

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thyroxin 25 mikrog tabletti
Thyroxin 100 mikrog tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Thyroxin 25 mikrog:

Yksi tabletti sisältää 28,6 mikrog levotyrokseeninatriumia vastaten 25 mikrog levotyrokseenia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia vastaten 76 mg laktoosia.

Thyroxin 100 mikrog:

Yksi tabletti sisältää 114 mikrog levotyrokseeninatriumia vastaten 100 mikrog levotyrokseenia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 160 mg laktoosimonohydraattia vastaten 152 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, Ø noin 7 mm (25 mikrog tabletti) tai 9 mm (100 mikrog tabletti), koodi ORN 28 (25 mikrog tabletti) tai ORN 321 (100 mikrog tabletti).

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypotyreoosi. Hypertyreoosi (preoperatiivisessa käytössä yhdessä tyreostaatin kanssa). Kretinismi.

4.2. Annostus ja antotapa

Tyroksiinin annostelu on yksilöllistä, koska hormonin imeytyminen suolesta vaihtelee yksilöittäin. Tabletit nautitaan yleensä kerta-annoksena tyhjään vatsaan ennen aamiaista, mieluiten veden kanssa.

Aikuiset (100 mikrog tabletti)

Aikuisella aloitusannos on 50 mikrog (1/2 tablettia) tyrokseenia vuorokaudessa, vaikeissa tapauksissa ja muita sairauksia potevilla 25 mikrog päivässä. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa lääkärin valvonnassa 25–50 mikrog 3–4 viikon välein, kunnes eutyreoosi on saavutettu.

Ylläpitoannos on tavallisesti 100–200 mikrog (1–2 tablettia) vuorokaudessa.

Tyreotoksikoosissa tyreostaatin kanssa tyrokseeniannos on 50–100 mikrog vuorokaudessa (1/2–1 tablettia). Preoperatiivisesti sama annos (sekundaarisen struuman ehkäisy).

Pediatriset potilaat (25 mikrog tabletti)

Ylläpitoannos on tavallisesti 100–150 mikrog/m² (ihon pinta-ala).

Vastasyntyneet ja imeväiset, joilla on synnynnäinen hypotyreoosi, jossa nopea korvaushoito on tärkeää: suositeltu aloitusannostus on 10–15 mikrog painokiloa ja vuorokautta kohti 3 ensimmäisen kuukauden ajan. Tämän jälkeen annos sovitetaan yksilöllisesti kliinisten löydösten ja kilpirauhashormoni- ja TSH-arvojen perusteella.

Lapset, joilla on hankinnainen hypotyreoosi: suositeltu aloitusannos on 12,5–50 mikrog vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain 2–4 viikon välein kliinisten löydösten ja kilpirauhashormoni- ja TSH-arvojen perusteella, kunnes täysi korvausannos saavutetaan.

Imeväiset: koko vuorokausiannos annetaan vähintään puoli tuntia ennen vuorokauden ensimmäistä ateriaa.

Tabletit liuotetaan pieneen vesimäärään (10–15 ml) vasta juuri ennen lääkkeen antoa. Näin saatava suspensio annetaan pienen lisänesteen (5–10 ml) kera.

Iäkkäät potilaat (25 mikrog tabletti)

Iäkkäillä potilailla aloitusannos on 25 mikrog (1 tabletti) vuorokaudessa ja ylläpitoannos tavallisesti 25–100 mikrog (1–4 tablettia) vuorokaudessa. Aloitusannosta voidaan tarvittaessa nostaa 4–6 viikon välein.

Kilpirauhassyöpöpotilaat

Primaarihoidon jälkeen aloitetussa tyroksiinihoidossa käytetään suurempia tyroksiiniannoksia kuin tavallisen hypotyreoosin hoidossa. Hoidon perusta on pyrkimys mittaamattomissa oleviin TSH:n pitoisuuksiin, sillä TSH:n uskotaan olevan kasvaimen kasvua edistävä tekijä. Käytetty tyroksiiniannos on 150–200 mikrog päivässä. Annos on oikea, kun TSH:n pitoisuus on mittaamattomissa, T₃:n pitoisuus on viitealueella eikä potilaalla ole hypertyreoosin oireita.

4.3 Vasta-aiheet

- Hoitamaton lisämunuaisen tai hypofyysin etulohkon vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypertyreoosin hoidossa levotyroksiinin ja tyreostaattien yhdistelmää ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa angina pectorista tai sydänvikaa sairastavia potilaita sekä iäkkäitä. Lääkeannoksen liian nopea nostaminen erityisesti näillä potilailla saattaa aiheuttaa angina pectoris -oireiden ja sydämen vajaatoiminnan lisääntymistä, hermostuneisuutta, vapinaa, hikoilua, aivotromboosia ja psykoosia.

