseringsinstructies moeten worden beschouwd als richtlijnen.

De individuele dagelijkse dosis moet worden bepaald met behulp van diagnostisch laboratoriumonderzoek en van klinisch onderzoek.

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

Met uitzondering van de behandeling van pasgeborenen, waarvoor een snelle vervanging geïndiceerd is, zou normaal gesproken behandeling met schildklierhormonen moeten beginnen met een lage dosering die vervolgens elke 2 tot 4 weken continu moet worden verhoogd totdat de volledige onderhoudsdosis bereikt is.

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. Een lage startdosis (bijvoorbeeld 13 microgram/dag) moet worden gegeven, die vervolgens langzaam moet worden verhoogd in verlengde intervallen (bijvoorbeeld de dosis geleidelijk elke 14 dagen verhogen met 13 microgram), met frequente monitoring van de schildklierhormoonwaarden. Een dosis die lager is dan wat voor een volledige vervanging vereist is en die niet voldoende is voor het volledig herstellen van de TSH-waarde naar normale waarde, moet hier worden overwogen.

Ervaring laat zien dat lagere doses ook voldoende zijn in gevallen van een laag lichaamsgewicht en een grote adenomateuze krop.

Dosis: zie tabel.

De totale dagelijkse dosis kan als enkelvoudige dosis worden toegediend.

Opname: de totale dagelijkse dosis wordt in zijn geheel 's ochtends op een nuchtere maag, minimaal een ½ uur voor het ontbijt, met vloeistof ingenomen (bijvoorbeeld met een half glas water).

Duur van de behandeling: gewoonlijk een levenslange behandeling bij hypothyroïdie, strumectomie of thyroïdectomie vanwege een maligne schildkliertumor en als proflaxe tegen terugkeer na resectie van een euthyroïde krop. Ondersteunende therapie voor de behandeling van hyperthyroïdie is geïndiceerd gedurende de periode van thyrostatische medicatie.

Bij benigne struma met euthyroïde functie is behandeling vereist gedurende een periode van 6 maanden tot 2 jaar. Als medicatie gedurende deze periode niet voldoende is, moet chirurgie of radioactieve jodiumtherapie voor de krop worden overwogen.

Indicatie	Aanbevolen dosis (microgram levothyroxinenatrium/dag)
Goedaardige krop met euthyroïde functie	75 – 200
Profylaxe tegen terugkerende krop na resectie van een euthyroïde krop	75 – 200
Vervanging schildklierhormoon bij hypothyroïdie bij volwassenen: – start – onderhoudsdosis	 25 – 50 100 – 200
Vervanging schildklierhormoon bij hypothyroïdie bij kinderen: – start – onderhoudsdosis	 13 – 50 100 – 150 microgram/m ² lichaamsoppervlak
Ondersteunende therapie bij thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie	50 – 100
Suppressietherapie bij maligne schildkliertumor	150 – 300
Diagnostisch gebruik bij thyroïdesuppressie-test	2 x 100 of 1 x 200 (gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd) of eerst: 1 x 75 gedurende 14 dagen, te beginnen 28 dagen voordat een scintigrafie wordt uitgevoerd, gevolgd door: (1 x 150 gedurende 14 dagen voordat scintigrafie wordt uitgevoerd)

Kinderen:

Tirosint mag aan kinderen worden toegediend, maar alleen als zij in staat zijn een intacte capsule in te slikken. Tirosint is niet geschikt voor kinderen van 6 jaar of jonger.

Zie tabel voor doseringsaanbevelingen bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Onbehandelde adrenocorticale insufficiëntie, onbehandeld hypopituitarisme en onbehandelde hyperthyroïdie.

Behandeling met Tirosint mag niet worden gestart in het geval van een acuut myocardinfarct, acute myocarditis of acute pancarditis.

Combinatietherapie van levothyroxine en thyrostatische medicatie bij hyperthyroïdie is tijdens de zwangerschap niet geïndiceerd (zie rubriek 4.6).

Tirosint is ook gecontraïndiceerd bij iedereen die mogelijk niet in staat is een zachte capsule in zijn geheel door te slikken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het starten met een schildklierhormoontherapie of een schildkliersuppressie-test, moeten de volgende stoornissen of medische aandoeningen worden uitgesloten of behandeld: coronaire insufficiëntie, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, hypopituitarisme en adrenocorticale insufficiëntie. Autonomie van de schildklier moet ook voorafgaand aan het starten van de behandeling met schildklierhormonen worden uitgesloten of behandeld.

