

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 synnyinäinen 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.

Kilpirauhassyöpäpotilaat

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 kuorikerroksen tai hypofyysin etulohkon vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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.

Jos potilaalla on lisämunuaisen vajaatoiminta, se on hoidettava asianmukaisesti ennen tyroksiinihoidon aloittamista (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 laboratoriokoe 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.

Tyroksiinia 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 laihdutustarkoituksessa käytettyihin sympatomimeettisiin amiineihin.

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

Jos annosta säädettäessä joudutaan käyttämään tavallista suurempia tyroksiiniannoksia, on syytä selvittää onko taustalla imeytymishäiriötä aiheuttava tila kuten keliakia tai tulehduksellinen suolistosairaus. Myös hypotyroidismi itsessään sekä helikobakteeri-infektio, atrofinen gastriitti tai laktoosi-intoleranssi voivat heikentää tyroksiinin imeytymistä.

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule 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 tyroksiinin imeytymistä suolistosta. Lääkkeiden annon välisen ajan tulisi olla useita tunteja.

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

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

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

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

Soijaa sisältävät valmisteet voivat vähentää tyroksiinin imeytymistä suolistosta. Tyroksiiniannoksen säätäminen voi olla tarpeen kun soijavalmisteen käyttö aloitetaan tai lopetetaan.

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

Eräät lääkeaineet (β -salpaajat, kortikosteroidit, amiodaroni) saattavat estää tyroksiinin muuttumista T3:ksi ja vähentää tyroksiinin 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 klobibraatti voivat lisätä tyroksiinin vaikutuksia.

Estrogeeni

Ehkäisytablettien tai hormonikorvausvalmisteiden sisältämä estrogeeni saattaa lisätä tyroksiinin tarvetta.

HIV-proteasiinien estäjät

HIV-infektion hoitoon käytetyt proteasiinien estäjät (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.

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 hypotyreootikoilla ovat harvinaisia. Haittavaikutukset johtuvat yleensä annoksen liian nopeasta nostamisesta tai liian korkeasta ylläpitoannoksesta. Tällöin saattaa esiintyä hypertyreosin kaltaisia oireita, kuten sydämen nopealyöntisyyttä, rytmihäiriötä, ripulia, laihtumista, lämmönsietokyvyn alenemista, unettomuutta ja kiihitymistä. Erityisesti sydänsairailta potilailla voivat sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset (angina pectoris, rytmihäiriöt, sydäninfarkti) olla hengenvaarallisia. Pitkään kestänyt tyroksiiniylilääkitys saattaa lisätä osteopenian ja osteoporoosin riskiä. Puhtaiden tyroksiinivalmisteiden aiheuttamat allergiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Massiiviset tyroksiiniannokset voivat aiheuttaa tyreotoksisen kriisin, jonka oireita ovat ruumiinlämmön nousu, kardiiovaskulaarinen 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 lääkkeitä 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: 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 µg 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, kreatiini- ja hydroksiproliniin-arvot normaalistuvat tavallisesti jo 1–2 kuukaudessa, mutta hypotyreoosivaiheen aikana muuttunut sydämen työkapasiteetti vasta noin puolen vuoden kuluessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesta levotyroksiinista imeytyy suolistossa n. 40–75 %. Imeytyminen on yksilöllistä, mikä osaltaan selittää tarvittavissa ylläpitoannoksissa esiintyvät erot. Noin 99,95 % tyroksiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin (n. 50 % tyroksiinia sitovaan globuliiniin (TBG), noin 30 % tyroksiinia sitovaan prealbumiiniin (TBPA) ja n. 10 % seerumin albumiiniin), joten vain noin 0,05 % on veressä vapaana aktiivisena tyroksiinina. Tasapaino lääkeaineen jakautumisessa elimistöön saavutetaan n. 24–48 tuntia lääkkeen otosta. Tyroksiinista syntyy lähinnä maksassa dejodinaasientsyymien vaikutuksesta T3:a ja rT3:a sekä lisäksi mm. tyroksiinin etikkahappo-johdoksia. T3 ja rT3 muuttuvat edelleen dijodityroniineiksi ja muiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Kilpirauhashormoneista muodostuvat glukuronidi- ja sulfaattiersterikonjugaatit erittyvät sappeen ja niillä on enterohepaattista kiertoa.

Tyroksiinin biologinen puoliintumisaika veressä on n. 6–7 vuorokautta, mutta T3:n vain 1–2 vuorokautta. Ero johtunee hormonien erilaisesta sitoutumisasteesta kantajaproteiineihin. Tyroksiinin eliminaatio on nopeutunut hypoproteinemiassa (esim. nefroosi- ja maksakirroosipotilaat) ja hidastunut mm. raskauden aikana. Noin 30–55 % tyroksiiniannoksesta erittyy munuaisten kautta virtsaan ja n. 20–40 % ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Talkki
Magnesiumstearaatti
Perunatarkkelys (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 Oyj
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

26.6.2014