

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levothyroxine Orion 25 mikrog tabletit
Levothyroxine Orion 50 mikrog tabletit
Levothyroxine Orion 75 mikrog tabletit
Levothyroxine Orion 100 mikrog tabletit
Levothyroxine Orion 125 mikrog tabletit
Levothyroxine Orion 150 mikrog tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Levothyroxine Orion 25 mikrog tabletti sisältää 25 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.
Yksi Levothyroxine Orion 50 mikrog tabletti sisältää 50 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.
Yksi Levothyroxine Orion 75 mikrog tabletti sisältää 75 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.
Yksi Levothyroxine Orion 100 mikrog tabletti sisältää 100 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.
Yksi Levothyroxine Orion 125 mikrog tabletti sisältää 125 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.
Yksi Levothyroxine Orion 150 mikrog tabletti sisältää 150 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Levothyroxine Orion 25 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”25” ja toisella puolella jakouurre.

Levothyroxine Orion 50 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”50” ja toisella puolella jakouurre.

Levothyroxine Orion 75 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”75” ja toisella puolella jakouurre.

Levothyroxine Orion 100 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”100” ja toisella puolella jakouurre.

Levothyroxine Orion 125 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”125” ja toisella puolella jakouurre.

Levothyroxine Orion 150 mikrog tabletit:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”150” ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levothyroxine Orion 25–150 mikrog:

- hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoito
- eutyreoottisen struuman uusiutumisen esto leikkaushoidon jälkeen leikkauksenjälkeisten hormonipitoisuuksien mukaisesti
- hypotyreoosin korvaushoito
- kilpirauhassyövän kasvaimen kasvun esto.

Levothyroxine Orion 25–100 mikrog:

- lisäälääkityksenä hypertyreoosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä.

Levothyroxine Orion 100/150 mikrog:

- diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiokokeessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaiden yksilölliset tarpeet täyttävän hoidon toteuttamista varten saatavana on tabletteja, jotka sisältävät levotyrokseeninatriumia 25–150 mikrogrammaa. Potilaat tarvitsevat siten yleensä vain yhden tabletin vuorokaudessa.

Seuraavat annostussuositukset ovat vain ohjeellisia.

Yksilöllinen vuorokausiannos määritetään laboratoriotulosten ja kliinisten tutkimusten perusteella. T4- ja T4-V-pitoisuudet suurenevat monilla potilailla, joten tyreotropiinin (TSH) peruspitoisuus seerumissa on luotettavampi perusta hoidon seurannalle. Kilpirauhashormonihoito on aloitettava pienellä annoksella, ja annosta suurennetaan vähitellen 2–4 viikon välein, kunnes täysi korvaushoitoannos saavutetaan.

Pediatriset potilaat

Synnyynnäistä hypotyreoosia sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä, joilla nopea korvaushoito on tärkeää, suositeltu aloitusannostus on 10–15 mikrogrammaa painokiloa kohti vuorokaudessa ensimmäisten 3 kuukauden ajan. Tämän jälkeen annos sovitaan yksilöllisesti kliinisten löydösten ja kilpirauhashormoni- ja TSH-arvojen perusteella.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa kilpirauhashormonilääkitystä iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on sepelvaltimotauti tai vaikea tai pitkäkestoinen hypotyreoosi. Aluksi annetaan pieni aloitusannos (esimerkiksi 12,5 mikrog/vrk), minkä jälkeen annosta suurennetaan hitaasti ja pitkin välein (esim. 12,5 mikrog/vrk kerrallaan kahden viikon välein) ja kilpirauhashormonipitoisuuksia seurataan tiheästi. Optimaalisen täyden korvaushoitoannostuksen sijasta on ehkä harkittava pienempää annostusta, jolloin TSH-pitoisuus ei korjaudu täydellisesti.

Kokemuksen mukaan pienipainoisille potilaille sekä potilaille, joilla on suurikokoinen kyhmystruuma, riittää pienempi annos.

Käyttöaihe	Suositteltu annos (levotyrokseeninatriumia mikrog/vrk)
Hyvänlaatuisen	75–200

eutyreoottisen struuman hoito					
Eutyreoottisen struuman uusiutumisen esto leikkaushoidon jälkeen	75–200				
Hypotyreoosin korvaushoito aikuisilla - aloitusannos - ylläpitoannos	25–50 100–200				
Hypotyreoosin korvaushoito lapsilla - aloitusannos - ylläpitoannos	12,5–50 100–150 mikrog/m ² (kehon pinta-ala)				
Lisälääkitys hypertyreoosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä	50–100				
Kilpirauhassyövän kasvaimen kasvun esto	150–300				
Diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiokokeessa		Viikko 4 ennen koetta	Viikko 3 ennen koetta	Viikko 2 ennen koetta	Viikko 1 ennen koetta
	Levothyroxine Orion 100 mikrog			2 tablettia/vrk	2 tablettia/vrk
	Levothyroxine Orion 150 mikrog	½ tabletti/vrk	½ tabletti/vrk	1 tabletti/vrk	1 tabletti/vrk

Antotapa

Vuorokausiannos voidaan ottaa yhdellä kertaa.

Otto: kerran vuorokaudessa aamuisin tyhjään mahaan, puoli tuntia ennen aamiaista, mieluiten pienen nestemäärän kanssa (esimerkiksi puoli lasia vettä).

Imeväisille koko annos annetaan kerralla viimeistään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruokailua.

Tabletit murskataan ja sekoitetaan veteen, ja näin muodostuva suspensio annetaan lisänesteen kera.

Suspensio on valmistettava tarpeen mukaan juuri ennen lääkkeen antoa.

Hoito kestää yleensä koko elämän, jos kyseessä on hypotyreoosin korvaushoito, korvaushoito struuman tai kilpirauhasen poiston jälkeen tai uusiutumisen esto eutyreoottisen struuman poiston jälkeen.

Hypertyreoosin hoidossa lääkitystä on eutyreoottisen tilan saavuttamisen jälkeen annettava samanaikaisesti tyreostaattien kanssa niin kauan kuin tyreostaattihoito jatkuu.

