

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levothyroxine SERB 200 mikrog/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 200 mikrogrammaa levotyrokseeninatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Myksedeemakooma.
- Sentraalinen tai perifeerinen hypotyreoosi potilailla, joilla suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista erityisesti nielemisvaikeuksien tai imeytymishäiriöiden vuoksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- T3-, T4- ja TSH-tasot suositellaan testaamaan ennen hoitoa sekä annoksen säätämiseksi.
- Annostus vaihtelee hypotyreoosin vaikeusasteen, potilaan iän ja yksilöllisen sietokyvyn mukaan.
- Levotyrokseeni-injektion päivittäistä antoa on jatkettava, kunnes potilas sietää suun kautta otettavan annoksen ja on kliinisesti vakaa.

Aikuiset

Myksedeemakooma:

Ensimmäisenä päivänä suositellaan 200–500 mikrogramman aloitusannosta hitaana infuusiona laskimoon laimennettuna 100–250 ml:aan keittosuolaliuosta, jolloin laimennetun liuoksen pitoisuus on 2 mikrog/ml.

Vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien tai kuoleman kohonneen riskin vuoksi aloitusannos ei saa ylittää 500 mikrogrammaa. Päivittäinen ylläpitoannos on 1,6 mikrogrammaa painokiloa kohti (100–120 mikrogrammaa). Laskimoon annettavan annoksen on oltava 75 % em. annoksesta.

Kilpirauhasen vajaatoiminta, jos suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen:

Suun kautta otetusta levotyrokseenitabletista noin 70–80 % imeytyy ruoansulatuskanavasta terveillä paastonneilla aikuisilla (ks. kohta 5.2). Siksi parenteraalisessa annossa levotyrokseenia tulee antaa aloitusannos, joka vastaa 70–80 %:a eutyreoosin saavuttamiseen tarvittavasta suun kautta otettavasta annoksesta.

- Täydellinen hormonikorvaushoito aikuisilla vaatii keskimäärin 100–150 mikrogrammaa yhtenä vuorokausiannoksena.

Tähän annokseen siirrytään asteittain ja varovaisesti: aloitetaan 25 mikrogrammalla päivässä ja nostetaan sitten päivittäistä annosta 25 mikrogrammalla viikon välein.

- Kun annos on pysynyt vakaana riittävän pitkään, kilpirauhashormonipitoisuudet testataan uudelleen. T3- ja T4-pitoisuuksia on seurattava yliannostuksen varalta. Lisäksi TSH-tasojen normalisoitumista on seurattava perifeerisen hypotyreoosin varalta.

Iäkkäät potilaat

Annosta voi olla hyvä nostaa hitaammin erityisesti iäkkäille henkilöille, joilla on tunnettuja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Näille potilaille hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla ja nostaa pienemmin lisäyksiä asteittain. Ylläpitoannos voi olla pienempi kuin TSH-tasojen normalisoimiseksi tarvittava annos.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Kokemuksia käytöstä munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän.

Pediatriset potilaat

Myksedeemakooma:

Kokemuksia käytöstä myksedeemakoomaa sairastaville lapsille on hyvin vähän. Tällaisessa tapauksessa voitaisiin kuitenkin antaa suositeltu aloitusannos 10 mikrog/kg ja sen jälkeen pienempiä annoksia ylläpitohoitona.

Kilpirauhasen vajaatoiminta, jos suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen:

Päivittäinen korvaushoitoannos lapsille on 10–15 mikrogrammaa painokiloa kohti päivässä. Jos suonensisäinen hoito on tarpeen, annos saa olla enintään 50–80 % suun kautta otettavasta annoksesta. Kaikissa tapauksissa annos on sovitettava yksilöllisesti.

Antotapa

Injektio laskimoon.

Injektio lihakseen on mahdollinen.

Myksedeemakooman hoitoon aloitusannos suositellaan antamaan hitaana infuusiona laskimoon laimennettuna 250 ml:aan keittosuolaliuosta, jolloin laimennetun liuoksen pitoisuus on 2 mikrog/ml.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dekompensoituneet sydänsairaudet (esim. akuutti sydäninfarkti, akuutti sydänlihastulehdus, akuutti pankardiitti).

Hoitamaton lisämunuaisten vajaatoiminta.

