

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Medithyrox 13 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 25 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 50 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 62 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 75 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 88 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 100 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 112 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 125 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 137 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 150 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 175 mikrogrammaa tabletit
Medithyrox 200 mikrogrammaa tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 Medithyrox 13 mikrogrammaa tabletti sisältää 13 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 25 mikrogrammaa tabletti sisältää 25 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 50 mikrogrammaa tabletti sisältää 50 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 62 mikrogrammaa tabletti sisältää 62 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 75 mikrogrammaa tabletti sisältää 75 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 88 mikrogrammaa tabletti sisältää 88 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 100 mikrogrammaa tabletti sisältää 100 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 112 mikrogrammaa tabletti sisältää 112 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 125 mikrogrammaa tabletti sisältää 125 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 137 mikrogrammaa tabletti sisältää 137 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 150 mikrogrammaa tabletti sisältää 150 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 175 mikrogrammaa tabletti sisältää 175 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.
1 Medithyrox 200 mikrogrammaa tabletti sisältää 200 mikrogrammaa levotyroksiinatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Medithyrox 13 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”13”.

Medithyrox 25 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”25”.

Medithyrox 50 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”50”.

Medithyrox 62 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”62”.

Medithyrox 75 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”75”.

Medithyrox 88 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”88”.

Medithyrox 100 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”100”.

Medithyrox 112 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”112”.

Medithyrox 125 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”125”.

Medithyrox 137 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”137”.

Medithyrox 150 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”150”.

Medithyrox 175 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”175”.

Medithyrox 200 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia pyöreitä kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm ja paksuus keskimäärin 3,5 mm ja joiden toisella puolen on merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Medithyrox 13–200 mikrogrammaa:

- Hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoito
- Eutyreoottisen struuman uusiutumisen esto struumanpoiston jälkeen leikkauksenjälkeisten hormonipitoisuuksien mukaisesti
- Hypotyreoosin korvaushoito
- Kilpirauhassyövän kasvaimen kasvun esto.

Medithyrox 13–100 mikrogrammaa:

- Lisälääkityksenä hypertyreoosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä.

Medithyrox 75/100/150/200 mikrogrammaa:

- Diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiotestissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaiden yksilölliset tarpeet täyttävän hoidon toteuttamista varten saatavana on tabletteja, jotka sisältävät levotyroksiinatriumia 13–200 mikrogrammaa. Siksi potilaat tarvitsevat tavallisesti vain yhden tabletin vuorokaudessa.

Annossuosituksset ovat vain ohjeellisia.

Yksilöllinen vuorokausiannos määritetään laboratoriotulosten ja kliinisten tutkimusten perusteella.

T₄- ja fT₄-pitoisuudet suurenevat monilla potilailla, joten kilpirauhasta stimuloivan hormonin peruspitoisuus seerumissa on luotettavampi perusta hoidon seurannalle.

Kilpirauhashormonihoito aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan asteittain 2–4 viikon välein, kunnes täysi korvausannos saavutetaan.

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneet ja imeväisikäiset, joilla on synnynnäinen hypotyreoosi, jossa nopea korvaushoito on tärkeää: suositeltu aloitusannos on 10–15 mikrogrammaa painokiloa ja vuorokautta kohti kolmen ensimmäisen kuukauden ajan. Tämän jälkeen annos sovitaan yksilöllisesti kliinisten löydösten ja kilpirauhashormoni- ja TSH-arvojen perusteella.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa kilpirauhashormonilääkitystä iäkkäimmille potilaille tai potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai vaikea tai pitkäkestoinen hypotyreoosi. Aluksi annetaan pieni annos (esimerkiksi 13 mikrog/vrk), minkä jälkeen annosta suurennetaan hitaasti ja kohtalaisen pitkin välein (esim. 13 mikrog/vrk kahden viikon välein) ja kilpirauhashormonipitoisuuksia seurataan tihein väliajoin. Optimaalisen täyden korvausannoksen sijasta on ehkä harkittava pienempää annosta, jolloin TSH-pitoisuus ei korjaudu täydellisesti.

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

Käyttöaihe	Suosittelu annos (levotyroksiininatriumia mikrog/vrk)
Hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoito	75–200
Eutyreoottisen struuman uusiutumisen esto leikkauksen jälkeen	75–200
Hypotyreoosin korvaushoito aikuisille	
- aloitusannos	25–50
- ylläpitoannos	100–200
Hypotyreoosin korvaushoito lapsille	
- aloitusannos	13–50
- ylläpitoannos	100–150 mikrog/m ² (kehon pinta-ala)
Lisälääkitys hypertyreoosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä	50–100
Kasvaimen kasvun esto kilpirauhasen syövässä	150–300

Diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiotestissä		4 viikko a ennen testiä	3 viikko a ennen testiä	2 viikkoa ennen testiä	1 viikko ennen testiä
	Medithyrox 200 mikrogrammaa	-----	-----	1 tabletti/ vrk	1 tabletti/ vrk
	Medithyrox 100 mikrogrammaa	-----	-----	2 tabletti a/vrk	2 tabletti a/vrk
	Medithyrox 150 mikrogrammaa	-----	-----	1 tabletti/ vrk	1 tabletti/ vrk
	Medithyrox 75 mikro- grammaa	1 tabletti /vrk	1 tabletti /vrk	2 tabletti a/vrk	2 tabletti a/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).