Hyvälaatuisen eutyreoottisen struuman hoitoa on jatkettava 6 kuukaudesta 2 vuoteen. Jos lääkehoito tänä aikana ei riitä, on harkittava struumaleikkausta tai radiojodihoitoa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hoitamaton lisämunuaisten vajaatoiminta, hoitamaton aivolisäkkeen vajaatoiminta ja hoitamaton tyreotoksiikki

- Levothyroxine Orion -hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on akuutti sydäninfarkti, akuutti myokardiitti tai akuutti pankardiitti
- hypertyreosin hoidossa levotyrokseenin ja tyreostaattien yhdistelmää ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat sairaudet on suljettava pois tai hoidettava ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista tai kilpirauhasen suppressiokoetta: sepelvaltimotauti, *angina pectoris*, arterioskleroosi, hypertensio, aivolisäkkeen vajaatoiminta, lisämunuaisen vajaatoiminta. Myös kilpirauhasen autonominen liikatoiminta on poissuljettava tai hoidettava ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista.

Kun levotyrokseenihoito aloitetaan potilaille, jotka kuuluvat psykoottisten häiriöiden riskiryhmään, on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä levotyrokseeniannoksella ja suurentaa annostusta vähitellen hoidon alkuvaiheessa. Potilaan tilanteen seuranta on suositeltavaa. Jos psykoottisten häiriöiden merkkejä ilmenee, on harkittava levotyrokseeniannoksen muuttamista.

Aloitettaessa levotyrokseenihoitoa ennenaikaisille vastasyntyneille, joiden syntymäpaino on hyvin pieni, hemodynaamisia parametrejä on tarkkailtava, sillä potilaalla voi esiintyä verenkiertokollapsi lisämunuaiskuoren toiminnan kehittymättömyydestä johtuen.

Vähäistäkin lääkityksen aiheuttamaa hypertyreosia on vältettävä potilailla, joilla on sepelvaltimoiden vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai takykardinen rytmihäiriö. Näiden potilaiden kilpirauhashormoniarvot on siis tarkistettava tihein välein.

Sekundaarisen hypotyreosin syy on selvitettävä ennen korvaushoitoa. Jos potilaalla on lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, se on hoidettava asianmukaisesti riittävällä korvaushoidolla ennen tyrokseenihoidon aloittamista akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan estämiseksi (ks. kohta 4.3).

Epäiltäessä kilpirauhasen autonomista liikatoimintaa on tyreoliberiinin (TRH) pitoisuus määritettävä tai tehtävä suppressiogammakuvaus ennen hoitoa.

Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on hypotyreosi ja suurentunut osteoporoosiriski, on vältettävä seerumin levotyrokseenipitoisuuden suurenemista suprafysiologiselle tasolle. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava tarkoin.

Jos potilaalla on hypertyreoottinen tila, levotyrokseenia saa antaa ainoastaan lisälääkityksenä hypertyreosin tyreostaattihoidon yhteydessä.

Kilpirauhashormoneja ei saa käyttää painon pudotukseen. Levotyrokseenihoito ei johda painon laskuun eutyreoottisilla potilailla. Suuret annokset voivat aiheuttaa vakavia, jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia etenkin yhdessä tiettyjen painon pudotukseen tarkoitettujen aineiden, erityisesti sympatomimeettisten amiinien, kanssa.

Subkliiniseen hypertyreosiin voi liittyä luukatoa. Osteoporoosiriskin minimoimiseksi levotyrokseeniannostus on titrattava pienimmälle tehokkaalle tasolle.

Jos annosta on muutettava normaalia levotyrokseeniannosta suuremmalle tasolle, on tarkistettava, onko potilaalla imeytymishäiriöitä aiheuttava tila, kuten keliakia tai tulehduksellinen suolistosairaus. Hypotyreosi itsessään sekä helikobakteeri-infektio, atrofinen gastritti ja laktoosi-intoleranssi voivat myös huonontaa levotyrokseenin imeytymistä.

Jos potilas siirtyy käyttämään toista levotyrokksiinia sisältävää valmistetta, on potilasta seurattava huolellisesti siirtymäkauden aikana, mukaan lukien kliininen ja biologinen seuranta, koska hoitotasapainon häiriintyminen on mahdollista. Joillakin potilailla annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Hypotyreoosia ja/tai hypotyreoosin hoitotasapainon huononemista voi esiintyä, jos orlistaattia ja levotyrokksiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Levotyrokksiinihoitoa saavia potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin ennen orlistaattihoidon aloittamista, lopettamista tai muuttamista, sillä orlistaatti ja levotyrokksiini on otettava eri aikaan ja levotyrokksiinin annosta on mahdollisesti muutettava. On myös suositeltavaa seurata potilaan seerumin hormonipitoisuuksia.

Diabetespotilaat ja antikoagulanttihoitoa saavat potilaat, ks. kohta 4.5.

Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt:

Biotiini voi vaikuttaa kilpirauhasen immunomäärityksiin, jotka perustuvat biotiinin/streptavidiinin yhteisvaikutukseen, mikä voi johtaa virheellisiin liian mataliin tai korkeisiin testiarvoihin. Interferenssin riski kasvaa, kun biotiinia on käytetty suurina annoksina.

Laboratoriokokeiden tuloksia tulkittaessa on otettava huomioon mahdollinen biotiinin aiheuttama interferenssi, erityisesti jos havaitaan epä johdonmukaisuutta kliinisen tilan kanssa.

Jos potilaat käyttävät biotiinia sisältäviä valmisteita, laboratorihenkilökunnalle on ilmoitettava tästä kilpirauhaskokeita tilattaessa. Jos saatavilla on vaihtoehtoisia testejä, jotka eivät ole alttiita biotiinin vaikutukselle, niitä on käytettävä (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diabeteslääkkeet

Levotyrokksiini voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutusta. Tästä syystä veren glukoosipitoisuus on tarkistettava tiheästi kilpirauhashormonihoidon alkuvaiheessa, ja diabeteslääkkeen annostusta on tarvittaessa muutettava.

