

## 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).

##### Pediatriiset potilaat (25 mikrog tabletti)

Ylläpitoannos on tavallisesti 100–150 mikrog/m<sup>2</sup> (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.

#### 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, T<sub>3</sub>: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 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.

Jos potilas siirtyy käyttämään toista levotyroksiinia 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.

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 aineisiin, erityisesti sympatomimeettisiin amiineihin.

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

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

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos 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 tyrokksiinin imeytymistä suolistosta. Lääkkeiden annon välisen ajan tulisi olla useita tunteja.

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

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

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

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

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

Karbamatsepiini, fenytoiini, fenylibutatsoni ja salisylaatti voivat vaikuttaa tyrokksiinin proteiiniin sitoutumiseen ja aiheuttaa virheellisiä liian alhaisia seerumin kokonaistyroksiini-pitoisuuksia.

Fenytoiini saattaa myös laskea seerumin vapaan tyrokksiinin pitoisuuksia lisäämällä tyrokksiinin puhdistumaa. Samoin rifampisiini voi nopeuttaa tyrokksiinin metaboloitumista maksassa ja täten pienentää tyrokksiinin pitoisuutta elimistössä.

Eräät lääkeaineet ( $\beta$ -salpaajat, kortikosteroidit, amiodaroni) saattavat estää tyrokksiinin muuttumista T3:ksi ja vähentää tyrokksiinin vaikutuksia. Tällöin seerumin T3- ja TSH-pitoisuudet kertovat yleensä hormonitasapainosta enemmän kuin tyrokksiinipitoisuudet.

##### *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.

### *Tyroksiinikinaasin estäjät*

Tyroksiinikinaasin 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 He delmällisyys, 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 sydänsairailla 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, laihumista, lämmönsietokyvyn alenemista, unettomuutta ja kiihtymystä. Erityisesti sydänsairailla 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. 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 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: 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 deiodiutuu 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, aineenvaihdon, 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 Farmakokineetiikka**

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. Tyrokseenista syntyy lähinnä maksassa deijodinaasientsyymien 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  
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 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**

10.3.2020