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

Jos potilaalla on lisämunuaisen vajaatoiminta, se on hoidettava asianmukaisesti ennen tyroksiinihoidon aloittamista akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan estämiseksi (ks. kohta 4.3). Tyroksiinihoidon aloittaminen lisämunuaisen vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle voi johtaa akuuttiin Addisonin taudin kriisiin, jos potilas ei saa lisäksi kortikosteroidihoitoa.

Oikean ylläpitoannoksen saavuttamista arvioidaan kliinistä statusta sekä kilpirauhashormoni- ja TSH-pitoisuuksia seuraamalla. Mikään yksittäinen laboratoriotekijä ei ole riittävä hoidon onnistumisen mittari. Mikäli potilaalla esiintyy hoidon aikana hypertyreoosiin viittaavia oireita, voidaan tyroksiinilääkitys keskeyttää ongelmitta 2–3 viikoksi. Mikäli muuten hyvässä hoitotasapainossa olevalla potilaalla aamulla nautittu kerta-annos aiheuttaa esim. sydämentykytystä, voidaan päiväannos

jakaa kahteen osaan.

Jos potilas siirtyy käyttämään toista levotyrokseeniä sisältävään 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.

Tyrokseeniä ei pidä käyttää lihavuuden hoitoon tai painon pudotukseen. Fysiologiset annokset eivät johda painon laskuun eutyreoottisilla potilailla. Suuret annokset taas voivat aiheuttaa vakavaa, jopa hengenvaarallista toksisuutta, etenkin yhdistettynä laihdutuslääkityksessä käytettyihin aineisiin, erityisesti sympatomimeettisiin amiineihin.

Subkliiniseen hypertyreoidismiin voi liittyä luukatoa. Osteoporoosiriskin minimoimiseksi on syytä käyttää pienintä tehoavaa annosta.

Jos annosta säädettyä joudutaan käyttämään tavallista suurempia tyrokseeniannoksia, on syytä selvittää onko taustalla imeytymishäiriöitä aiheuttava tila kuten keliakia tai tulehduksellinen suolistosairaus. Myös hypotyreoidismi itsessään sekä helikobakteeri-infektio, atrofinen gastriitti tai laktoosi-intoleranssi voivat heikentää tyrokseenin imeytymistä.

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imeytymistä estävät lääkeaineet

Antasidit (mm. alumiinihydroksidi), sukralfaatti, kalsiumkarbonaattivalmisteet, rautavalmisteet, magnesium, kolestyramiini, kolestipoli, simetikoni ja polystyreenisulfonaatti vähentävät tyrokseenin imeytymistä suolistosta. Lääkkeiden annon välisen ajan tulisi olla useita tunteja.

Tyrokseenin ja raloksifeenin samanaikainen käyttö voi heikentää tyrokseenin imeytymistä. Valmisteiden ottamisen välillä suositellaan pidettäväksi 12 tuntia taukoa.

Siprofloksasiinin ja tyrokseenin interaktion seurauksena veren tyrokseenipitoisuudet voivat laskea, ja vastaavasti TSH-pitoisuus voi nousta. Levotyrokseenin ja suun kautta otettavan siprofloksasiinin annostelussa on pidettävä vähintään kuuden tunnin tauko ja potilaan kilpirauhasfunktiota on seurattava huolellisesti.

Orlistatin ja tyrokseenin yhteiskäyttö voi vähentää tyrokseenin imeytymistä suolistosta ja johtaa hoidon epäonnistumiseen. Jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaan TSH-arvoja on seurattava säännöllisesti.

Jos potilas käyttää tyrokseeniä ja sevelameeria samanaikaisesti, suositellaan TSH-arvojen aiempaa tarkempaa seurantaa. Yhteisvaikutuksen välttämiseksi, levotyrokseeni on otettava vähintään tuntia ennen sevelameeria tai 3 tuntia sevelameerin jälkeen.

Soijaa sisältävät valmisteet voivat vähentää tyrokseenin imeytymistä suolistosta. Tyrokseeniannoksen säättäminen voi olla tarpeen kun soijavalmisteen käyttö aloitetaan tai lopetetaan.