Kumariinijohdannaiset

Antikoagulanttihoiton (kuten varfariinihoidon) vaikutus voi korostua, sillä levotyrokksiini syrjäyttää antikoagulantteja plasman proteiineista. Tämä voi suurentaa verenvuotoriskiä, esimerkiksi keskushermoston tai ruoansulatuskanavan verenvuotojen riskiä, etenkin iäkkäillä potilailla. Hyytymisarvoja (esim. INR-arvoa) on siis seurattava säännöllisesti samanaikaisen hoidon alkuvaiheessa ja sen aikana. Tarvittaessa antikoagulantin annostusta on muutettava.

Proteaasinestäjät

Proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, lopinaviiri) voivat vaikuttaa levotyrokksiinin tehoon. Kilpirauhashormoniarvoja on seurattava tarkoin. Levotyrokksiiniannosta on muutettava tarvittaessa.

Fenytoiini

Fenytoiini voi vaikuttaa levotyrokksiinin vaikutukseen syrjäyttämällä levotyrokksiinia plasman proteiineista, jolloin T4-V- ja T3-V-fraktiot suurenevät. Toisaalta fenytoiini tehostaa levotyrokksiinin metaboliaa maksassa. Kilpirauhashormoniarvoja on seurattava tarkoin.

Kolestyramiini, kolestipoli

Ioninvaihtajahartsien kuten kolestyramiinin ja kolestipolin otto suun kautta estää levotyrokssiininatriumin imeytymistä. Levotyrokssiininatrium on otettava 4–5 tuntia ennen näitä valmisteita.

Alumiinia sisältävät lääkkeet, rautaa sisältävät lääkkeet ja kalsiumkarbonaattisuolat

Kirjallisuudessa alumiinia sisältävien lääkkeiden (antasidit, sukralfaatti) on ilmoitettu mahdollisesti heikentävän levotyroksiinin vaikutusta. Levotyroksiinia sisältävät lääkkeet on siis otettava vähintään 2 tuntia ennen alumiinia sisältäviä lääkkeitä.

Sama koskee myös rautaa sisältäviä lääkkeitä ja kalsiumkarbonaattia. Sama koskee myös rauta- ja kalsiumsuoloja sisältäviä lääkevalmisteita.

Salisylaattit, dikumaroli, furosemidi, klofibraatti

Salisylaattit, dikumaroli, suuriannoksinen furosemidi (250 mg), klofibraatti ja muut aineet voivat syrjäyttää levotyroksiininatriumia plasman proteiineista, jolloin T4-V-fraktio suurenee.

Orlistaatti

Hypotyreoosia ja/tai hypotyreoosin hoitotasapainon huononemista voi esiintyä, jos orlistaattia ja levotyroksiinia otetaan samanaikaisesti. Tämä voi johtua levotyroksiinin imeytymisen vähenemisestä.

Sevelameeri

Sevelameeri voi heikentää levotyroksiinin imeytymistä. On siis suositeltavaa seurata potilaita kilpirauhastoiminnan muutosten varalta samanaikaisen hoidon alussa ja lopussa. Levotyroksiiniannosta on muutettava tarvittaessa.

Tyrosiinikinaasin estäjät

Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. imatinibi, sunitinibi) voivat heikentää levotyroksiinin tehoa. On siis suositeltavaa seurata potilaita kilpirauhastoiminnan muutosten varalta samanaikaisen hoidon alussa ja lopussa. Levotyroksiiniannosta on muutettava tarvittaessa.

Propyyliotiurasiili, glukokortikoidit, beetasalpaajat, amiodaroni ja jodia sisältävät varjoaineet

Nämä aineet estävät T4:n perifeeristä konversiota T3:ksi.

Amiodaroni voi suuren jodipitoisuutensa takia laukaista hypertyreoosin tai hypotyreoosin. Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on kyhmystruuma ja mahdollisesti aiemmin toteamaton autonominen liikatoiminta.

Sertraliini, klorokiini/proguaniili

Nämä aineet heikentävät levotyroksiinin tehoa ja suurentavat TSH:n pitoisuutta seerumissa.

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet, kuten barbituraatit, karbamatsepiini tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum L.*) sisältävät valmisteet, voivat lisätä levotyroksiinin maksapuhdistumaa.

Sen vuoksi kilpirauhashormonin korvaushoitoa saavien potilaiden kilpirauhashormoniannosta voi olla tarpeen suurentaa, jos näitä valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Estrogeenit

Estrogeenia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käyttö tai vaihdevuosi-ikä ylittäneiden naisten hormonikorvaushoito saattaa lisätä tyroksiinin tarvetta.

Soijaa sisältävät yhdisteet

Soijaa sisältävät valmisteet voivat vähentää levotyroksiinin imeytymistä suolistosta. Levothyroxine Orion -tablettien annostuksen säätäminen voi olla tarpeen etenkin kun soijalisän käyttö aloitetaan tai käytön lopettamisen jälkeen.

Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt

Biotiini voi vaikuttaa kilpirauhasen immunomäärityksiin, jotka perustuvat biotiinin/streptavidiniin yhteisvaikutukseen, mikä voi johtaa virheellisiin liian mataliin tai korkeisiin testiarvoihin (ks. kohta 4.4).

Protonipumpun estäjät (PPI)

PPI-valmisteiden samanaikainen käyttö voi heikentää kilpirauhashormonien imeytymistä, mikä johtuu PPI-lääkkeiden aiheuttamasta mahalaukun pH-arvon noususta.

Kilpirauhasen toiminnan säännöllinen seuranta ja kliininen seuranta ovat suositeltavia samanaikaisen hoidon aikana. Kilpirauhashormonien annostusta voi olla tarpeen suurentaa.

Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun PPI-hoito päättyy.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Levotyrokksiinihoitoa on annettava jatkuvasti etenkin raskauden ja imetyksen aikana. Annostusta voi jopa olla tarpeen suurentaa raskauden aikana. Seerumin TSH-pitoisuudet voivat suurentua jo raskausviikolla 4, joten levotyrokksiinihoitoa käyttävien, raskaana olevien naisten TSH-arvot on mitattava kunkin raskauskolmanneksen aikana sen varmistamiseksi, että äidin seerumin TSH-arvot ovat kyseisen raskauskolmanneksen viitealueella. Suurentunut seerumin TSH-pitoisuus on korjattava suurentamalla levotyrokksiiniannosta. Synnytyksen jälkeen TSH-arvot vastaavat raskautta edeltäviä arvoja, joten välittömästi synnytyksen jälkeen on siirryttävä jälleen käyttämään raskautta edeltänyttä levotyrokksiiniannosta. Seerumin TSH-pitoisuus on mitattava 6–8 viikon kuluttua synnytyksestä.

Raskaus

Kokemuksen mukaan lääkkeen ei ole todettu olevan teratogeeninen eikä sikiötoksinen ihmiselle, kun suositeltuja hoitoannoksia käytetään. Liian suurten levotyrokksiiniannosten käyttö raskausaikana voi vaikuttaa haitallisesti sikiökautiseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Hypertyreosin hoidossa levotyroksiinin ja tyreostaattien yhdistelmää ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Yhdistelmähoito edellyttäisi suurempia tyreostaattiannoksia, ja tyreostaattien tiedetään läpäisevän istukan ja aiheuttavan sikiölle hypertyreosia.

Diagnostisia kilpirauhastoiminnan suppressiokokeita ei pidä tehdä raskausaikana, sillä radioaktiivisten aineiden anto raskaana oleville naisille on vasta-aiheista.

Imetys

Levotyroksiini erittyy rintamaitoon imetyksen aikana, mutta suositeltujen hoitoannosten tuottamat pitoisuudet eivät aiheuta imeväiselle hypertyreosia eivätkä suppresso imeväisen TSH-eritystä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Koska levotyroksiini vastaa täysin elimistön omaa kilpirauhashormonia, Levothyroxine Orion -valmisteella ei oletettavasti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Jos levotyroksiinatriumin yksilöllinen sietoraja ylittyy tai tapahtuu yliannostus, voi ilmetä seuraavia hypertyreosin kaltaisia kliinisiä oireita etenkin, jos annosta suurennetaan liian nopeasti hoidon alussa: sydämen rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä ja lisälyönnit), takykardia, sydämentykytys, *angina pectoris* -tilat, päänsärky, lihasheikkous ja lihaskouristukset, punastuminen (ihon punoitus), kuume, oksentelu, kuukautishäiriöt, *pseudotumor cerebri*, vapina, levottomuus, unettomuus, hikoilu, painon lasku, ripuli, alopesia.

Tällöin vuorokausiannosta on pienennettävä tai lääkitys on tauotettava useiden päivien ajaksi. Hoito voidaan aloittaa varovasti uudelleen, kun haittavaikutukset ovat hävinneet.

Etenkin sydänpotilailla sydämeen kohdistuvat haitat (*angina pectoris*, rytmihäiriöt ja sydäninfarkti) voivat olla henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.4).

Pitkäkestoinen levotyroksiinihoito voi suurentaa osteopenian ja osteoporoosin riskiä (ks. kohta 4.4).

Jos potilas on yliherkkä jollekin Levothyroxine Orion -valmisteen aineelle, voi esiintyä allergisia reaktioita etenkin ihon ja hengitysteiden alueella. Angioedeemaa, ihottumaa ja urtikariaa on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

T3-pitoisuuden kohoaminen kertoo yliannostuksesta luotettavammin kuin suurentunut T4- tai T4-V-arvo. Yliannoksen jälkeen esiintyy aineenvaihdunnan äkillisestä kiihtymisestä johtuvia oireita (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tauottaa tablettihoito ja suorittaa kokeita yliannoksen suuruuden mukaiseen tapaan.

Voimakkaiden beetasymptomimeettisten vaikutusten kuten takykardian, ahdistuneisuuden, kiihtymyksen ja hyperkinesian oireita voidaan lievittää beetasalpaajilla. Plasmafereesista voi olla hyötyä, jos yliannostus on erittäin suuri.

Kouristuskohtauksille alttiilla potilailla on yksittäistapauksissa ilmoitettu kouristuskohtauksia, kun yksilöllinen sietoraja on ylittynyt.

Levotyroksiinin yliannos voi aiheuttaa hypertyreosin oireita ja voi johtaa akuuttiin psykoosiin etenkin potilailla, jotka kuuluvat psykoottisten häiriöiden riskiryhmään.

Useissa tapauksissa on ilmoitettu äkillisiä sydänkuolemia potilailla, joilla on ollut vuosikausia jatkunutta levotyroksiinin väärinkäyttöä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito, kilpirauhashormonit, ATC-koodi: H03AA01

Vaikutusmekanismi

Levothyroxine Orion -valmisteen sisältämällä synteettisellä levotyrokseenilla on täsmälleen samanlainen vaikutus kuin tärkeimmällä kilpirauhasen luontaisesti erittämällä hormonilla. Se muuntuu T3:ksi perifeerisissä elimissä ja vaikuttaa spesifisesti T3-reseptoreihin, kuten endogeeninen hormoni. Elimistö ei kykene erottamaan endogeenista ja eksogeenista levotyrokseina toisistaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu levotyrokseini imeytyy lähes täysin ohutsuolen yläosasta. Lääkemuodosta riippuen imeytymisprosentti on jopa 80 %. t_{max} on noin 5–6 tuntia.

Suun kautta otetun lääkkeen vaikutus alkaa 3–5 vuorokauden kuluttua. Levotyrokseini sitoutuu erittäin tehokkaasti (noin 99,97-prosenttisesti) spesifisiin kuljettajaproteiineihin. Tämä proteiini-hormonisidos ei ole kovalenttinen, joten vapaan ja sitoutuneen hormonin määrät plasmassa vaihtelevat jatkuvasti ja hyvin nopeasti.