Imeväisikäiset saavat koko annoksen kerralla vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Tabletit luotetaan pieneen vesimäärään vasta juuri ennen lääkkeen antoa. Näin saatava suspensio annetaan pienen lisänestemäärän kera.

Hoito kestää yleensä koko elämän, jos kyseessä on hypotyreoosin korvaushoito, korvaushoito struuman tai kilpirauhasen poiston jälkeen tai uusiutumisen esto eutyreoottisen struuman poiston jälkeen. Eutyreoottisen tilan saavuttamisen jälkeen tätä valmistetta on annettava hypertyreoosin hoidossa lisälääkityksenä niin kauan kuin tyreostaattihoito jatkuu.

Hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoitoa on jatkettava 6 kuukaudesta 2 vuoteen saakka. 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 lisämunaisten vajaatoiminta, hoitamaton aivolisäkkeen vajaatoiminta ja hoitamaton tyreotoksikoosi.
- Medithyrox-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on akuutti sydäninfarkti, akuutti myokardiitti tai akuutti pankardiitti.
- Levotyroksiinia ei saa antaa samanaikaisesti hypertyreoosin hoitoon käytettävien tyreostaattien kanssa raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat sairaudet tai lääketieteelliset tilat on poissuljettava tai hoidettava ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista tai kilpirauhasen suppressiotestiä: sepelvaltimoiden vajaatoiminta, angina pectoris, valtimonkovettumistauti, verenpainetauti, aivolisäkkeen vajaatoiminta. Myös kilpirauhasen autonominen liikatoiminta on aina poissuljettava tai hoidettava ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista. Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan tapauksessa se on hoidettava ennen levotyrokseenihoidon aloittamista riittävällä korvaushoidolla akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan estämiseksi (ks. kohta 4.3).

Aloitettaessa levotyrokseenihoitoa potilaille, joilla on psykoottisten häiriöiden riski, on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä levotyrokseeniannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti hoidon alussa. Potilaan tilaa neuvotaan seuraamaan. Jos psykoottisten häiriöiden merkkejä ilmaantuu, on harkittava levotyrokseeniannoksen sovittamista.

Vähäistäkin lääkityksen aiheuttaman hypertyreosia on vältettävä potilailla, joilla on sepelvaltimoiden vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai takykardinen rytmihäiriö. Näiden potilaiden kilpirauhasarvot on tarkistettava säännöllisesti.

Sekundaarisen hypotyreosin syy on selvitettävä ennen korvaushoitoa, ja kompensoituneen lisämunuaisen vajaatoiminnan korvaushoito on aloitettava tarvittaessa.

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

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

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

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

Kilpirauhashormonia ei pidä käyttää painonpudotukseen. Levotyrokseenihoito ei johda painonlaskuun eutyreootisilla potilailla. Huomattavat annokset voivat aiheuttaa vakavia, jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Suuria levotyrokseeniannoksia ei saa yhdistää tiettyihin laihdutusvalmisteisiin eli sympatomimeetteihin (ks. kohta 4.9).

Jos on tarpeen vaihtaa toiseen levotyrokseenia sisältävään valmisteeseen, tällöin kilpirauhastoiminnan epätasapainon riskistä johtuen siirtymäjakson aikana on toteutettava huolellinen seuranta, joka sisältää kliinisen ja biologisen seurannan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen joillekin potilaille.

Hypotyreosia ja/tai hypotyreosin hoitotasapainon heikkenemistä voi ilmetä orlistaatin ja levotyrokseenin yhteisannossa (ks. kohta 4.5). Levotyrokseenia ottavia potilaita on kehoitettava keskustelemaan lääkärin kanssa ennen orlistaattihoidon aloittamista, lopettamista tai muuttamista, koska orlistaatti ja levotyrokseeni on ehkä otettava eri aikoihin ja levotyrokseeniannosta on ehkä sovitettava. Lisäksi suositellaan seuraamaan potilaan tilaa määrittämällä hormonipitoisuudet seerumissa.

Diabetesta sairastavat 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 epäjohdonmukaisuutta kliinisen tilan kanssa. Jos potilaat käyttävät biotiinia sisältäviä valmisteita, laboratoriohenkilökunnalle on ilmoitettava tästä kilpirauhaskokeita tilattaessa. Jos saatavilla on vaihtoehtoisia testejä, jotka eivät ole alttiita biotiinin vaikutukselle, niitä on käytettävä. (ks. kohta 4.5).