Hoitamaton hypertyreoosi.

Hoitamaton aivolisäkkeen vajaatoiminta (kun se johtaa hoitoa vaativaan lisämunuaisten vajaatoimintaan).

Levotyroksiinin ja hypertyreoosin hoitoon käytettävien tyreostaattien yhdistelmä on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen kilpirauhashormonihoidon aloittamista seuraavat sairaudet tai tilat on poissuljettava tai hoidettava:

- sepelvaltimotauti
- angina pectoris
- verenpainetauti
- aivolisäkkeen ja/tai lisämunuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen autonominen toiminta.

Vähäistäkin lääkityksen aiheuttamaa hypertyreoosia on vältettävä potilailla, joilla on sepelvaltimoiden vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, takykardinen rytmihäiriö, ei-akuutti sydänlihastulehdus tai krooninen hypotyreoosi tai joilla on ollut sydäninfarkti. Näiden potilaiden kilpirauhasarvot on tarkistettava useammin kilpirauhashormonihoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhashormonia ei pidä käyttää painonpudotukseen. Levotyrokseenihoito ei johda painon laskuun eutyreoottisilla potilailla. Huomattavat annokset voivat aiheuttaa vakavia, jopa henkeä uhkaavia haittavaikutuksia, erityisesti yhdessä tiettyjen laihdutusvalmisteiden, kuten sympatomimeettisten amiinien, kanssa.

Jos potilas siirtyy käyttämään toista levotyrokseenia sisältävää valmistetta, potilasta on mahdollisen kilpirauhashormonien epätasapainon riskin takia seurattava huolellisesti siirtymäkauden aikana, muun muassa lääkärintarkastuksin ja laboratoriotarkastuksin. Joillakin potilailla annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Koska suun kautta otettavan lääke muodolla ja injisoitavalla lääke muodolla on erilainen biologinen hyötyosuus, annos on sovittava potilaalle huolellisesti toiseen lääke muotoon siirryttäessä (ks. kohta 4.2).

Nykyinen tai aiemmin sairastettu sydän- ja verisuonisairaus

Laskimoon/lihakseen annettuun levotyrokseeniin voi liittyä sydäntoksisuutta (erityisesti rytmihäiriöt, takykardia, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen ja kuolema) potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairaus (erityisesti sepelvaltimotauti, rytmihäiriöt, verenpainetauti, dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta).

Koska sydän- ja verisuonitautien esiintyvyys on suurempaa iäkkäillä, varovaisuutta on noudatettava, kun levotyrokseeniliuosta annetaan injektio-/infusionesteinä iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on tunnettuja sydämen riskitekijöitä. Varovaisuus voi olla tarpeen näissä väestöryhmissä, myös annoksilla, jotka ovat suositellun annosalueen alapäässä (ks. kohta 4.2).

Sydämen tilan säännöllinen ja huolellinen seuranta on tarpeen hoidon aloitusvaiheessa ja koko hoidon ajan.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa lisämunuaisen vajaatoimintaa, siihen on annettava asianmukaista korvaushoitoa ennen tyrokseenihoidon aloittamista, jotta vältetään akuutti lisämunuaisen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Vastasyntyneet keskoset, joilla on pieni syntymäpaino

Hemodynaamisia parametreja on tarkkailtava, kun levotyrokseenihoito aloitetaan keskosille, joiden syntymäpaino on hyvin pieni. Näille potilaille saattaa tulla verenkiertokollapsi lisämunuaiskuoren toiminnan kehittymättömyyden takia.

Diabetes

Levotyrokseenin aloittaminen potilaille, jotka saavat diabeteslääkitystä, saattaa lisätä diabetes- tai insuliinilääkkeiden tarvetta. Metabolisia arvoja on tarkkailtava huolellisesti diabetespotilailla (ks. kohta 4.5).

Epilepsia

Koska epilepsiapotilailla on riski saada kouristuskohtauksia, näiden potilaiden seuranta on suositeltavaa koko levotyrokseenihoidon ajan.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien angioedeema), jotka ovat joskus olleet vakavia, on raportoitu käytettäessä Levothyroxine SERB -valmistetta. Jos allergisten reaktioiden merkkejä ja oireita ilmenee, hoito Levothyroxine SERB -valmisteella on keskeytettävä ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Raskaana olevat naiset

Kliinistä ja laboratorioseurainta on tehostettava mahdollisimman varhaisessa vaiheessa raskaana oleville naisille, erityisesti raskauden ensimmäisen puoliskon aikana, jotta hoitoa voidaan tarvittaessa säätää (ks. kohta 4.6).