Koska levotyrokseini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, se ei poistu hemodialyysissä eikä hemoperfuusiosta.

Levotyrokseenin puoliintumisaika on keskimäärin 7 vrk. Hypertyreoosissa se on tätä lyhyempi (3–4 vuorokautta) ja hypotyreoosissa tätä pidempi (noin 9–10 vuorokautta). Jakautumistilavuus on noin 10–12 l. Kilpirauhasen ulkopuolella noin 1/3 kaikesta levotyrokseiniinista sijaitsee maksassa, josta se pystyy vaihtumaan nopeasti seerumin levotyrokseenin kanssa. Kilpirauhashormonit metaboloituvat lähinnä maksassa, munuaisissa, aivoissa ja lihaksissa. Metaboliitit erittyvät virtsan ja ulosteeseen. Levotyrokseenin metabolinen kokonaispuhdistuma on noin 1,2 l/vrk.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Levotyrokseenin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä.

Pitkäaikaistoksisuus

Levotyrokseenin pitkäaikaistoksisuutta selvittäviä tutkimuksia on tehty eri eläinlajeilla (rotta, koira). Rotilla havaittiin hepatopatian merkkejä, spontaanin nefroosin ilmenemisen yleistymistä ja elinten painon muutoksia suurilla annoksilla käytettäessä.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

Mutageenisuus

Asiasta ei ole saatavana tietoja. Toistaiseksi ei ole saatu mitään viitteitä siitä, että kilpirauhashormonit muuttaisivat perimää tavalla, joka aiheuttaisi vahinkoa jälkeläisille.

Karsinogeenisuus

Levotyrokseina ei ole tutkittu pitkäkestoissa eläintutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hydratoitu kolloidinen piidioksidi (E551)

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainopakkaus. Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-korkki, vanua ja tiiviste. Pullossa on kuivausaineena piidioksidigeelipussi.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 20, 25, 30, 50, 60, 90 ja 100 tablettia

HDPE-purkki: 90 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mikrog: 36687
50 mikrog: 36688
75 mikrog: 36689
100 mikrog: 36690
125 mikrog: 36691
150 mikrog: 36692

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.4.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levothyroxine Orion 25 mikrogram tabletter
Levothyroxine Orion 50 mikrogram tabletter
Levothyroxine Orion 75 mikrogram tabletter
Levothyroxine Orion 100 mikrogram tabletter
Levothyroxine Orion 125 mikrogram tabletter
Levothyroxine Orion 150 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Levothyroxine Orion 25 mikrogram innehåller 25 mikrogram levotyroxinnatrium.
En tablett Levothyroxine Orion 50 mikrogram innehåller 50 mikrogram levotyroxinnatrium.
En tablett Levothyroxine Orion 75 mikrogram innehåller 75 mikrogram levotyroxinnatrium.
En tablett Levothyroxine Orion 100 mikrogram innehåller 100 mikrogram levotyroxinnatrium.
En tablett Levothyroxine Orion 125 mikrogram innehåller 125 mikrogram levotyroxinnatrium.
En tablett Levothyroxine Orion 150 mikrogram innehåller 150 mikrogram levotyroxinnatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Levothyroxine Orion 25 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '25' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Levothyroxine Orion 50 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '50' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Levothyroxine Orion 75 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '75' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Levothyroxine Orion 100 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '100' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Levothyroxine Orion 125 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '125' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Levothyroxine Orion 150 mikrogram tabletter:

Vita till benvita, runda tabletter, 7,5 mm i diameter, märkta med '150' på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levothyroxine Orion 25–150 mikrogram:

- behandling av godartad eutyreoid struma
- återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyreoid struma, beroende på hormonstatus efter operation
- substitutionsterapi vid hypotyreos
- suppressionsterapi vid tyreoidcancer.

Levothyroxine Orion 25–100 mikrogram:

- tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos.

Levothyroxine Orion 100/150 mikrogram:

- diagnostiskt bruk vid suppressionstest av sköldkörteln.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att göra det möjligt att behandla varje patient enligt hans eller hennes individuella behov finns tabletter tillgängliga innehållande mellan 25 till 150 mikrogram levotyroxinnatrium.

Patienten behöver därför vanligtvis bara ta en tablett dagligen.

Doseringsrekommendationerna är endast givna som vägledning.

Den individuella dagliga dosen ska bestämmas på basis av laboratorietester och kliniska undersökningar. Eftersom en del patienter har förhöjda halter av T4 och fT4 ger en basnivå i serum av tyroideastimulerande hormon en mer pålitlig grund för den efterföljande behandlingen.

Behandling med tyroideahormon bör inledas med en låg dos som sedan gradvis ökas varannan eller var fjärde vecka tills full ersättningsdos uppnåtts.

Pediatrik population

För nyfödda och spädbarn med medfödd hypotyreos, där snabb ersättning är viktig, är den rekommenderade initialdosen 10 till 15 mikrogram per kg kroppsvikt per dag de första 3 månaderna. Därefter bör dosen justeras individuellt baserat på de kliniska fynden, tyroideahormon och TSH-värden.

Hos äldre patienter, patienter med kranskärslsjukdom och patienter med svår eller långvarig hypotyreos krävs särskild försiktighet när behandling med tyroideahormon inleds. Detta sker genom att behandlingen inleds med en låg initialdos (t.ex 12,5 mikrogram dagligen) som sedan ökas långsamt med långa intervaller (t.ex en gradvis ökning med 12,5 mikrogram dagligen var fjortonde dag) under frekvent analys av tyroideahormonnivån. Det kan sålunda vara indicerat att ge en dos som ligger under den som är optimal för full substitutionsterapi och därför inte ger fullständig korrigerings av TSH-nivån.

Erfarenheten har visat att en lägre dos är tillräcklig för personer med en lägre kroppsvikt och för patienter med en stor nodös struma.