Medithyrox sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diabeteslääkkeet:

Levotyrokksiini voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutusta. Siksi verensokeripitoisuus on tarkistettava tihein väliajoin kilpirauhashormonihoitoon alkuvaiheessa, ja diabeteslääkkeen annostusta on tarvittaessa muutettava.

Kumariinijohdannaiset:

Antikoagulanttihoitoon vaikutus voi voimistua. Levotyrokksiini syrjäyttää verenhiutelmien estävät lääkeaineet plasman proteiineista, mikä voi suurentaa verenvuodon (esimerkiksi keskushermoston tai maha-suolikanavan verenvuodon) riskiä, etenkin iäkkäillä potilailla. Siksi hyytymisarvoja on seurattava säännöllisesti samanaikaisen hoidon alkuvaiheessa ja sen aikana. Tarvittaessa antikoagulantin annostusta on muutettava.

Proteaasinestäjät:

Proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, lopinaviiri) voivat vaikuttaa levotyrokksiinin tehoon. Kilpirauhashormoniarvojen tiivistä seuranta suositellaan. Levotyrokksiinin annostusta on tarvittaessa muutettava.

Fenytoiini:

Fenytoiini voi vaikuttaa levotyrokksiinin tehoon syrjäyttämällä levotyrokksiini plasman proteiineista, mikä suurentaa fT₄- ja fT₃-fraktioiden pitoisuuksia. Toisaalta fenytoiini lisää levotyrokksiinin metaboloitumista maksassa. Kilpirauhashormoniarvojen tiivistä seuranta suositellaan.

Kolestyramiini, kolestipoli:

Ioninvaihtohartsin, kuten kolestyramiinin ja kolestipolin, ottaminen suun kautta estää levotyrokssiininatriumin imeytymisen. Siksi levotyrokssiininatrium on otettava 4–5 tuntia ennen tällaisten valmisteiden antoa.

Alumiini, rauta ja kalsiumsuolat:

Alumiinia sisältävien lääkkeiden (antasidit, sukralfaatti) on aiheeseen liittyvässä kirjallisuudessa ilmoitettu mahdollisesti heikentävän levotyrokssiinin vaikutusta. Siksi levotyrokssiinia sisältävät lääkkeet on otettava vähintään 2 tuntia ennen alumiinia sisältäviä lääkkeitä.

Sama koskee myös rautaa ja kalsiumsuoloja sisältäviä lääkevalmisteita.

Salisylaattit, dikumaroli, furosemiidi, klofibraatti

Salisylaattit, dikumaroli, suuret furosemiidiannokset (250 mg) sekä klofibraatti ja muut aineet voivat syrjäyttää levotyrokssiininatriumin plasman proteiineista, mikä suurentaa fT₄-fraktiota.

Orlistaatti:

Hypotyreoosia ja/tai hypotyreoosin hoitotasapainon heikkenemistä voi ilmetä silloin, kun orlistaatti ja levotyrokksiini otetaan samaan aikaan. Tämä voi johtua jodisuolojen ja/tai levotyrokssiinin imeytymisen vähentymisestä.

Sevelameeri:

Sevelameeri voi vähentää levotyroksiinin imeytymistä. Siksi potilaita on suositeltavaa seurata kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta samanaikaisen lääkityksen aloitus- ja lopetusvaiheessa. Levotyroksiinin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Tyrosiinikinaasin estäjät:

Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. imatinibi, sunitinibi) voivat heikentää levotyroksiinin tehoa. Potilaita onkin suositeltavaa seurata kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta samanaikaisen lääkityksen aloitus- ja lopetusvaiheessa. Levotyroksiinin annosta on muutettava tarvittaessa.

Propyyliotiourasiili, glukokortikoidit, beetasalpaajat, amiodaroni ja jodia sisältävät varjoaineet:
Nämä aineet estävät T₄:n perifeeristä konversiota T₃:ksi.

Hypotyreoosin lisäksi amiodaroni voi suuren jodipitoisuutensa takia laukaista myös hypertyreoosin. Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on kyhmystruuma ja mahdollisesti aiemmin toteamaton autonominen liikatoiminta.

Sertraliini, klorokiini/proguaniili:

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

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet:

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet, kuten barbituraatit, karbamatsepiini, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum L.*) sisältävät valmisteet voivat lisätä levotyroksiinin maksapuhdistumaa, mikä pienentää kilpirauhashormonin pitoisuutta seerumissa.

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

Estrogeenit:

Estrogeenia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käyttö tai vaihdevuosi-ikä ylittäneillä naisilla hormonikorvaushoito saattaa lisätä levotyroksiinin tarvetta.