Karbamatsepiini, fenytoiini, fenyylibutatsoni ja salisylaatti voivat vaikuttaa tyrokseenin proteiiniin sitoutumiseen ja aiheuttaa virheellisiä liian alhaisia seerumin kokonaistyrokseeni-pitoisuuksia. Fenytoiini saattaa myös laskea seerumin vapaan tyrokseenin pitoisuuksia lisäämällä tyrokseenin puhdistumaa. Samoin rifampisiini voi nopeuttaa tyrokseenin metaboloitumista maksassa ja täten pienentää tyrokseenin pitoisuutta elimistössä.

Eräät lääkeaineet (β -salpaajat, kortikosteroidit, amiodaroni) saattavat estää tyrokseenin muuttumista T3:ksi ja vähentää tyrokseenin vaikutuksia. Tällöin seerumin T3- ja TSH-pitoisuudet kertovat yleensä

hormonitasapainosta enemmän kuin tyroksiinipitoisuudet.

Digitalis

Digitaalisen vaikutuksen on todettu vähenevän tyreotoksikoosin aikana. Mekanismista ei ole tietoa.

Varfariini

Tyroksiinilääkityksen aloittaminen hypotyreoottiselle potilaalle voi lisätä kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariini) veren hyytymistä estävää vaikutusta. INR-arvojen seuraamista suositellaan, kun tyroksiinihoito aloitetaan. Varfariinin annosta on tarvittaessa muutettava.

Diabeteslääkkeet

Tyroksiinilääkityksen aloittaminen saattaa lisätä oraalisten sokeritautilääkkeiden tarvetta. Toisaalta oraaliset sokeritautilääkkeet ja klofibraatti voivat lisätä tyroksiinin vaikutuksia.

Estrogeeni

Ehkäisytablettien tai hormonikorvausvalmisteiden sisältämä estrogeeni saattaa lisätä tyroksiinin tarvetta.

HIV-proteasiinin estäjät

HIV-infektion hoitoon käytetyt proteasiinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, lopinaviiri) voivat vaikuttaa tyroksiinihoidon tehoon. Kilpirauhasarvoja on syytä seurata usein ja tarvittaessa muuttaa tyroksiinin annosta.

Tyrosiinikinaasin estäjät

Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. imatinibi ja sunitinibi) voivat heikentää levotyroksiinin tehoa ja johtaa kliiniseen hypotyreoosiin etenkin potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu.

Simvastatiini

Simvastatiinin ja tyroksiinin samanaikainen käyttö on joissakin tapauksissa vähentänyt tyroksiinin vaikutusta. Varotoimet eivät yleensä ole tarpeen, mutta yhteisvaikutuksen mahdollisuus on syytä pitää mielessä, jos hoitotasapainossa tapahtuu muutoksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tyroksiinia käytetään hypotyreoosin hoitoon myös raskauden ja imetyksen aikana. Mikäli raskauden alkuvaiheessa TSH-tasot ovat viitealueella ja äiti kliinisesti eutyreoottinen, ei tyroksiiniannosta yleensä tarvitse muuttaa raskauden ja imetyksen kuluessa. Joissakin tapauksissa annoksen vähäinen lisääminen on tarpeen. Raskauden aikana seerumin kokonaistyroksiinipitoisuus voi olla koholla vapaan aktiivisen tyroksiinin pitoisuuksien kuitenkin säilyessä normaaleina.

Hypertyreoosin hoidossa levotyroksiinin ja tyreostaattien yhdistelmää ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon aloitusvaiheessa ja annosta nostettaessa tyroksiini saattaa aiheuttaa sydämentykytystä sekä erityisesti sydänsairailta ja vanhuksilla angina pectoris- ja sydämen vajaatoimintaoireiden lisääntymistä. Nämä haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Hyvässä hoitotasapainossa (eutyreoosi) tyroksiinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tyroksiinin vakavat haittavaikutukset muuten terveillä hypotyreoottikoilla ovat harvinaisia. Haittavaikutukset johtuvat yleensä annoksen liian nopeasta nostamisesta tai liian korkeasta ylläpitoannoksesta. Tällöin saattaa esiintyä hypertyreoosin kaltaisia oireita, kuten sydämen nopealyöntisyyttä, rytmihäiriötä, ripulia, laihtumista, lämmönsietokyvyn alenemista, unettomuutta ja

kiittymistä. Erityisesti sydänsairailta potilailta voivat sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset (angina pectoris, rytmihäiriöt, sydäninfarkti) olla hengenvaarallisia. Pitkään kestänyt tyroksiiniylilääkitys saattaa lisätä osteopenian ja osteoporoosin riskiä. Puhtaiden tyroksiiniainemisteiden aiheuttamat allergiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia. 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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