Indikation	Rekommenderad dos (mikrogram levotyroxinnatrium/dag)
Behandling av godartad	75–200

eutyreoid struma					
Återfallsprofylax efter kirurgisk behandling av eutyreoid struma	75–200				
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos vuxna					
- initialdos	25–50				
- underhållsdos	100–200				
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos barn					
- initialdos	12,5–50				
- underhållsdos	100–150 mikrogram/m ² kroppsytta				
Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos	50–100				
Suppressionsterapi vid tyreoidacancer	150–300				
Diagnostiskt bruk vid suppressionstest av sköldkörteln		Vecka 4 före test	Vecka 3 före test	Vecka 2 före test	Vecka 1 före test
	Levothyroxine Orion 100 mikrogram			2 tabl/dygn	2 tabl/dygn
	Levothyroxine Orion 150 mikrogram	½ tabl/dygn	½ tabl/dygn	1 tabl/dygn	1 tabl/dygn

Administreringssätt

Den dagliga dosen kan ges vid ett tillfälle.

Intages som en enkeldos på morgonen på fastande mage en halvtimme före frukost, helst med litet vätska (till exempel ett halvt glas vatten).

Spädbarn får hela dosen vid ett tillfälle, minst 30 minuter före dagens första mål. Tabletterna ska krossas i litet vatten och den bildade suspensionen ska tillföras omgående med ytterligare vätska.

Behandlingens längd är vanligtvis livslång vid substitutionsterapi vid hypotyreos och efter strumektomi eller tyreoidektomi och vid återfallsprofylax efter borttagning av eutyreoid struma. Tilläggsbehandling vid behandling av hypertyreos efter uppnådd eutyreoidism är indicerad under den period när tyreostatika ges.

För benign eutyreoid struma krävs en behandlingstid på 6 månader upp till högst 2 år. Om behandlingen med läkemedel inte varit tillräcklig inom den angivna tiden bör kirurgisk behandling av struma eller radiojodterapi övervägas.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- obehandlad nedsättning av binjurarnas funktion, obehandlad nedsättning av hypofysens funktion, obehandlad tyreotoxikos
- behandling med Levothyroxine Orion får inte inledas vid akut hjärtinfarkt, akut myokardit eller akut pankardit
- kombinationsbehandling med levotyroxin och tyreostatika vid hypertyreos är inte indicerat under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan tyreoidhormonterapi inleds eller ett suppressionstest av sköldkörteln utförs ska följande sjukdomar eller medicinska tillstånd uteslutas eller behandlas: kranskärlssjukdom, kärllkramp, åderförkalkning, hypertoni, hypofysinsufficiens, binjureinsufficiens. Autonom tyreoideafunktion ska också uteslutas eller behandlas innan inledning av tyreoideahormonbehandling.

Om behandling med levotyroxin påbörjas hos patienter med risk för psykotiska störningar, rekommenderas det att man börjar med en låg levotyroxindos och sedan långsamt ökar dosen i början av behandlingen. Övervakning av patienten rekommenderas. Om tecken på psykotisk störning uppstår bör justering av levotyroxindosen övervägas.

Hemodynamiska parametrar ska övervakas när behandling med levotyroxin initieras hos för tidigt födda barn med mycket låg födelsevikt eftersom cirkulatorisk kollaps kan uppkomma på grund av utvecklad binjurefunktion.

Även en lätt läkemedelsinducerad hypertyreos ska undvikas för patienter med kardiovaskulär sjukdom, hjärtinsufficiens eller takyarytmier. I dessa fall ska frekventa kontroller av tyreoideahormonnivåerna göras.

Vid sekundär hypotyreos ska orsaken fastställas innan ersättningsterapi ges. Vid adrenokortikal dysfunktion bör detta behandlas med adekvat ersättningsterapi innan behandlingen med levotyroxin inleds för att förebygga akut binjureinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Vid misstänkt autonom tyreoideafunktion bör ett TRH-test eller ett suppressionsscintogram utföras innan behandling påbörjas.

Hos postmenopausala kvinnor med hypotyreos och en ökad risk för osteoporos bör suprafysiologiska serumnivåer av levotyroxin undvikas. Därför bör sköldkörtelfunktionen kontrolleras noga.

Levotyroxin bör inte tillföras vid hypertyreoida tillstånd, utom som kompletterande behandling till tyreostatika vid hypertyreos.

Tyreoideahormoner ska inte ges för att åstadkomma viktninskning. Hos eutyreoida patienter orsakar behandling med levotyroxin inte viktninskning. Höga doser kan orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar, särskilt i kombination med vissa substanser för viktninskning, framför allt med sympatomimetiska aminer.

Subklinisk hypertyreos kan vara associerad med benförlust. För att minimera risken för osteoporos bör dosen av levotyroxin titreras till lägsta möjliga effektiva nivå.

Om dosjustering är högre än normal dos av levotyroxin, bör det kontrolleras om patienten har ett tillstånd som orsakar malabsorption, såsom celiaki eller inflammatorisk tarmsjukdom. Hypotyreos såväl som helicobacterinfektion, atrofisk gastrit eller laktosintolerans kan också försämra levotyroxins absorption.

Om byte behöver ske till ett annat läkemedel innehållande levotyroxin är noggrann övervakning nödvändig under övergångsperioden, inklusive klinisk undersökning och laborietester, på grund av en potentiell risk för obalans i sköldkörteln. Hos vissa patienter kan en dosjustering vara nödvändig.

Hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan uppstå om orlistat och levotyroxin ges samtidigt (se avsnitt 4.5). Patienter som tar levotyroxin bör uppmanas att rådgöra med läkare innan

behandling med orlistat påbörjas eller avslutas eftersom orlistat och levotyroxin kan behöva tas vid olika tidpunkter och dosen med levotyroxin kan behöva justeras.

Dessutom rekommenderas övervakning av patienten genom kontroller av hormonnivåerna i serum.

Beträffande patienter med diabetes och patienter som får antikoagulantia hänvisas till avsnitt 4.5.

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat. Risken för interferens ökar med högre doser biotin.

