

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.

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

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

- Hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoito, etenkin aikuisille, kun jodin käyttö ei ole aiheellista.
- Eutyreoottisen struuman uusiutumisen esto struumanpoiston jälkeen leikkauksenjälkeisten hormonipitoisuuksien mukaisesti.
- Hypotyreoosin korvaushoito.
- Kilpirauhassyövän kasvaimen kasvun esto.
- Lisälääkityksenä hypertyreoosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä.
- Diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiotestissä (annokset 75, 100, 150 ja 200 mikrog).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaiden yksilölliset tarpeet täyttävän hoidon toteuttamista varten saatavana on tabletteja, jotka sisältävät levotyrokseeninatriumia 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.

Lukuun ottamatta vastasyntyneitä, joilla on synnynnäinen hypotyreoosi, jossa nopea korvaushoito on tärkeää, kilpirauhashormonihoito aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan asteittain 2–4 viikon välein, kunnes täysi korvausannos saavutetaan.

Pediatriset 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 sovitetaan yksilöllisesti kliinisten löydösten ja kilpirauhashormoni- ja TSH-arvojen perusteella.

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

Iäkkäät potilaat

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa kilpirauhashormonilääkitystä iäkkäämmille potilaille tai potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai vaikea tai pitkäkestoinen hypotyreoosi. Aluksi annetaan pieni annos (esimerkiksi 12,5 mikrog/vrk), minkä jälkeen annosta suurennetaan hitaasti ja kohtalaisen pitkin välein (esim. 12,5 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 (levotyroksiinatriumia 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
Korvaushoito vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille	
Aloitusannos synnynnäisessä hypotyreoosissa	10–15 mikrog/painokilo
Aloitusannos hankinnaisessa hypotyreoosissa	12,5–50
- ylläpitoannos	100–150 mikrog/m ² (kehon pinta-ala)

Lisälääkitys hypertyreosissa tyreostaattilääkityksen yhteydessä	50–100				
Kasvaimen kasvun esto kilpirauhasen syövässä	150–300				
Diagnostinen käyttö kilpirauhasen suppressiotestissä		4 viikkoa ennen testiä	3 viikkoa ennen testiä	2 viikkoa ennen testiä	1 viikko ennen testiä
	Medithyr ox 200 mikro-grammaa	-----	-----	1 tabletti/vrk	1 tabletti/vrk
	Medithyr ox 100 mikro-grammaa	-----	-----	2 tablettia/vrk	2 tablettia/vrk
	Medithyr ox 150 mikro-grammaa	-----	-----	1 tabletti/vrk	1 tabletti/vrk
	Medithyr ox 75 mikro-grammaa	1 tabletti/vrk	1 tabletti/vrk	2 tablettia/vrk	2 tablettia/vrk

Antotapa

Vuorokausiannos voidaan ottaa yhdellä kertaa.

Otto: kerran vuorokaudessa aamuisin tyhjän 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 liuotetaan pieneen vesimäärään vasta juuri ennen lääkkeen antoa. Näin saatava suspensio annetaan pienen lisänestemäärän kera.

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

Hyvänlaatuisen eutyreoottisen struuman hoitoa on jatkettava 6 kuukaudesta 2 vuoteen saakka. Struuman uusiutumisen estoon suositellaan pientä profylaktista jodiannosta (100–200 mikrog/vrk). Jos lääkehoito tänä aikana ei riitä, on harkittava struumaleikkausta tai radiojodihoitoa.