Osteoporoosi

Kun levotyroksiinihoitoa annetaan postmenopausaalisille naisille, joilla osteoporoosiriski on suurentunut, levotyroksiininatriumin annos on titrattava pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen annokseen ja kilpirauhasen toimintaa on seurattava tiheämmin, jotta levotyroksiinipitoisuus ei ylitä fysiologista ylärajaa (ks. kohta 4.8).

Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt

Biotiini voi vaikuttaa biotiinin/streptavidiinin yhteisvaikutukseen perustuviin kilpirauhasen immunomäärityksiin, mikä voi johtaa virheellisiin liian mataliin tai korkeisiin testiarvoihin. Interferenssin riski kasvaa, kun biotiinia on käytetty suurina annoksina. Laboratoriokokeiden tuloksia tulkittaessa on otettava huomioon mahdollinen biotiinin aiheuttama interferenssi, erityisesti jos havaitaan epäjohtonukaisuutta kliinisen tilan kanssa. Jos potilaat käyttävät biotiinia sisältäviä valmisteita, laboratorihenkilökunnalle on ilmoitettava tästä kilpirauhaskokeita tilattaessa. Jos saatavilla on vaihtoehtoisia testejä, jotka eivät ole alttiita biotiinin vaikutukselle, niitä on käytettävä (ks. kohta 4.5).

Levotyroksiini ja muut hoidot

Seuranta on tarpeen, jos potilas saa levotyroksiinia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan (esim. amiodaroni, tyrosiinikinaasin estäjät, salisylaatit ja furosemidi suurina annoksina). Ks. myös kohta 4.5.

Diabeetikot ja antikoagulanttihoitoa saavat potilaat, ks. kohta 4.5.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum L.*)

Mäkikuisman käyttö voi lisätä levotyroksiinin metaboloitumista maksassa, mikä pienentää kilpirauhashormonin pitoisuutta seerumissa ja aiheuttaa riskin vähäisemmästä kliinisestä tehosta. Sen vuoksi kilpirauhashormonin korvaushoitoa saavien potilaiden kilpirauhashormoniannosta voi olla tarpeen suurentaa, jos näitä valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Varotoimia edellyttävät yhdistelmät

Diabeteslääkkeet

Levotyroksiini voi heikentää diabeteslääkkeiden verensokeria alentavaa vaikutusta (esim. metformiini, glimepiridi, glibenklamidi ja insuliini). Siksi diabetespotilaiden verensokeripitoisuus on tarkistettava säännöllisesti erityisesti kilpirauhashormonihoidon alussa ja lopussa. Myös diabeteslääkkeen annostusta on tarvittaessa muutettava.

Kumariinijohdannaiset

Levotyroksiini voi voimistaa kumariinijohdannaisien vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiineista. Siksi veren hyötymisarvoja on seurattava säännöllisesti samanaikaisen hoidon aikana. Tarvittaessa antikoagulantin annostusta on muutettava (pienennettävä).

Propyyliourasiili, glukokortikoidit ja beetasalpaajat (erityisesti propranololi)

Nämä aineet estävät T4:n muuttumista T3:ksi ja voivat johtaa T3:n pitoisuuden pienenemiseen seerumissa.

Amiodaroni ja jodia sisältävät varjoaineet

Jodipitoisuutensa vuoksi nämä aineet voivat laukaista sekä hyper- että hypotyreoosin. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kyhmystruuma, jossa kyhmyt voivat mahdollisesti toimia autonomisesti. Amiodaroni estää T4:n muuttumista T3:ksi, mikä johtaa T3:n pitoisuuden pienenemiseen seerumissa ja TSH:n pitoisuuden suurenemiseen seerumissa.

Salisylaattit, dikumaroli, furose midi, klofibraatti

Salisylaattit (erityisesti yli 2,0 gramman annokset päivässä), dikumaroli, suuret furosemediannokset (250 mg) sekä klofibraatti ja muut aineet voivat syrjäyttää levotyroksiinin plasman proteiineista. Tämä voi johtaa alkuvaiheessa vapaiden kilpirauhashormonien tilapäiseen nousuun, jota seuraa kilpirauhashormonien kokonaispitoisuuden lasku.