Vid tolkning av resultaten av laborietester måste möjlig biotininterferens beaktas, särskilt vid bristande överensstämmelse med den kliniska bilden.

När ett test av sköldkörtelfunktionen beställs för patienter som tar biotininnehållande produkter ska laborierpersonalen informeras. Om alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens finns ska sådana användas (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antidiabetika

Levotyroxin kan reducera effekten av antidiabetika. Av den anledningen ska blodglukosnivåerna kontrolleras frekvent när behandlingen med tyreoideahormon påbörjas och om nödvändigt ska dosen av antidiabetika justeras.

Kumarinderivat

Effekten av antikoagulantia (såsom warfarinbehandling) kan potentiellas eftersom levotyroxin tränger undan antikoagulerande läkemedel från plasmaproteinerna, vilket kan öka risken för blödning, t.ex. CNS eller gastrointestinal blödning, särskilt hos äldre patienter. Av den anledningen ska koagulationsparametrarna (till exempel INR-värde) kontrolleras frekvent i början av och under samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av antikoagulantia behöva justeras.

Proteashämmare

Proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påverka effekten av levotyroxin. Av den anledningen ska parametrarna för tyreoideahormon kontrolleras frekvent. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Fenytoin

Fenytoin kan påverka effekten av levotyroxin genom bortträngning av levotyroxin från plasmaproteinerna, vilket resulterar i en förhöjd fT4 och fT3-fraktion. Fenytoin ökar å andra sidan den hepatiska metabolismen av levotyroxin. Noggrann monitorering av sköldkörtelhormon parametrar rekommenderas.

Kolestyramin och kolestipol

Intagande av jonbytande resiner såsom kolestyramin och kolestipol hämmar absorptionen av levotyroxinnatrium. Levotyroxinnatrium ska därför tas 4–5 timmar före administrering av sådana läkemedel.

Aluminium, järn och kalciumsalter

Aluminiuminnehållande läkemedel (antacida och sukralfat) har i litteraturen uppgivits kunna minska effekten av levotyroxin. Läkemedel innehållande levotyroxin ska därför administreras minst 2 timmar före det aluminiuminnehållande läkemedlet. Motsvarande gäller för läkemedel som innehåller järn- eller kalciumkarbonat. Motsvarande gäller också för läkemedel som innehåller järn- och kalciumsalter.

Salicylater, dikumarol, furosemid, klofibrat

Salicylater, dikumarol, furosemid i höga doser (250 mg), klofibrat och andra substanser kan konkurrera ut levotyroxinnatrium från plasmaproteinerna, vilket resulterar i en förhöjd fT4-fraktion.

Orlistat

Hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan uppstå om orlistat och levotyroxin ges vid samma tidpunkt. Detta kan bero på en minskad absorption av levotyroxin.

Sevelamer

Sevelamer kan minska absorptionen av levotyroxin. Det rekommenderas därför att patienterna monitoreras avseende förändringar i sköldkörtelfunktionen i början av eller i slutet av samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Tyrosinkinashämmare

Tyrosinkinasi-inhibitorer (t.ex. imatinib, sunitinib) kan minska effekten av levotyroxin. Det rekommenderas därför att patienterna monitoreras avseende förändringar i sköldkörtelfunktionen i början av eller i slutet av samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Propyltiouracil, glukokortikoider, betablockerare, amiodaron och kontrastmedel som innehåller jod

Dessa substanser hämmar den perifera omvandlingen av T4 till T3. P.g.a. sitt höga jodinhåll kan amiodaron utlösa hypertyreos så väl som hypotyreos. Särskild försiktighet är tillrådlig vid fall av nodös struma med möjlig oupptäckt autonomi.

Sertralin, klorokin/proguanil

Dessa substanser minskar effekten av levotyroxin och ökar TSH-nivån i serum.

Enzyminducerande läkemedel

Enzyminducerande läkemedel såsom barbiturater, karbamazepin eller produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum L.*) kan öka leverclearance för levotyroxin.

Patienter som står på substitutionsbehandling med sköldkörtelhormoner kan därför behöva öka sköldkörtelhormondosen om dessa läkemedel ges samtidigt.

Östrogen

Kvinnor som använder preventivmedel som innehåller östrogen eller postmenopausala kvinnor som får hormonsubstitutionsbehandling (HRT) kan ha ökat behov för levotyroxin.

Soja

Produkter som innehåller soja kan minska absorptionen av levotyroxin från tarmen. Dosjustering av Levothyroxine Orion kan därför vara nödvändig, särskilt i början eller efter avslutat intag av sojatilskott.

Interferens med laborietester

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat (se avsnitt 4.4).

Protonpumpshämmare (PPI)

Samtidig administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan leda till minskad absorption av sköldkörtelhormoner på grund av högre gastriskt pH orsakat av PPI.

Regelbundna kontroller av sköldkörtelfunktionen och klinisk övervakning rekommenderas under samtidig behandling. Det kan bli nödvändigt att öka dosen av sköldkörtelhormoner.

Försiktighet ska också iakttas när PPI-behandlingen avslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Behandling med levotyroxin ska ges kontinuerligt särskilt under graviditet och under amning. Doseringsbehovet kan även öka under graviditeten. Eftersom förhöjningar av TSH i serum kan inträffa så tidigt som efter 4 veckors graviditet bör TSH-nivåerna hos gravida kvinnor som tar levotyroxin mätas under varje trimester för att säkerställa att moderns TSH-värden i serum ligger inom den specifika trimesterns referensintervall. En förhöjd TSH-nivå i serum bör korrigeras genom en ökning av dosen levotyroxin. Eftersom TSH-nivåerna postpartum liknar nivåerna före graviditeten bör doseringen med levotyroxin återgå till samma dos som före graviditeten direkt efter förlossningen. TSH-nivån i serum bör mätas 6–8 veckor efter förlossningen.

Graviditet

Erfarenhet har visat att det inte finns läkemedelsinducerad teratogenicitet och/eller fetotoxicitet hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Alltför höga doser av levotyroxin, under graviditeten, kan ha en negativ effekt på fetal och postnatal utveckling.