EKG-tutkimus kannattaa tehdä ennen hoidon aloitusta, koska hypotyreosin aiheuttamat EKG-muutokset on mahdollista sekoittaa sydänlihaksen iskemian aiheuttamiin EKG-muutoksiin. Jos aineenvaihdunta tehostuu liian nopeasti (mikä aiheuttaa ripulia, hermostuneisuutta, nopeaa sykettä, unettomuutta, vapinaa ja sydänlihaksen piilevän iskemian yhteydessä toisinaan rasisurintakipua),

annostusta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä päiväksi tai pariiksi ja aloitettava sitten uudelleen pienemmällä annoksella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hoitamaton lisämunuaisten vajaatoiminta, hoitamaton aivolisäkkeen vajaatoiminta ja hoitamaton tyreotoksikoosi.
- Medithyrox-tablettien käyttöä ei saa aloittaa, jos potilaalla on akuutti sydäninfarkti, akuutti myokardiitti tai akuutti pankardiitti.
- Levotyroksiinia ei saa antaa samanaikaisesti hypertyreosin 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, lisämunuaisten vajaatoiminta. Myös kilpirauhasen autonominen liikatoiminta on aina poissuljettava tai hoidettava ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista.

Aloitettaessa levotyroksiinihoitoa potilaille, joilla on psykoottisten häiriöiden riski, on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä levotyroksiiniannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti hoidon alussa. Potilaan tilaa neuvotaan seuraamaan. Jos psykoottisten häiriöiden merkkejä ilmaantuu, on harkittava levotyroksiiniannoksen 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 lisämunuaisten vajaatoiminnan korvaushoito on aloitettava tarvittaessa.

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

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

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

Jos levotyroksiinihoidon vakiinnuttua siirrytään käyttämään toisen valmistajan valmistetta, annostusta suositellaan muutettavaksi potilaan kliinisen vasteen ja laboratoriotulosten mukaisesti.

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

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

Diabetesta sairastavat ja antikoagulanttihoitoa saavat potilaat, ks. kohta 4.5.

EKG-tutkimus on suositeltavaa tehdä ennen levotyroksiinihoidon aloitusta, koska hypotyreoosin aiheuttamat muutokset on mahdollista sekoittaa sydänlihaksen iskemian aiheuttamiin muutoksiin.

Kilpirauhaslääkitystä saavien lasten vanhemmille on kerrottava, että hoidon ensimmäisten kuukausien aikana voi ilmetä hiustenlähtöä, mutta vaikutus on yleensä tilapäinen ja hiukset kasvavat yleensä takaisin.

Varovaisuus on tarpeen, kun levotyroksiinia annetaan epilepsiaa sairastaville potilaille. Levotyroksiininatriumhoidon aloituksen yhteydessä on raportoitu harvoin kouristuskohtauksia, ja ne voivat liittyä kilpirauhashormonin kouristuskynnykseen kohdistuvaan vaikutukseen.

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

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:

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

Kumariinijohdannaiset:

Antikoagulanttihoitoon vaikutus voi voimistua. Levotyroksiini syrjäyttää verenhiutelmien estäviä lääkkeitä 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 levotyroksiinin tehoon. Kilpirauhashormoniarvojen tiivistä seuranta suositellaan. Levotyroksiinin annostusta on tarvittaessa muutettava.

Fenytoiini:

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

Kolestyramiini, kolestipoli:

Ioninvaihtohartsin, kuten kolestyramiinin ja kolestipolin, ottaminen suun kautta estää levotyroksiininatriumin imeytymisen. Siksi levotyroksiininatrium 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 levotyroksiinin vaikutusta. Siksi levotyroksiinia sisältävät lääkkeet on otettava vähintään 2 tuntia ennen alumiinia sisältäviä lääkkeitä.

Sama koskee myös rautaa ja kalsiumsuoloja sisältäviä lääkevalmisteita.

Salisylaatit, dikumaroli, furosemiidi, klofibraatti

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

Orlistaatti:

Hypotyreoosia ja/tai hypotyreoosin hoitotasapainon heikkenemistä voi ilmetä silloin, kun orlistaatti ja levotyroksiini otetaan samaan aikaan. Tämä voi johtua jodisuolojen ja/tai levotyroksiinin 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 suurentavat TSH:n pitoisuutta seerumissa.

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet:

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet, kuten barbituraatit tai karbamatsepiini, voivat lisätä levotyroksiinin maksapuhdistumaa.

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-tablettien annostuksen säätäminen voi olla tarpeen etenkin soijalisän sisältävää ravitsemusta aloitettaessa tai tällaisen ravitsemuksen lopettamisen jälkeen.