Massiiviset tyroksiiniannokset voivat aiheuttaa tyreotoksisen kriisin, jonka oireita ovat ruumiinlämmön nousu, kardiovaskulaarinen kollapsi sekä kooma. Pienillä lapsilla (1–5-vuotiailla) 4 mg tyroksiinia on aiheuttanut lievän, 6,4 mg kohtalaisen ja 18 mg hyvin vaikean ja pitkään kestäneen myrkytyksen. Muutamassa raportoidussa tapauksessa yliannostus on johtanut kuolemaan. Oireiden kehittyminen maksimiinsa voi kestää 1–2 päivää yliannoksen nauttimisesta ja potilaita tulisi vakavissa myrkytyksissä seurata ainakin 10 päivän ajan. Mikäli tyroksiiniannoksen nauttimisesta ei ole kulunut useita tunteja, voidaan antaa lääkehiiltä imeytymisen estämiseksi. Oireenmukaisina hoitoina on käytetty diatsepaamia, propranololia, hydrokortisonia sekä rytmihäiriölääkkeitä. Hemoperfuusiosta ja plasmafereesistä on ollut hyötyä vaikeissa myrkytyksissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Kilpirauhanen valmistaa ja erittää kahta metabolisesti aktiivista hormonia, 3,5,3',5'-tetrajodi-tyroniinia eli tyroksiinia (T4) ja 3,5,3'-trijodityroniinia (T3). Hypotyreoosissa näiden hormonien pitoisuudet verenkierrossa ovat alentuneet. Terve kilpirauhanen valmistaa ja erittää verenkiertoon tyroksiinia n. 70-90 mikrog päivässä. Tyroksiini dejodiuuu perifeerisissä kudoksissa (erityisesti maksassa ja munuaisissa) T3:ksi sekä inaktiiviseksi 3,3',5'-trijodityroniiniksi (käänteis-T3, rT3). T3:n affiniteetti kilpirauhashormonireseptoriin ja biologinen aktiivisuus ovat merkittävästi suurempia kuin tyroksiinin. Tyroksiinin biologinen merkitys välittyneekin pääasiassa siitä syntyvän T3:n kautta. rT3 saattaa epäsuorasti säädellä tyroksiinin vaikutuksia estämällä tyroksiinin muuttumista aktiiviseksi T3:ksi. Kilpirauhashormoneja sitovia reseptoreita on löydetty ainakin solumembraanista, mitokondriosta ja solutumasta. Kilpirauhashormoneilla on tärkeä tehtävä normaalin kasvun ja kehityksen, aineenvaihdunnan, ruumiinlämmön sekä verenkierron säätelyssä. Kilpirauhashormonien vaikutuksesta perusaineenvaihdunta kiihtyy ja lämmöntuotto sekä hapenkulutus lisääntyvät. Lisäksi lipolyysi, glukoneogeneesi ja glykogenolyysi kiihtyvät sekä katekoliamiinien vaikutukset voimistuvat. Hyvässä hoitotasapainossa tyroksiinihoidolla voidaan saavuttaa normaalit seerumin tyroksiini-, T3- ja TSH-pitoisuudet. TSH-, kolesteroli-, LDL-kolesteroli, kreatiinikinaasi ja hydroksipropiini-arvot normalistuvat tavallisesti jo 1–2 kuukaudessa, mutta hypotyreoosivaiheen aikana muuttunut sydämen työkapasiteetti vasta noin puolen vuoden kuluessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesta levotyrokseenista imeytyy suolistossa n. 40–75 %. Imeytyminen on yksilöllistä, mikä osaltaan selittää tarvittavissa ylläpitoannoksissa esiintyvät erot. Noin 99,95 % tyrokseenista on sitoutuneena plasman proteiineihin (n. 50 % tyrokseenia sitovaan globuliiniin (TBG), noin 30 % tyrokseenia sitovaan prealbumiiniin (TBPA) ja n. 10 % seerumin albumiiniin), joten vain noin 0,05 % on veressä vapaana aktiivisena tyrokseenina. Tasapaino lääkeaineen jakautumisessa elimistöön saavutetaan n. 24–48 tuntia lääkkeen otosta. Tyrokseenista syntyy lähinnä maksassa dejodinaasientsyymien vaikutuksesta T3:a ja rT3:a sekä lisäksi mm. tyrokseenin etikkahappojohdoksia. T3 ja rT3 muuttuvat edelleen diiodityroniineiksi ja muiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Kilpirauhashormoneista muodostuvat glukuronidi- ja sulfaattiesterikonjugaatit erittyvät sappeen ja niillä on enterohepaattista kiertoa. Tyrokseenin biologinen puoliintumisaika veressä on n. 6–7 vuorokautta, mutta T3:n vain 1–2 vuorokautta. Ero johtunee hormonien erilaisesta sitoutumisasteesta kantajaproteiineihin. Tyrokseenin eliminaatio on nopeutunut hypoproteinemiassa (esim. nefroosi- ja maksakirroosipotilaat) ja hidastunut mm. raskauden aikana. Noin 30–55 % tyrokseeniannoksesta erittyy munuaisten kautta virtsaan ja n. 20–40 % ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tyrokseenilla ei tiedetä olevan karsinogeenisiä tai teratogeenisiä ominaisuuksia. Aiemmin esitettyä yhteyttä tyrokseenihoidon ja rintasyövän välillä ei ole myöhemmissä tutkimuksissa pystytty osoittamaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Talkki
Magnesiumstearaatti
Perunatärkkelys (25 mikrog tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea lasitölkki (tyyppi III) ja alumiinikierrekorkki.
Pakkauskoko 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