Soijaa sisältävät yhdisteet:

Soijaa sisältävät valmisteet voivat vähentää levotyroksiinin imeytymistä suolistosta. Siksi Medithyrox-valmisteen annostuksen säätäminen voi olla tarpeen etenkin soijalisän sisältävää ravitsemusta aloitettaessa tai tällaisen ravitsemuksen lopettamisen jälkeen.

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.

Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt:

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Levotyroksiinihoitoa on annettava jatkuvasti raskauden ja etenkin rintaruokinnan aikana. Annostusta voi jopa olla tarpeen suurentaa raskauden aikana. Seerumin TSH-pitoisuus saattaa suurentua jo 4. raskausviikolla. Siksi levotyroksiinihoitoa saavan raskaana olevan naisen on käytävä TSH-määrityksessä jokaisen raskauskolmanneksen aikana, jotta voidaan varmistaa, että hänen seerumin TSH-arvonsa ovat raskauskolmannesta vastaavalla viiteväliillä. Koholla olevat TSH-arvot on korjattava suurentamalla levotyroksiinin annosta. Koska synnytyksen jälkeiset seerumin TSH-arvot ovat samaa luokkaa kuin ennen hedelmöitymistä, levotyroksiiniannostus on palautettava raskautta edeltävään

annokseen heti synnytyksen jälkeen. Seerumin TSH-pitoisuus on määritettävä 6–8 viikon kuluttua synnytyksestä.

Raskaus

Kokemuksen mukaan ei ole mitään näyttöä lääkkeen aiheuttamasta teratogeenisuudesta ja/tai sikiötoksisuudesta ihmiselle käytettäessä suositeltua hoitoannostaso. Liian suuret levotyroksiiniannokset raskauden aikana voivat vaikuttaa kielteisesti sikiöaikaiseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen.

Hypertyreosin hoidossa levotyroksiinin ja tyreostaattien yhdistelmää ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Yhdistelmähoito edellyttäisi suuria tyreostaattiannoksia, ja tyreostaattien tiedetään läpäisevän istukan ja aiheuttavan lapselle hypotyreosia.

Raskauden aikana ei saa tehdä kilpirauhastoimintaa vaimentavia diagnostisia testejä, koska raskaana oleville naisille ei saa antaa radioaktiivisia aineita.

Imetys

Levotyroksiini erittyy laktaation aikana rintamaitoon. Suositellulla hoitoannoksella saavutettavat pitoisuudet eivät kuitenkaan riitä aiheuttamaan imeväiselle hypertyreosin kehittymistä tai TSH:n erityksen vaimentumista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Koska levotyroksiini vastaa kuitenkin täysin elimistön omaa kilpirauhashormonia, Medithyrox-valmisteella ei oletettavasti ole vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Silloin kun levotyroksiininatriumin yksilöllinen toleranssiraja ylittyy tai tapahtuu yliannostus, voi ilmetä seuraavia tyypillisiä kliinisiä hypertyreosin oireita, etenkin jos annosta suurennetaan liian nopeasti hoidon alussa: rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä ja lisälyönnit), takykardia, sydämentykytys, rasitusrintakiputilat, pääkipu, lihasheikkous ja -kouristukset, punastuminen, kuume, oksentelu, kuukautiskierron häiriöt, aivojen valekasvain, vapina, levottomuus, unettomuus, liikalihavuus, painonlasku, ripuli.

Näissä tapauksissa vuorokausiannosta on pienennettävä tai lääkitys on lopetettava useiden päivien ajaksi. Haittavaikutusten hävittyä hoito voidaan aloittaa uudelleen varoen.

Yliherkkyys Medithyrox-valmisteen jollekin aineelle voi ilmetä allergisina reaktioina etenkin ihossa (ihottuma, nokkosihottuma) ja hengitysteissä. Angioedeematapauksia on ilmoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 luotettavasti, luotettavammin kuin suurentunut T₄- tai fT₄-arvo. Yliannostuksen jälkeen ilmenee aineenvaihdunnanopeuden jyrkän kasvun oireita (ks. kohta 4.8). Yliannoksen vaikeusasteen mukaan suositellaan tablettihoidon keskeyttämistä ja tutkimusten tekemistä.

Oireet ovat voimakkaita beetasympatomimeettisiä vaikutuksia, kuten takykardia, ahdistuneisuus, agitaatio ja hyperkinesia, ja niitä voidaan lievittää beetasalpaajilla. Jos yliannostus on erittäin suuri, plasmafereesistä voi olla apua.

Alttiilla potilailla on ilmennyt yksittäistapauksissa kouristuskohtauksia, kun yksilöllinen annostoleranssiraja on ylittynyt.