Trisykliset masennuslääkkeet:

Levotyroksiini lisää reseptorien herkkyyttä katekoliamiineille ja nopeuttaa siten vastetta trisyklisille masennuslääkkeille (esim. amitriptyliini, imipramiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Levotyrokksiinihoitoa 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 levotyrokksiinihoitoa saavan raskaana olevan naisen on käytävä TSH-määrityksessä jokaisen raskauskolmanneksen aikana, jotta voidaan varmistaa, että hänen seerumin TSH-arvonsa ovat raskauskolmannesta vastaavalla viitevälillä. Koska seerumin suurentuneet TSH-arvot ovat samaa luokkaa kuin ennen hedelmöitymistä, levotyrokksiiniannostus 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 levotyrokksiiniannokset 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 hypotyreoosia.

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Koska levotyrokksiini 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, rasisusrintakiputilat, hypertensio, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, painonlasku, vapina, levottomuus, ärssyntyvyys, unettomuus, hyvänlaatuisen kallon sisäinen hypertensio lapsilla, hengenahdistus, lisääntynyt ruokahalu, vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, krampit, ohimenevä hiustenlähtö lapsilla, lihaskouristukset, lihasheikkous, ahdaskalloisuus imeväisillä ja epifyysin enenaikainen sulkeutuminen lapsilla, epäsäännölliset kuukautiset, päänsärky, punastuminen, kuume ja hikoilu, huono lämmönsieto lapsilla.

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 ja hengitysteissä. Angioedeematapauksia on ilmoitettu.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 beetasymptomimeettisiä 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.

Levotyrokseeni muuntuu osittain liotyroniiniksi (T₃) etenkin maksassa ja munuaisissa ja kulkeutuu elimistön kudoksiin, minkä jälkeen havaitaan kilpirauhashormonille ominaiset, T₃-reseptorien aktivaation välityksellä tapahtuvat vaikutukset kehitykseen, kasvuun ja metaboliaan.

Kilpirauhashormonikorvaushoito johtaa metabolisten prosessien normalisoitumiseen. Täten levotyrokseenin anto pienentää huomattavasti esimerkiksi hypotyreoosin vuoksi suurentunutta kolesterolipitoisuutta.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annosteltu levotyrokksiini imeytyy lähes pelkästään ohutsuolen alkuosasta.

Jopa $\leq 80\%$ (määrään vaikuttaa pitkälti lääkkeen galeenisen muodon tyyppi) paastotilassa otetusta oraalisesta levotyrokksiinista imeytyy elimistöön, pääasiassa ohutsuolen yläosasta. Imeytyminen vähenee huomattavasti, jos valmiste otetaan aterian yhteydessä. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 2–3 tunnissa valmisteen oton jälkeen.

Suun kautta annon jälkeen lääkkeen vaikutus todetaan 3–5 vuorokauden kuluttua. Levotyrokksiini 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 levotyrokksiinin sitoutumisaste proteiineihin on suuri, se ei poistu hemodialyysissä eikä hemoperfuusiossa.

Levotyrokksiinin 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 kolmasos muualla kuin kilpirauhasessa olevasta levotyrokksiinin 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. Levotyrokksiinin metabolinen kokonaispuhdistuma on noin 1,2 l plasmaa/vrk.

Vain pieni määrä levotyrokssiinia läpäisee istukan. Tavanomaisia annoksia käytettäessä levotyrokssiinia erittyy rintamaitoon vain pieniä määriä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Levotyrokksiinin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä.

Pitkäaikaistoksisuus:

Levotyrokksiinin pitkäaikaistoksisuutta on tutkittu eri eläinlajeilla (rotta, koira). Rotilla havaittiin hepatopatian oireita, spontaanin nefroosin ilmenemisen yleistymistä sekä elinten painon muutoksia suuria annoksia käytettäessä. Koirilla ei havaittu merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksisuus:

Hyvin pieni määrä kilpirauhashormonia läpäisee istukan.