9712, 9711

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25 mikrog:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6 heinäkuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 15 elokuuta 2006

100 mikrog:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6 heinäkuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 15 elokuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Thyroxin 25 mikrog tablett
Thyroxin 100 mikrog tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Thyroxin 25 mikrog:
En tablett innehåller 28,6 mikrog levotyroxinnatrium motsvarande 25 mikrog levotyroxin.
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat motsvarande 76 mg laktos.

Thyroxin 100 mikrog:
En tablett innehåller 114 mikrog levotyroxinnatrium motsvarande 100 mikrog levotyroxin.
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 160 mg laktosmonohydrat motsvarande 152 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.
Vit eller nästan vit, jämn tablett med fasade kanter och brytskåra, Ø ca 7 mm (25 mikrog tablett) eller 9 mm (100 mikrog tablett), kod ORN 28 (25 mikrog tablett) eller ORN 321 (100 mikrog tablett).
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypotyreos. Hypertyreos (tillsammans med ett tyreostatikum vid preoperativ användning). Kretinism.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen av tyroxin är individuell, eftersom absorptionen av hormonet från tarmen varierar mellan individer. Tabletterna intas vanligtvis som engångsdoser på tom mage före frukost, helst med vatten.

Vuxna (100 mg tablett)

Hos en vuxen är startdosen 50 mikrog (1/2 tablett) tyroxin per dygn, i svåra fall och hos personer med andra sjukdomar 25 mikrog per dag. Vid behov kan dosen ökas under uppsyn av läkare med 25–50 mikrog med 3–4 veckors mellanrum tills eutyreos uppnåtts. Underhållsdosen är vanligtvis 100–200 mikrog (1–2 tabletter) per dygn. Vid tyreotoxikos med ett tyreostatikum är tyroxindosen 50–100 mikrog per dygn (1/2–1 tablett). Samma dos preoperativt (förebyggande av sekundär struma).

Pediatrisk population (25 mikrog tablett)

Underhållsdosen är vanligtvis 100–150 mikrog/m² (hudens area).

Nyfödda och spädbarn med medfödd hypotyreos där snabb substitutionsterapi är viktigt: den rekommenderade startdosen är 10–15 mikrog per kg kroppsvikt per dygn under de 3 första månaderna. Efter detta anpassas dosen individuellt enligt kliniska fynd och sköldkörtelhormon- och TSH-värden.

Barn med förvärvad hypotyreos: den rekommenderade startdosen är 12,5–50 mikrog per dygn. Dosen ökas stegvis med 2–4 veckors mellanrum enligt kliniska fynd och sköldkörtelhormon- och TSH-värden tills en fullständig substitutionsdos uppnås.

Spädbarn: hela dygnsdosen ges minst en halv timme före dygnets första måltid.

Tabletterna löses upp i en liten mängd vatten (10–15 ml) just innan administrering av läkemedlet. Suspensionen som erhålls ges med en liten mängd tilläggsvätska (5–10 ml).

Äldre patienter (25 mikrog tablett)

Hos äldre patienter är startdosen 25 mikrog (1 tablett) per dygn och underhållsdosen är vanligtvis 25–100 mikrog (1–4 tabletter) per dygn. Vid behov kan startdosen ökas med 4–6 veckors mellanrum.