Bij patiënten met coronaire insufficiëntie, hartfalen of tachyritmie is het essentieel om zelfs een relatief milde geneesmiddel-geïnduceerde hyperthyroïdie te voorkomen. In deze gevallen is het frequent monitoren van schildklierhormoonparameters noodzakelijk.

Bij secundaire hypothyroïdie moet de oorzaak worden vastgesteld voordat een vervangende therapie wordt gestart. Wanneer gecompenseerde adrenocorticale insufficiëntie wordt gediagnosticeerd, moet indien nodig een geschikte vervangende behandeling worden gestart.

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

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

Levothyroxine mag niet worden gegeven bij een hyperthyroïdale metabolische staat, behalve als ondersteunende therapie bij de thyrostatische behandeling van hyperthyroïdie.

Schildklierhormonen zijn niet geïndiceerd voor gewichtsverlies. Bij euthyroïde patiënten zijn doses binnen het bereik van de dagelijkse hormonale vereisten ineffectief voor gewichtsvermindering. Suprafysiologische doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen hebben (zie rubriek 4.9).

Wanneer een patiënt op een vastgestelde levothyroxine-therapie wordt overgeschakeld op een ander product, wordt aanbevolen de dosis aan te passen op geleide van het klinisch beeld 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 het begin van de schildklierhormoontherapie en moet de dosis anti-diabetica zo nodig worden aangepast.

Coumarinderivaten:

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.

Colestyramine, colestipol:

De inname van ionenuitwisselaars als colestyramine en colestipol remt de absorptie van levothyroxine. Derhalve moet levothyroxine 4 – 5 uur vóór het toedienen van dit type geneesmiddelen worden ingenomen.

Preparaten met aluminium of ijzer, calciumcarbonaat:

Van preparaten met aluminium (antacida, sucralfaat) wordt in de literatuur gemeld dat deze de werkzaamheid van levothyroxine kunnen verminderen. Levothyroxine moet daarom minimaal twee uur vóór inname van een preparaat met aluminium worden ingenomen. Hetzelfde geldt voor preparaten die ijzer en calciumcarbonaat bevatten.

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, hetgeen leidt tot een toename van de fT4-fractie.

Propylthiouracil, glucocorticoïden, bèta-sympatholytica, amiodaron en contraststoffen die jodium bevatten:

Deze stoffen remmen de perifere omzetting van T4 in T3.

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.

Sertraline, chloroquine/proguanil:

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

Geneesmiddelen met enzym-inducerend effect:

Geneesmiddelen die het leverenzymstelsel kunnen stimuleren, zoals barbituraten, zorgen mogelijk voor een verhoging van de hepatische klaring van levothyroxine.

Oestrogenen:

Bij vrouwen die anticonceptiemiddelen met oestrogeen gebruiken en bij postmenopauzale vrouwen die een hormoonvervangende therapie krijgen, kan een grotere behoefte aan levothyroxine bestaan.

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.

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.

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.

Sojaproducten:

Sojaproducten kunnen de absorptie in de darmen van Tirosint verminderen. In het bijzonder bij het begin van de behandeling of na een dieet met soja, is het mogelijk dat de dosis Tirosint moet worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgaande op ervaringen met mensen zijn er geen aanwijzingen voor misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit bij gebruik van levothyroxine binnen het aanbevolen dosisbereik gedurende de zwangerschap. De neonatale ontwikkeling is afhankelijk van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is nodig voor de ontwikkeling van de hersenen van het kind. Daarom moet in het bijzonder gedurende de zwangerschap een continue behandeling van schildklierhormonen worden gegeven. Tijdens de zwangerschap kan het nodig zijn de dosis te verhogen.

Borstvoeding:

Levothyroxine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentraties binnen het aanbevolen dosisbereik zijn niet zo hoog dat deze bij pasgeborenen hyperthyroïdie of TSH-suppressie veroorzaken. Levothyroxine kan tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

Gebruiken als ondersteunende behandeling met thyrostatica

Levothyroxine mag niet tegelijk met thyrostatica worden gegeven bij hyperthyroïdie gedurende de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Het gebruik van levothyroxine vereist een verhoging van de dosis van thyrostatica. Omdat thyrostatica de placenta eenvoudiger passeren dan levothyroxine, kan een combinatietherapie leiden tot hypothyroïdie bij de foetus. Derhalve mogen tijdens de zwangerschap uitsluitend thyrostatica worden gebruikt voor de behandeling van hyperthyroïdie.