Kun levotyrokssiinia annettiin rotille tiineyden alkuvaiheessa, haittavaikutuksia (mukaan lukien sikiön ja vastasyntyneen kuolema) ilmeni vain hyvin suuria annoksia käytettäessä. Hiiristä ilmoitettiin joitakin vaikutuksia raajojen muodostumiseen ja chinchilloista vaikutuksia keskushermoston kehittymiseen, mutta marsuilla ja kaneilla tehdyissä teratologisissa tutkimuksissa ei havaittu synnyntäisten poikkeavuuksien lisääntymistä.

Tiedossa ei ole eläintutkimuksia, joissa olisi selvitetty vaikutuksia hedelmällisyyteen. Miehen ja naisen hedelmällisyyden heikkenemisestä ei ole tietoja. Tällaisia vaikutuksia ei epäillä, eikä niistä ole näyttöä.

Mutageenisuus:

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

Karsinogeenisuus:

Levotyrokksiinilla ei ole tehty pitkäkestoisia eläintutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosajauhe
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

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 (pakkaus koot)

Läpipainopakkaus:

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

Kaikkia pakkauskokoja 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.09.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2020

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.

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

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

- Behandling av godartad eutyreoid struma, särskilt till vuxna, då behandling med jod inte är indicerat.
- Återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyreoid struma, beroende på hormonstatus efter operation.
- Substitutionsterapi vid hypotyreos.
- Hämning av tumörtillväxt vid tyreoidcancer.
- Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos.
- Diagnostiskt bruk vid suppressionstest av sköldkörteln (doserna 75, 100, 150 och 200 mikrogram)

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 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.

Med undantag av nyfödda med medfödd hypotyreos, där snabb ersättning är viktig, ska behandling med tyreoidhormon inledas med en låg dos som ökas gradvis med 2–4 veckors mellanrum tills full ersättningsdos uppnåtts.

Pediatrik 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 barn med förvärvad hypotyreos är den rekommenderade startdosen 12,5–50 mikrogram per dag. Dosen ska ökas gradvis med 2–4 veckors mellanrum enligt kliniska fynd och nivåer av tyreoidhormon och TSH tills full substitutionsdos nås.

Äldre patienter

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. 12,5 mikrogram/dygn) som sedan ökas långsamt och med relativt långa intervaller (t.ex. 12,5 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 korrigerande 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 eutyroid struma	75–200
Återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyroid struma	75–200
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos vuxna	
- startdos	25–50
- underhållsdos	100–200
Substitutionsterapi till nyfödda, spädbarn och barn	
Startdos vid medfödd hypotyreos	10–15 mikrogram/kg kroppsvikt
Startdos vid förvärvad hypotyreos	12,5–50
- underhållsdos	100–150 mikrogram/m ² (kroppsyta)
Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos	50–100

Hämning av tumörtillväxt vid tyreoidacancer	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 mikrogram	-----	-----	1 tablett/dygn	1 tablett/dygn
	Medithyrox 100 mikrogram	-----	-----	2 tabletter/dygn	2 tabletter/dygn
	Medithyrox 150 mikrogram	-----	-----	1 tablett/dygn	1 tablett/dygn
	Medithyrox 75 mikrogram	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 godartad eutyreoid struma krävs en behandlingstid på 6 månader upp till 2 år. För att förebygga återfall av struma rekommenderas profylax med en låg dos jod (100–200 mikrogram/dygn). Om behandlingen med läkemedel inte varit tillräcklig inom den angivna tiden ska kirurgisk eller radiojodbehandling övervägas.

EKG ska helst utföras innan behandling påbörjas, eftersom EKG-förändringar på grund av hypotyreos kan förväxlas med EKG-förändringar som orsakas av hjärtmuskelischemi. Vid för snabb ökning av metabolismen (vilket orsakar diarré, nervositet, snabb puls, sömnlöshet, darningar och ibland kärilkramp hos patienter med latent hjärtmuskelischemi) måste dosen minskas eller avbrytas i en eller två dagar, och därefter återupptas på en lägre nivå.

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

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

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

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

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.