Patienter med sköldkörtelcancer

Vid tyroxinbehandling som påbörjats efter primärvård används större tyroxindoser än vid behandling av vanlig hypotyreos. Behandlingen baserar sig på att sträva efter TSH-koncentrationer som inte kan mätas, eftersom man tror att TSH är en faktor som främjar tillväxten av tumören. Den använda tyroxindosen är 150–200 mikrog per dag. Dosen är rätt då TSH-koncentrationen inte kan mätas, halten av T₃ är inom referensområdet och patienten inte har symptom på hypertyreos.

4.3 Kontraindikationer

- Obehandlad binjureinsufficiens eller insufficiens av hypofysens framlob (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kombinationen av levotyroxin och tyreostatika vid behandling av hypertyreos är inte avsedd för användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med angina pectoris eller hjärtfel och äldre patienter. En för snabb ökning av läkemedelsdosen kan särskilt hos dessa patienter orsaka en ökning av symptom på angina pectoris och hjärtsvikt, nervositet, tremor, svettning, hjärntrombos och psykos.

Vid inledandet av levotyroxinbehandling hos prematura nyfödda vars födelsevikt är mycket liten ska hemodynamiska parametrar övervakas, eftersom cirkulationskollaps kan uppträda hos patienten på grund av outvecklad binjurebarksfunktion.

Om patienten har binjureinsufficiens ska den behandlas adekvat innan tyroxinbehandlingen inleds för att hindra akut binjureinsufficiens (se avsnitt 4.3). Inledning av tyroxinbehandling hos en patient med binjureinsufficiens kan leda till en akut kris av Addisons sjukdom, om patienten inte också får kortikosteroidbehandling.

Genom att följa det kliniska statuset och sköldkörtelhormon- och TSH-värden kan man utvärdera uppnåendet av den rätta underhållsdosen. Inget enskilt laboratorieprov är ett tillräckligt mått på en lyckad behandling. Om patienten under behandlingen uppvisar symptom som tyder på hypertyreos kan tyroxinmedicineringen avbrytas utan problem för 2–3 veckor. Om en patient som annars är i en bra terapeutisk balans får t.ex. palpitation av en engångsdos som tagits på morgonen, kan dagsdosen delas i två delar.

Om patienten byter till ett annat preparat som innehåller levotyroxin ska patienten övervakas noggrant under övergångsperioden, inklusive klinisk och biologisk övervakning, eftersom rubbning av den terapeutiska balansen är möjligt. En dosjustering kan krävas hos vissa patienter.

Tyroxin ska inte användas för behandling av fetma eller för viktnedgång. Fysiologiska doser leder inte till viktnedgång hos eutyretotiska patienter. Däremot kan höga doser orsaka allvarlig, t.o.m. livsfarlig

toxicitet, särskilt tillsammans med ämnen som används för viktnedgång, särskilt med sympatomimetiska aminer.

Subklinisk hypertyreoidism kan vara förknippad med osteoporos. För att minimera risken för osteoporos ska den minsta effektiva dosen användas.

Om man vid dosjustering måste använda normalt större tyroxindoser, finns det skäl till att reda ut om det finns ett underliggande tillstånd som orsakar absorptionsstörningar, såsom celiaki eller inflammatorisk tarmsjukdom. Också hypotyreoidism i sig själv samt en helicobacter pylori-infektion, atrofisk gastrit eller laktosintolerans kan försvaga absorptionen av tyroxin.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som hindrar absorption

Antacida (bl.a. aluminiumhydroxid), sukralfat, kalciumkarbonatpreparat, järnpreparat, magnesium, kolestyramin, kolestipol, simetikon och polystyrensulfonat minskar absorptionen av tyroxin från tarmen. Tiden mellan administreringen av läkemedlen bör vara flera timmar.

Samtidig användning av tyroxin och raloxifen kan försvaga absorptionen av tyroxin. Det rekommenderas att en paus på 12 timmar hålls mellan intaget av preparaten.

Som en följd på interaktionen mellan ciprofloxacin och tyroxin kan blodets tyroxinkoncentrationer sjunka, och på motsvarande sätt kan TSH-koncentrationen stiga. Vid dosering av levotyroxin och oral ciprofloxacin ska en minst 6 timmars paus hållas och patientens sköldkörtelfunktion ska övervakas noggrant.

Samtidig användning av orlistat och tyroxin kan minska absorptionen av tyroxin från tarmen och leda till misslyckad behandling. Om läkemedlen används samtidigt ska patientens TSH-värden övervakas regelbundet.

Om patienten samtidigt använder tyroxin och sevelamer rekommenderas noggrannare övervakning av TSH-värdena än tidigare. För att undvika interaktioner ska levotyroxin tas minst en timme före sevelamer eller 3 timmar efter sevelamer.