Levotyrokseenin yliannostus voi aiheuttaa hypertyreosin oireita ja voi johtaa akuuttiin psykoosiin, etenkin potilailla, joilla on psykoottisten häiriöiden riski.

Useita äkillisiä sydänkuolemia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat väärinkäyttäneet levotyrokseenia vuosikausia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kilpirauhashormonit, ATC-koodi: H03AA01

Medithyrox-tablettien sisältämällä synteettisellä levotyrokseenilla on samanlainen vaikutus kuin kilpirauhasen erittämällä omalla päähormonilla. Synteettinen levotyrokseeni muuntuu T₃:ksi perifeerisissä elimissä ja kehittää endogeenisen hormonin tavoin spesifiset vaikutuksensa T₃-reseptoreissa. Elimistö ei kykene erottamaan endogeenistä ja eksogeenistä levotyrokseenia toisistaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annosteltu levotyrokseeni imeytyy lähes pelkästään ohutsuolen alkuosasta. Lääkkeen galeenisen muodon tyypistä riippuen jopa ≤ 80 % levotyrokseenista imeytyy elimistöön. Maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluu noin 5–6 tuntia.

Suun kautta annon jälkeen lääkkeen vaikutus todetaan 3–5 vuorokauden kuluttua. Levotyrokseeni sitoutuu suuressa määrin, noin 99,7-prosenttisesti, erityisiin kuljettajaproteiineihin. Tämä proteiini-hormonisidos ei ole kovalenttinen, joten plasmassa oleva sitoutunut hormoni vaihtelee jatkuvasti ja hyvin nopeasti vapaan hormonifraktion kanssa.

Koska levotyrokseenin sitoutumisaste proteiineihin on suuri, se ei poistu hemodialyysissä eikä hemoperfuusiossa.

Levotyrokseenin puoliintumisaika on keskimäärin 7 vuorokautta. Hypertyreosissa se on tätä lyhyempi (3–4 vuorokautta) ja hypotyreosissa tätä pidempi (noin 9–10 vuorokautta). Jakautumistilavuus on noin 10–12 l. Yksi kolmasosa muualla kuin kilpirauhasessa olevasta levotyrokseenin kokonaismäärästä on maksassa, ja sieltä sitä siirtyy nopeasti seerumiin ja takaisin maksaan. Kilpirauhashormonit metaboloituvat pääasiassa maksassa, munuaisissa, aivoissa ja lihaksissa. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteisiin. Levotyrokseenin metabolinen kokonaispuhdistuma on noin 1,2 l plasmaa/vrk.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Levotyrokseenin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä.

Pitkäaikaistoksisuus:

Levotyroksiinin pitkäaikaistoksisuutta on tutkittu eri eläinlajeilla (rotta, koira). Rotilla havaittiin hepatopatian oireita, spontaanin nefroosin ilmenemisen yleistymistä sekä elinten painon muutoksia suurilla annoksilla käytettäessä.

Lisääntymistoksisuus:

Eläimillä ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäneitä tutkimuksia.

Mutageenisuus:

Tästä aiheesta ei ole saatavana tietoja. Toistaiseksi ei tietoon ole tullut minkäänlaisia viitteitä siitä, että kilpirauhashormonien aiheuttamat perimän muutokset aiheuttaisivat vaurioita jälkeläisille.

Karsinogeenisuus:

Levotyroksiinilla ei ole tehty pitkäkestoisia eläintutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosajauhe (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Magnesiumstearaatti (E572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus:

Tabletit on pakattu läpinäkyviin PVC/TE/PVDC/alumiini-läpipainoliuskoihin, jotka on pakattu pahvikoteloihin. Yhdessä pahvikotelossa on 30, 50, 60 tai 100 tablettia läpipainoliuskossa, jotka sisältävät 15 tai 25 tablettia, sekä pakkausseloste.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1
GR-145 64 Kifissia
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Medithyrox 13 mikrog tabletit: 36022
Medithyrox 25 mikrog tabletit: 33906
Medithyrox 50 mikrog tabletit: 33907
Medithyrox 62 mikrog tabletit: 36023
Medithyrox 75 mikrog tabletit: 33908
Medithyrox 88 mikrog tabletit: 36024
Medithyrox 100 mikrog tabletit: 33909
Medithyrox 112 mikrog tabletit: 36025
Medithyrox 125 mikrog tabletit: 36026
Medithyrox 137 mikrog tabletit: 36027
Medithyrox 150 mikrog tabletit: 36028
Medithyrox 175 mikrog tabletit: 36029
Medithyrox 200 mikrog tabletit: 36030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25 mikrog, 50 mikrog, 75 mikrog ja 100 mikrog tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2019