Kombinationsbehandling med levotyroxin och tyreostatika vid hypertyreos är inte indicerat under graviditet. Sådan kombination kräver högre doser av tyreostatika som man vet passerar placenta och framkallar hypotyreos hos fostret.

Ett hämningstest av tyreoidfunktionen ska inte utföras under graviditeten eftersom applicering av radioaktiv substans hos gravida kvinnor är kontraindicerad.

Amning

Levotyroxin passerar över i modersmjölken under amningen. Koncentrationerna som erhålles i rekommenderad terapeutisk dos är dock inte tillräckligt höga för att orsaka utveckling av hypertyreos eller minskning av TSH-utsöndring hos barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom levotyroxin är identiskt med det naturligt förekommande tyreoidhormonet förväntas emellertid inte Levothyroxine Orion ha någon påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Om den individuella toleransgränsen för levotyroxinnatrium överskrids eller vid överdos kan följande kliniska symtom, som är typiska för hypertyreos uppstå, särskilt om dosen ökas för snabbt vid behandlingsstarten: hjärtarytmier (t.ex. förmaksflimmer och extrasystole), takykardi, hjärtklappningar, anginatillstånd, huvudvärk, muskelsvaghet och kramper, rodnad, feber, kräkningar, menstruationsstörningar, *pseudotumor cerebri*, tremor, rastlöshet, sömnlöshet, svettningar, viktminskning, diarré, alopeci.

Vid dessa tillstånd ska den dagliga dosen minskas eller sättas ut flera dagar. Behandlingen bör återupptas försiktigt så snart som biverkningarna har försvunnit.

Speciellt hos patienter med hjärtsjukdomar kan hjärtbiverkningar (*angina pectoris*, arytmier och myokardinfarkt) vara livshotande (se avsnitt 4.4).

Långvarig levotyroxinbehandling kan öka risken för osteopeni och osteoporos (se avsnitt 4.4).

Vid överkänslighet för något av innehållsämnen i Levothyroxine Orion kan allergiska reaktioner särskilt på huden och i luftvägarna förekomma. Fall av angioödem, utslag och urtikaria har rapporterats med okänd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En förhöjd T3-nivå är en säker indikation på överdosering, mer än förhöjda T4- eller fT4- nivåer.

En överdosering ger symtom på en kraftig ökning av metabolismhastigheten (se avsnitt 4.8). Beroende av överdoseringens grad rekommenderas att behandlingen med tabletter avbryts och test genomförs.

Symtom som indikerar en ökad beta-sympatomimetisk effekt som takykardi, ångest, agitation och hyperkinesi kan lindras av betablockerare. Efter extrema doser kan plasmaferes vara till hjälp.

Ett fåtal fall av konvulsioner har rapporterats hos predisponerade patienter när den individuellt maximalt tolererade dosen överskridits.

Överdosis av levotyroxin kan ge symtom på hypertyreos och kan leda till akut psykos, speciellt hos patienter som löper risk för psykotiska störningar.

Flera fall av plötsligt hjärtstillestånd har rapporterats hos patienter med en lång tids missbruk av levotyroxin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: tyroideabehandling, tyreoideahormoner, ATC-kod: H03AA01

Verkningsmekanism

Det syntetiska levotyroxinet i Levothyroxine Orion är identiskt i effekt med det dominerande naturligt förekommande hormonet som utsöndras av sköldkörteln. Hormonet konverteras till T3 i perifera organ och liksom det endogena hormonet utövar det en specifik effekt på T3- receptorerna. Kroppen kan inte göra åtskillnad på endogent och exogent levotyroxin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levotyroxin som ges oralt absorberas nästan uteslutande i den övre tunntarmen. Beroende på den galeniska formuleringen kan absorptionsnivån nå upp till 80 %. T_{\max} är ca 5–6 timmar.

Efter oral administrering ses effekt efter 3–5 dagar. Levotyroxin uppvisar en extremt hög bindning till specifika transportproteiner, ca 99,97 %. Bindningen mellan hormon och plasmaprotein är inte kovalent utan i plasma sker hela tiden ett snabbt utbyte mellan hormon bundet i plasma och fritt hormon.

På grund av sin höga proteinbindning genomgår levotyroxin varken hemodialys eller hemoperfusion.

Halveringstiden för levotyroxin är i medeltal 7 dagar. Vid hypertyreos är den tiden kortare (3–4 dagar) och vid hypotyreos längre (ca 9–10 dagar). Distributionsvolymen är ca 10–12 liter.

Levern innehåller 1/3 av hela den extratyreoidala mängden levotyroxin, vilket snabbt växlas med levotyroxinet i serum. Tyreoideahormoner metaboliseras huvudsakligen via levern, njurarna, hjärnan och musklerna. Metaboliterna utsöndras via urin och faeces. Levotyroxin har ett metabolt clearance på ca 1,2 liter plasma/dag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Levotyroxin har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet

Den kroniska toxiciteten av levotyroxin har studerats i ett flertal djurslag (råtta, hund). Vid höga doser har tecken på hepatopati, ökad förekomst av spontana nefrosor och förändringar i organvikt observerats hos råttor.

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte utförts.

Mutagenicitet

Det finns ingen information tillgänglig om detta. Hittills finns inga indikationer på att avkomman skadats av förändringar i genomet orsakat av tyreoideahormoner.

Karcinogenicitet

Inga långtidsstudier på djur har utförts med levotyroxin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kolloidal kiseldioxid (E551)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av aluminium. Vit, rund HDPE-burk med barnsäkert PP lock med inlägg av vaddering och tätning. Burken innehåller en torkmedelspåse innehållandes silikagel.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 20, 25, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter

HDPE-burk: 90 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mikrogram: 36687

50 mikrogram: 36688

75 mikrogram: 36689

100 mikrogram: 36690

125 mikrogram: 36691

150 mikrogram: 36692

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.4.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.4.2023