Produkter som innehåller soja kan minska absorptionen av tyroxin från tarmen. En justering av tyroxindosen kan behövas när man inleder eller avslutar användningen av en sojaprodukt.

Karbamazepin, fenytoin, fenylbutazon och salicylat kan ha en effekt på tyroxinets proteinbindning och orsaka felaktiga för låga serumkoncentrationer av totaltyroxin. Fenytoin kan också minska serumkoncentrationen av fritt tyroxin genom att öka clearance av tyroxin. Likaså kan rifampicin försnabba metabolismen av tyroxin i levern och därmed minska koncentrationen av tyroxin i kroppen.

Vissa läkemedel (β -blockerare, kortikosteroider, amiodaron) kan hämma omvandlingen av tyroxin till T3 och minska effekten av tyroxin. Då berättar serumets T3- och TSH-koncentrationer vanligtvis mera om hormonbalansen än tyroxinkoncentrationerna.

Digitalis

Effekten av digitalis har konstaterats minska under tyreotoxikos. Mekanismen är okänd.

Warfarin

Inledandet av tyroxinmedicinering hos en hypotyretisk patient kan öka den hämmande effekten på blodets koagulering av kumarinantikoagulantia (t.ex. warfarin). Övervakning av INR-värden rekommenderas när tyroxinbehandlingen inleds. Warfarindosen ska vid behov justeras.

Antidiabetika

Inledandet av tyroxinmedicinering kan öka behovet av orala antidiabetika. Å andra sidan kan orala antidiabetika och klofibrat öka effekterna av tyroxin.

Estrogen

Estrogen i preventivpiller eller hormonersättningspreparat kan öka behovet av tyroxin.

HIV-proteashämmare

Proteashämmare som används vid behandling av HIV-infektion (t.ex. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påverka tyroxinbehandlingens effekt. Sköldkörtelvärden ska övervakas ofta och vid behov ska tyroxindosen justeras.

Tyrosinkinashämmare

Tyrosinkinashämmare (t.ex. imatinib och sunitinib) kan försvaga effekten av levotyroxin och leda till klinisk hypotyreos särskilt hos patienter vars sköldkörtel har tagits bort.

Simvastatin

Samtidig användning av simvastatin och tyroxin har i vissa fall minskat effekten av tyroxin. Säkerhetsåtgärder krävs oftast inte, men möjligheten av interaktioner ska hållas i minnet om det sker förändringar i den terapeutiska balansen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Tyroxin används vid behandling av hypotyreos även under graviditet och amning. Om TSH-värdena är inom referensområdet i början av graviditeten och modern är kliniskt eutyretisk, behövs tyroxindosen vanligtvis inte justeras under graviditeten och amningen. I vissa fall krävs en liten dosökning. Under graviditeten kan serumkoncentrationen av totaltyroxin vara förhöjd även om koncentrationerna av fritt aktivt tyroxin hålls normala.

Kombinationen av levotyroxin och tyreostatika vid behandling av hypertyreos är inte avsedd för användning under graviditet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I början av behandlingen och vid dosökning kan tyroxin orsaka palpitation och särskilt hos personer med hjärtsjukdomar och hos äldre patienter öka symptomen på angina pectoris och hjärtsvikt. Dessa biverkningar kan försvaga förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid god terapeutisk balans (eutyreos) har tyroxin ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar av tyroxin hos annars friska personer med hypotyreos är sällsynta. Biverkningarna beror vanligtvis på en för snabb dosökning eller på en för hög underhållsdos. I detta fall kan hypertyreosliknande symptom förekomma, såsom takykardi, arytmier, diarré, viktminskning, minskad värmetolerans, sömnlöshet och agitation. Särskilt hos patienter med hjärtsjukdomar kan biverkningar riktade mot hjärtat (angina pectoris, arytmier, hjärtinfarkt) vara livshotande. En långvarig tyroxinmedicinering kan öka risken för osteopeni och osteoporos. Allergiska reaktioner orsakade av rena tyroxinpreparat är mycket sällsynta. Angioödem, utslag och urtikaria har rapporterats, men frekvensen av dem är okänd.