13 mikrog, 62 mikrog, 88 mikrog, 112 mikrog, 125 mikrog, 137 mikrog, 150 mikrog, 175 mikrog ja 200 mikrog tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.6.2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.10.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Medithyrox 13 mikrogram tabletter
Medithyrox 25 mikrogram tabletter
Medithyrox 50 mikrogram tabletter
Medithyrox 62 mikrogram tabletter
Medithyrox 75 mikrogram tabletter
Medithyrox 88 mikrogram tabletter
Medithyrox 100 mikrogram tabletter
Medithyrox 112 mikrogram tabletter
Medithyrox 125 mikrogram tabletter
Medithyrox 137 mikrogram tabletter
Medithyrox 150 mikrogram tabletter
Medithyrox 175 mikrogram tabletter
Medithyrox 200 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett Medithyrox 13 mikrogram innehåller 13 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 25 mikrogram innehåller 25 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 50 mikrogram innehåller 50 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 62 mikrogram innehåller 62 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 75 mikrogram innehåller 75 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 88 mikrogram innehåller 88 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 100 mikrogram innehåller 100 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 112 mikrogram innehåller 112 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 125 mikrogram innehåller 125 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 137 mikrogram innehåller 137 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 150 mikrogram innehåller 150 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 175 mikrogram innehåller 175 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 tablett Medithyrox 200 mikrogram innehåller 200 mikrogram levotyroxinnatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Medithyrox 13 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "13" på ena sidan.

Medithyrox 25 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "25" på ena sidan.

Medithyrox 50 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "50" på ena sidan.

Medithyrox 62 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "62" på ena sidan.

Medithyrox 75 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "75" på ena sidan.

Medithyrox 88 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "88" på ena sidan.

Medithyrox 100 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "100" på ena sidan.

Medithyrox 112 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "112" på ena sidan.

Medithyrox 125 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "125" på ena sidan.

Medithyrox 137 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "137" på ena sidan.

Medithyrox 150 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "150" på ena sidan.

Medithyrox 175 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "175" på ena sidan.

Medithyrox 200 mikrogram tabletter är vita, runda bikonvexa tabletter med en diameter på 6,5 mm och en genomsnittlig tjocklek på 3,5 mm, märkta med "200" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Medithyrox 13 – 200 mikrogram:

- Behandling av godartad eutyreoid struma.
- Återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyreoid struma, beroende på hormonstatus efter operation.
- Substitutionsterapi vid hypotyreos.
- Hämning av tumörtillväxt vid tyreoidcancer.

Medithyrox 13 – 100 mikrogram:

- Tilläggshandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos.

Medithyrox 75/100/150/200 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 13–200 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 laborietester och kliniska undersökningar. Eftersom många patienter har förhöjda halter av T_4 och fT_4 ger en basnivå i serum av tyreoidestimulerande hormon en mer pålitlig grund för den efterföljande behandlingen.

Ska behandling med tyreoidhormon inledas med en låg dos som ökas gradvis med 2–4 veckors mellanrum tills full ersättningsdos uppnåtts.

Pediatrisk population

För nyfödda och spädbarn med medfödd hypotyreos, där snabb ersättning är viktig, är den rekommenderade startdosen 10–15 mikrogram per kg kroppsvikt per dag de första 3 månaderna. Därefter ska dosen justeras individuellt enligt kliniska fynd och nivåer av tyreoidhormon och TSH.

Hos äldre patienter, patienter med ischemisk hjärtsjukdom och patienter med svår eller långvarig hypotyreos krävs särskild försiktighet när behandling med tyreoidhormon inleds. Behandlingen inleds med en låg dos (t.ex. 13 mikrogram/dygn) som sedan ökas långsamt och med relativt långa intervaller (t.ex. 13 mikrogram/dygn med två veckors mellanrum) under frekvent övervakning av tyreoidhormonnivån. 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/dygn)
Behandling av godartad eutyreoid struma	75–200
Återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyreoid struma	75–200
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos vuxna - startdos - underhållsdos	25–50 100–200
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos barn - startdos - underhållsdos	13–50 100–150 mikrogram/m ² (kroppsyta)
Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos	50–100
Hämning av tumörtillväxt vid tyreoidcancer	150–300

Diagnostiskt bruk vid suppressionstest av sköldkörteln	4 veckor före testet	3 veckor före testet	2 veckor före testet	1 vecka före testet	
	Medithyrox 200 mikro-gram	-----	-----	1 tablett/dygn	1 tablett/dygn
	Medithyrox 100 mikro-gram	-----	-----	2 tabletter/dygn	2 tabletter/dygn
	Medithyrox 150 mikro-gram	-----	-----	1 tablett/dygn	1 tablett/dygn
	Medithyrox 75 mikro-gram	1 tablett/dygn	1 tablett/dygn	2 tabletter/dygn	2 tabletter/dygn

Administreringssätt

Den dagliga dosen kan ges vid ett tillfälle.

Intages en gång dagligen på morgonen på fastande mage en halvtimme före frukost, helst med en liten mängd vätska (t.ex. ett halvt glas vatten).