Estrogeenia sisältävät ehkäisyvalmisteet, vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon käytetyt lääkkeet

Estrogeenia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käyttö tai postmenopausaalisilla naisilla hormonikorvaushoito saattaa lisätä levotyroksiinin tarvetta. Levotyroksiinin sitoutuminen voi suurentua, mikä voi johtaa virheellisiin diagnooseihin ja virheisiin hoidossa.

Sertraliini, klorokiini/proguaniili

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

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

Barbituraatit, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja muut maksan entsyymejä indusoivat lääkeaineet voivat lisätä levotyroksiinin maksapuhdistumaa, mikä pienentää pitoisuutta plasmassa.

Proteaaasin estäjät

Joidenkin ilmoitusten mukaan proteaaasin estäjät voivat lopinaviirin/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti annettuna johtaa levotyroksiinin tehon menettämiseen. Sen vuoksi kilpirauhashormoniarvoja ja kliinisiä oireita on seurattava tiiviisti, jos potilas käyttää samanaikaisesti levotyroksiinia ja proteaaasin estäjiä.

Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. imatinibi, sunitinibi, sorafenibi, motesanibi)

Nämä lääkeaineet voivat heikentää levotyroksiinin tehoa. Sen vuoksi kilpirauhashormoniarvoja ja kliinisiä oireita on seurattava tiiviisti, jos potilas käyttää samanaikaisesti levotyroksiinia ja tyrosiinikinaasin estäjiä.

Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levotyroksiini-injektioiden käytöstä raskaana oleville naisille on olemassa tietoa vain rajallisesti. Levotyroksiini ei läpäise helposti istukkaa, eikä sen antamisella sopivina annoksina ole vaikutuksia

sikiöön. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista ei ole saatu riittäviä tietoja lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3).

Kilpirauhashormonihoitoa on tärkeää jatkaa koko raskauden ajan, jotta äidin hormonitasapaino säilyy hyvänä raskauden kannalta (ja erityisesti sikiön hypotyreoosin riskin vähentämiseksi). Kliinistä ja laboratorioseurantaa on tehostettava mahdollisimman pian erityisesti raskauden alkupuoliskolla, jotta hoitoa voidaan tarvittaessa muuttaa. Kaikissa tapauksissa on suositeltavaa tehdä vastasyntyneelle lapselle kilpirauhasen toiminnan arviointi.

Raskauden aikana levotyroksiinia ei saa käyttää samanaikaisesti hypertyreoosin hoitoon käytettyjen tyreostaattien kanssa. Vain vähäinen määrä levotyroksiinia läpäisee istukan, kun taas suuret määrät tyreostaatteja siirtyvät äidistä lapseen. Tämä voi aiheuttaa sikiön hypotyreoosin.

Imetys

Imettävillä naisilla, joilla T4-pitoisuus on tasapainossa, levotyroksiini erittyy rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Näin ollen korvaushoito levotyroksiinilla on mahdollinen rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tälle lääkevalmisteelle ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Hypo- tai hypertyreoosi voivat vaikuttaa hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Levothyroxine SERB -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Jos potilas ei siedä annettua annosta tai saa yliannostuksen, voi esiintyä hypertyreoosille tyypillisiä oireita, erityisesti jos annosta nostetaan liian nopeasti hoidon alussa. Näissä tapauksissa vuorokausiannosta on pienennettävä tai lääkitys on lopetettava useaksi päiväksi. Hoito voidaan aloittaa uudelleen varovasti annosta säätämällä, kun haittavaikutukset ovat hävinneet.