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

Massiva tyroxindoser kan orsaka en tyreotoxisk kris, vars symptom är förhöjd kroppstemperatur, kardiovaskulär kollaps och koma. Hos småbarn (1–5-åringar) har 4 mg tyroxin orsakat en lindrig, 6,4 mg en måttlig och 18 mg en mycket svår och långvarig förgiftning. I några rapporterade fall har en överdos varit dödlig. Utvecklingen av symptomen till det maximala kan ta 1–2 dagar efter intaget av överdosen och patienter bör övervakas i åtminstone 10 dagar vid allvarliga förgiftningar. Om det inte har gått flera timmar sedan intaget av tyroxindosen kan medicinskt kol ges för att hindra absorptionen. Som symptomatisk behandling har diazepam, propranolol, hydrokortison och antiarytmika använts. Man har haft nytta av hemoperfusion och plasmaferes i svåra förgiftningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Sköldkörteln producerar och utsöndrar två metaboliskt aktiva hormoner, 3,5,3',5'-tetrajod-tyronin dvs. tyroxin (T₄) och 3,5,3'-trijodtyronin (T₃). Vid hypotyreos har koncentrationen av dessa hormoner minskat. En frisk sköldkörtel producerar och utsöndrar tyroxin i blodet ca 70–90 mikrog per dag. Tyroxin dejoderas i perifera vävnader (särskilt i levern och njurarna) till T₃ och till inaktivt 3,3',5'-trijodtyronin (omvänt T₃, rT₃). Affiniteten av T₃ för sköldkörtelhormonreceptorn och den biologiska aktiviteten är betydligt större än tyroxinets. Tyroxinets biologiska betydelse lär huvudsakligen förmedlas genom T₃ som bildas från det. rT₃ kan indirekt reglera effekterna av tyroxin genom att inhibera omvandlingen av tyroxin till aktivt T₃. Receptorer som binder sköldkörtelhormoner har hittats i åtminstone cellmembranet, mitokondrier och cellkärnan. Sköldkörtelhormoner har en viktig uppgift i regleringen av normal tillväxt och utveckling, ämnesomsättningen, kroppstemperaturen och blodcirkulationen. Till en följd av sköldkörtelhormonernas effekt försnabbas basalmetabolismen och värmeproduktionen och syreförbrukningen ökar. Dessutom försnabbas lipolysen, glukoneogenesen och glykogenolysen och effekterna av katekolaminer förstärks. Vid en god terapeutisk balans kan man med tyroxinbehandling uppnå normala serumkoncentrationer av tyroxin, T₃ och TSH. TSH-, kolesterol-, LDL-kolesterol, kreatinkinas och hydroxiprolin-värdena normaliseras vanligtvis redan inom 1–2 månader, men hjärtats arbetskapacitet som förändrats under hypotyreoskedet normaliseras inom ca ett halvt år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Från oralt levotyroxin absorberas det i tarmen ca 40–75 %. Absorptionen är individuell, vilket för sin del förklarar skillnaden i underhållsdoserna som krävs. Cirka 99,95 % av tyroxinet är bundet till plasmans proteiner (ca 50 % till tyroxinbindande globulin (TBG), ca 30 % till tyroxinbindande prealbumin (TBPA) och ca 10 % till serumets albumin), därmed är endast ca 0,05 % fritt i blodet som aktivt tyroxin. Jämvikten för läkemedlets distribution i kroppen uppnås ca 24–48 timmar efter läkemedelsintaget. Från tyroxin bildas främst i levern T₃ och rT₃ och bl.a. tyroxinets ättiksyraderivat av dejodinasenzymernas verkan. T₃ och rT₃ omvandlas vidare till diiodtyroniner och andra inaktiva

metaboliter. Glukuronid- och sulfatesterkonjugaterna som bildas från sköldkörtelhormonerna utsöndras i gallan och har ett enterohepatiskt kretslopp. Den biologiska halveringstiden av tyroxin i blodet är ca 6–7 dygn, men för T3 endast 1–2 dygn. Skillnaden tros bero på hormonernas olika bindningsgrad till transportproteinerna. Elimineringen av tyroxin är försnabbad vid hypoproteinemi (t.ex. patienter med nefros eller levercirros) och fördröjd under bl.a. graviditet. Cirka 30–55 % av tyroxindosen utsöndras via njurarna till urinen och ca 20–40 % med avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tyroxin har inga kända karcinogena eller teratogena egenskaper. Ett samband mellan tyroxinbehandling och bröstcancer som tidigare angetts har man inte i senare studier kunnat påvisa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Talk
Magnesiumstearat
Potatisstärkelse (25 mikrog tablett)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk (typ III) och aluminiumskruvlock.
Förpackningsstorlek 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9712, 9711

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mikrog:

Datum för det första godkännandet: 6 juli 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 15 augusti 2006

100 mikrog:

Datum för det första godkännandet: 6 juli 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 15 augusti 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2020