Vid eventuellt byte till en annan tillverkares produkt efter att behandling med levotyroxin har etablerats rekommenderas justering av dosen utifrån patientens kliniska svar på behandlingen och de erhållna laboratorievärdena.

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.

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

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

Det rekommenderas att EKG utförs innan behandling påbörjas, eftersom EKG-förändringar på grund av hypotyreos kan förväxlas med EKG-förändringar som orsakas av hjärtmuskelsischemi.

Föräldrar till barn som får tyreoideapreparat ska informeras om att håravfall kan förekomma under de första behandlingsmånaderna, men denna effekt är vanligtvis övergående och håret växer vanligtvis tillbaka.

Försiktighet krävs när levotyroxin ges till patienter med epilepsi i anamnesen. Krampanfall har sällan rapporterats i samband med start av behandling med levotyroxinnatrium och kan vara förknippad med effekten av tyreoidhormoner på anfallströskeln.

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

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 tillräddig 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 eller karbamazepin kan öka leverclearance för levotyroxin.

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 Medithyrox kan vara nödvändig, särskilt då användning av näring som innehåller sojatillskott påbörjas eller efter avslutad användning.

Tricykliska antidepressiva medel:

Levotyroxin ökar receptorernas känslighet för katekolaminer, vilket påskyndar svaret på tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin, imipramin).

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. Eftersom de förhöjda 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

Små mängder 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, hypertoni, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, viktnedgång, diarré, illamående, diarré, kräkningar, kramper, övergående håravfall hos barn, muskelsvaghet, kraniosinuos hos spädbarn och för tidig slutning av epifysen hos barn, oregelbunden menstruation, huvudvärk, blodvallningar, feber och svettningar, värmeintolerans hos barn.

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

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

Symptom 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 symptom 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.

Levotyroxin omvandlas delvis till liotyronin (T_3), särskilt i lever och njurar, och passerar till kroppsvävnader. Detta åstadkommer de karakteristiska effekterna av tyreoidhormon på utveckling, tillväxt och metabolism, som förmedlas genom aktivering av T_3 -receptorer.

Ersättning av tyreoidhormon leder till normalisering av metaboliska processer. Således resulterar administrering av levotyroxin bl.a. i en signifikant minskning av förhöjt kolesterol orsakad av hypotyreos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levotyroxin som ges oralt absorberas nästan uteslutande i den övre delen av tunntarmen. Upp till 80 % (mängden beror till stor del på den galeniska formuleringen) av levotyroxin som administreras oralt på fastande mage absorberas, främst i den övre delen av tunntarmen. Absorptionen minskar signifikant om läkemedlet ges tillsammans med mat. Maximal koncentration i plasma uppnås cirka 2–3 timmar efter intag.

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 extratyroidala mängden levotyroxin, vilket snabbt växlas med levotyroxinet i serum.

Tyreoideahormoner 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.

Endast små mängder levotyroxin passerar placenta. Vid normala behandlingsdoser utsöndras endast mycket små mängder levotyroxin i bröstmjolk.

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 nefroser och förändringar i organvikt observerats hos råttor. Inga signifikanta biverkningar observerades hos hundar.

Reproduktionstoxicitet:

Endast små mängder tyreoideahormoner passerar placenta.

Efter administrering av levotyroxin vid tidig dräktighet hos råttor förekom biverkningar (inklusive fosterdöd och neonatal död) endast vid mycket höga doser. Vissa effekter på bildning av extremiteter hos möss och utveckling av centrala nervsystemet hos chinchilla har rapporterats, men i teratologiska studier på marsvin och kaniner observerades ingen ökning av medfödda missbildningar.

Djurstudier avseende effekter på fertilitet är inte kända. Det finns inga tillgängliga data avseende försämring av manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns ingen misstanke om eller bevis på att detta kan ske.

Mutagenicitet:

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

Karcinogenicitet:

Inga långtidsstudier på djur har utförts med levotyroxin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosapulver
Kroskarmellosnatrium
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

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 destruktions

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

Datum för det första godkännandet: 01.09.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.06.2020