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 /.../ enige invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

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 Tirosint. 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, wordt het type symptomen dat kan optreden ook waargenomen bij hyperthyroïdie: bijvoorbeeld tachycardie, hartkloppingen, hartaritmie, angina pectoris, hoofdpijn, spierzwakte en krampen, blozen, koorts, overgeven, menstruatiestoornissen, pseudotumor cerebri, tremor, rusteloosheid, slapeloosheid, hyperhidrose, gewichtsverlies en diarree.

In dergelijke gevallen moet de dagelijkse dosis worden verlaagd of de medicatie gedurende een aantal dagen onderbroken. Zodra het ongewenste effect weer verminderd is, kan de behandeling worden voortgezet met een voorzichtige dosering.

In gevallen van overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van Tirosint, kunnen allergische reacties van de huid of het ademhalingsstelsel optreden.

4.9 Overdosering

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 de zachte capsules en een controleonderzoek te laten ondergaan.

Symptomen kunnen zich manifesteren als opvallende bèta-adrenerge effecten, zoals tachycardie, angstige gevoelens, opwinding en hyperkinese. De symptomen kunnen worden verminderd met behulp van bètablokkers. Bij extreme doses kan plasmaferese nuttig zijn.

Na een overdosis bij mensen (met suïcidale intentie) werden doses van 10 mg levothyroxine zonder complicaties verdragen.

Er zijn een aantal meldingen van plotselinge hartdood geweest bij patiënten die gedurende vele jaren levothyroxine hebben misbruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: schildklierhormonen
ATC-code: H03A A01

De synthetische stof levothyroxine in Tirosint is qua werking identiek aan het natuurlijk voorkomende schildklierhormoon dat voornamelijk in de schildklier wordt gevormd. Het wordt in de perifere organen omgezet in T3 en het toont, net als het natuurlijke hormoon, zijn kenmerkende effecten op de T3-receptoren. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediend levothyroxine wordt vrijwel exclusief geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van de dunne darm. Afhankelijk van de aard van de farmaceutische formulering wordt maximaal 80% geabsorbeerd. T_{max} ligt tussen de 1 en 6 uur.

Na het beginnen met de orale therapie worden de effecten na 3 – 5 dagen waargenomen. Levothyroxine vertoont een extreem hoge plasmaproteïnebinding met 99,97%. Een non-covalente binding vindt plaats; daarom is er een continue en zeer snelle uitwisseling tussen plasmaproteïnegebonden hormoon en de vrije hormoonfractie.

Vanwege de hoge proteïnebinding kan levothyroxine noch door hemodialyse noch door hemoperfusie uit het lichaam worden verwijderd.

De eliminatiehalfwaardetijd van levothyroxine is gemiddeld ongeveer 7 dagen. Bij hyperthyroïdie is deze korter (3 – 4 dagen) en bij hypothyroïdie langer (ongeveer 9 – 10 dagen). Het verdelingsvolume ligt tussen de 10 en 12 liter. Een derde van het levothyroxine dat zich buiten de schildklier bevindt, wordt in de lever aangetroffen en kan snel worden uitgewisseld met serum-levothyroxine. Schildklierhormonen worden voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metaboliëten worden uitgescheiden via urine en feces. De metabole klaring is ongeveer 1,2 liter plasma per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

Reproductietoxiciteit:

Reproductietoxiciteitsstudies op dieren zijn niet uitgevoerd.

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.

Carcinogeniteit:

Chronische studies met levothyroxine op dieren hebben niet plaatsgevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine

Glycerol

Gedemineraliseerd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-polychlorotrifluoroethyleen (PCTFE)/aluminium doordrukverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 30, 50 en 100 zachte capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italië

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

Tirosint 13 microgram zachte capsules: RVG 106848
Tirosint 25 microgram zachte capsules: RVG 106850
Tirosint 50 microgram zachte capsules: RVG 106851
Tirosint 75 microgram zachte capsules: RVG 106852
Tirosint 88 microgram zachte capsules: RVG 106853
Tirosint 100 microgram zachte capsules: RVG 106854
Tirosint 112 microgram zachte capsules: RVG 106855
Tirosint 125 microgram zachte capsules: RVG 106856
Tirosint 137 microgram zachte capsules: RVG 106857
Tirosint 150 microgram zachte capsules: RVG 106858
Tirosint 175 microgram zachte capsules: RVG 106859
Tirosint 200 microgram zachte capsules: RVG 106860

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

7 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 21 mei 2013