Spädbarn ges hela dosen vid ett tillfälle, minst 30 minuter före dagens första måltid. Tabletterna blandas med lite vatten omedelbart före administrering. Suspensionen som bildas intas med lite mer 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 eller radiologisk behandling övervägas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot aktiv substans eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Obehandlad binjureinsufficiens, obehandlad hypofysinsufficiens, obehandlad tyreotoxikos.
- Behandling med Medithyrox 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 tyreoidhormonbehandling inleds eller ett suppressionstest av sköldkörteln utförs ska följande sjukdomar eller medicinska tillstånd uteslutas eller behandlas: kransartärinsufficiens, kärllkramp, åderförkalkning, hypertoni, hypofysinsufficiens. Autonom tyreoidfunktion ska också uteslutas eller behandlas innan inledning av tyreoidhormonbehandling. Vid adrenokortikal dysfunktion bör detta behandlas med adekvat ersättningsterapi innan behandlingen med levotyroxin inleds för att förebygga akut binjureinsufficiens (se avsnitt 4.3).

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 ska justering av levotyroxindosen övervägas.

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

Vid sekundär hypotyreos ska orsaken fastställas innan ersättningsterapi ges och vid kompenserad binjureinsufficiens ska om nödvändigt ersättningsterapi påbörjas.

Vid misstänkt autonom tyreoidfunktion ska koncentrationen av tyreotropinfrisättande hormon (TRH) mätas eller ett suppressionsscintigram utföras innan behandling påbörjas.

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 outvecklad binjurefunktion.

Hos postmenopausala kvinnor med hypotyreos och en ökad risk för osteoporos ska suprafysiologiska serumnivåer av levotyroxin undvikas. Sköldkörtelfunktionen ska övervakas noga.

Levotyroxin ska inte tillföras vid hypertyreoida tillstånd, utom som tilläggsbehandling till tyreostatika vid hypertyreos.

Tyreoidhormoner ska inte ges för att åstadkomma viktnedgång. Hos eutyreoida patienter orsakar behandling med levotyroxin inte viktnedgång. Höga doser kan orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar. Levotyroxin i höga doser ska inte kombineras med vissa substanser för viktnedgång, dvs. sympatomimetika (se avsnitt 4.9).

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 av 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 biotinnehållande produkter ska laboriepersonalen informeras. Om alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens finns ska sådana användas (se avsnitt 4.5).

Medithyox innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antidiabetika:

Levotyroxin kan minska effekten av antidiabetika. Av den anledningen ska blodglukosnivåerna

kontrolleras frekvent när behandlingen med tyreoidhormon påbörjas och om nödvändigt ska dosen av antidiabetika justeras.

Kumarinderivat:

Effekten av antikoagulantia kan öka. Levotyroxin tränger undan antikoagulantia från plasmaproteinerna, vilket kan öka risken för blödning t.ex. i centrala nervsystemet eller magtarmkanalen, särskilt hos äldre patienter. Av den anledningen ska koagulationsparametrarna kontrolleras regelbundet 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. Noggrann kontroll av parametrarna för tyreoidhormon rekommenderas. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Fenytoin:

Fenytoin kan påverka effekten av levotyroxin genom att tränga undan levotyroxin från plasmaproteinerna, vilket resulterar i en förhöjd fT₄- och fT₃-fraktion. Fenytoin ökar å andra sidan levermetabolismen av levotyroxin. Noggrann kontroll av parametrarna för tyreoidhormon rekommenderas.

Kolestyramin och kolestipol:

Intag 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, 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 kalciumsalter.

Salicylater, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicylater, dikumarol, furosemid i höga doser (250 mg), klofibrat och andra substanser kan tränga undan 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 jodsalter och/eller levotyroxin.

Sevelamer:

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

Tyrosinkinashämmare:

Tyrosinkinashämmare (t.ex. imatinib, sunitinib) kan minska effekten av levotyroxin. Det rekommenderas därför att patienterna övervakas 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-koncentrationen i serum.

Enzyminducerande läkemedel:

Enzyminducerande läkemedel såsom barbiturater, karbamazepin, produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum L.*) kan öka leverclearance för levotyroxin, vilket leder till minskade koncentrationer av sköldkörtelhormon i serum.

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

Östrogener:

Kvinnor som använder preventivmedel som innehåller östrogen eller postmenopausala kvinnor som får hormonersättningsbehandling kan ha ökat behov av levotyroxin.

Produkter som innehåller soja:

Produkter som innehåller soja kan minska absorptionen av levotyroxin från tarmen. Dosjustering av Medithyox kan vara nödvändig, särskilt då användning av näring som innehåller sojatilskott påbörjas eller efter avslutad användning.

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.

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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Behandling med levotyroxin ska ges kontinuerligt under graviditet och särskilt under amning. Doseringsbehovet kan också öka under graviditeten. Eftersom förhöjningar av TSH i serum kan inträffa så tidigt som efter 4 veckors graviditet ska 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 ska doseringen med levotyroxin återgå till samma dos som före graviditeten direkt efter förlossningen. TSH-nivån i serum ska mätas 6–8 veckor efter förlossningen.

Graviditet

Erfarenhet har visat att det inte finns bevis för läkemedelsinducerad teratogenicitet och/eller fetotoxicitet hos människa vid 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 spädbarnet.

Suppressionstest av sköldkörteln ska inte utföras under graviditeten eftersom applicering av radioaktiv substans hos gravida kvinnor är kontraindicerad.

Amning

Levotyroxin utsöndras i bröstmjolk, men koncentrationerna som erhålls vid rekommenderade terapeutiska doser är 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 avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom levotyroxin är identiskt med det naturligt förekommande tyreoidhormonet förväntas emellertid inte Medithyrox ha någon påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Om den individuellt maximalt tolererade dosen för levotyroxinnatrium överskrids eller överdosering inträffar 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, blodvallningar, feber, kräkningar, menstruationsstörningar, pseudotumor cerebri, darrningar, rastlöshet, sömnlöshet, svettningar, viktnedgång, diarré.

I sådana fall ska den dagliga dosen minskas eller behandlingen avbrytas i flera dagar. Behandlingen ska återupptas försiktigt så snart som biverkningarna har försvunnit.

Vid överkänslighet för något av innehållsämnen i Medithyrox kan allergiska reaktioner särskilt på huden (utslag, urtikaria) och i luftvägarna förekomma. Fall av angioödem har rapporterats.

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 T_3 -nivå är en säker indikation på överdosering, mer än förhöjda T_4 - eller fT_4 -nivåer.

Överdoser ger symtom på en kraftig ökning av metabolismastigheten (se avsnitt 4.8).

Beroende av överdoseringens grad rekommenderas att behandlingen med tabletter avbryts och test genomförs.

Symtom som tyder på en ökad betasympatomimetisk effekt som takykardi, ångest, agitation och hyperkinesi kan lindras av betablockerare. Efter extrema doser kan plasmaferes vara till hjälp.

Enstaka fall av krampanfall 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 plötslig hjärtdöd har rapporterats hos patienter som har missbrukat levotyroxin under flera år.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: tyreoidhormoner, ATC-kod: H03AA01

Det syntetiska levotyroxinet i Medithyrox är identiskt i effekt med det dominerande naturligt förekommande hormonet som utsöndras av sköldkörteln. Hormonet konverteras till T_3 i perifera organ och liksom det endogena hormonet utövar det en specifik effekt på T_3 -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 delen av 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 mycket hög bindning till specifika transportprotein, ca 99,97 %. Bindningen mellan hormon och plasmaprotein är inte kovalent utan i plasma sker hela tiden ett mycket snabbt utbyte mellan bundet och fritt hormon.

P.g.a. 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. Tyreoidhormoner metaboliseras huvudsakligen i 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 mycket låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet:

Den kroniska toxiciteten för levotyroxin har studerats på 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 tyreoidhormoner.

Karcinogenicitet:

Inga långtidsstudier på djur har utförts med levotyroxin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosapulver (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning:

Tabletterna är förpackade i genomskinliga PVC/TE/PVDC/aluminium-bli­ster i kartonger. En kartong innehåller 30, 50, 60 eller 100 tabletter förpackade i blister med 15 eller 25 tabletter, samt bipacksedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1,

GR-145 64 Kifissia

Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medithyrox 13 mikrogram tabletter: 36022

Medithyrox 25 mikrogram tabletter: 33906

Medithyrox 50 mikrogram tabletter: 33907

Medithyrox 62 mikrogram tabletter: 36023

Medithyrox 75 mikrogram tabletter: 33908

Medithyrox 88 mikrogram tabletter: 36024
Medithyrox 100 mikrogram tabletter: 33909
Medithyrox 112 mikrogram tabletter: 36025
Medithyrox 125 mikrogram tabletter: 36026
Medithyrox 137 mikrogram tabletter: 36027
Medithyrox 150 mikrogram tabletter: 36028
Medithyrox 175 mikrogram tabletter: 36029
Medithyrox 200 mikrogram tabletter: 36030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram och 100 mikrogram tabletter:

Datum för det första godkännandet: 1.9.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2019

13 mikrogram, 62 mikrogram, 88 mikrogram, 112 mikrogram, 125 mikrogram, 137 mikrogram,
150 mikrogram, 175 mikrogram och 200 mikrogram tabletter:

Datum för det första godkännandet: 10.6.2019

Datum för den senaste förnyelsen: 1.10.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.09.2024