Jos esiintyy yliherkkyyttä levotyroksiinille tai Levothyroxine SERB -valmisteen muille aineille, allergisia reaktioita voi ilmetä iholla (esim. angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma) ja hengitysteissä.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraaviin esiintyvyyden mukaisiin kategorioihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: yliherkkyys

Umpieritys

Yleinen: hypertyreoosi

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleinen: unettomuus

Yleinen: hermostuneisuus

Tuntematon: levottomuus

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Harvinainen: aivojen valekasvain erityisesti lapsilla

Tuntematon: vapina

Sydän

Hyvin yleinen: sydämentykytykset

Yleinen: takykardia

Tuntematon: rytmihäiriöt, rasitusrintakipu

Verisuonisto

Tuntematon: punoitus, verenkiertokollapsi vastasyntyneillä keskosilla, joilla on pieni syntymäpaino (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: ripuli, oksentelu ja pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: lihasheikkous ja krampit, osteoporoosi kilpirauhasen toimintaa hillitsevillä levotyroksiiniannoksilla, erityisesti postmenopausaalisilla naisilla, pääasiassa pitkäkestoisessa hoidossa

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: kuukautiskierron epäsäännöllisyys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: huono lämmönsieto, kuume

Tutkimukset

Tuntematon: laihtuminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Tämä ilmenee aikuisilla tyreotoksikoosina. Tyreotoksikoosikriisin tapauksessa annostusta on pienennettävä huomattavasti tai hoito keskeytettävä muutamaksi päiväksi. Sen jälkeen hoitoa jatketaan pienemmillä annoksilla kilpirauhasarvojen seurannan jälkeen.

Vakavassa yliannostuksessa injektio-/infusionesteenä annettavan levotyroksiinihoidon annostusta on muutettava (annosta pienennetään tai anto keskeytetään väliaikaisesti). Lisäksi on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisen tilan perusteella, mm. erityisesti beetasalpaajat. Suurentunut T3-pitoisuus on yliannostuksen indikaattorina suurentunutta T4- tai fT4-pitoisuutta luotettavampi.

Yliannostuksessa ja myrkytyksessä aineenvaihdunnalliset toiminnot voivat voimistua kohtalaisesti tai vaikeasti (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen suuruudesta riippuen suositellaan hoidon keskeyttämistä ja kokeiden tekemistä.

Ihmisillä ilmenneissä myrkytystapauksissa suun kautta annetut 10 mg:n levotyrokksiiniannokset siedettiin ilman komplikaatioita. Vitaalitoimintoja (hengitys ja verenkierto) vaarantavia vaikeita komplikaatioita ei ole odotettavissa paitsi sepelvaltimotaudissa. Tyreotoksikoosikriisin, kouristusten, sydämen vajaatoiminnan ja kooman tapauksista on kuitenkin raportoitu. Yksittäisiä sydänperäisen äkkikuoleman tapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat väärinkäyttäneet levotyrokksiinia useiden vuosien ajan.

Akuutin yliannostuksen tapauksessa hoito on yleensä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Beetasalpaajia voidaan antaa, jos ilmenee vaikeita beetasympatomimeettisiä oireita, kuten takykardiaa, ahdistusta, kiihtyneisyyttä ja hyperkinesiaa.

Kilpirauhasen toimintaa hillitseviä lääkkeitä ei ole asianmukaista käyttää, koska kilpirauhanen on jo aiemmin täysin inaktivoitunut.

Erittäin suurilla annoksilla tapahtuvissa myrkytystapauksissa plasmafereesistä voi olla apua.

Levotyrokksiinin yliannostus edellyttää pitkää seurantajaksoa. Koska levotyrokksiini muuntuu asteittain liotryroniiniksi, oireet voivat ilmetä jopa kuuden vuorokauden viiveellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kilpirauhashormonit, ATC-koodi: H03AA01

Vaikutusmekanismi

Kilpirauhashormonit vaikuttavat fysiologisesti ohjaamalla DNA:n transkriptiota ja proteiinisynteesiä. Trijodityroniini (T3) leviää solun ytimeen ja sitoutuu DNA:han sitoutuneisiin kilpirauhasreseptoreihin. Tämä ytimessä sijaitseva hormoni-reseptorikompleksi aktivoi geneettisen transkription sekä lähetti-RNA:n ja soluliman proteiinien synteesin. Kilpirauhashormonien fysiologiset vaikutukset johtuvat pääasiassa T3:sta, josta suurin osa (noin 80 %) syntyy dejodinoitumalla T4:stä perifeerisissä kudoksissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ensisijaista farmakodynaamista vastetta levotyrokksiinille injektio-/infuusionesteinä annettuna on tutkittu myksedeemakoomaa tai hypotyreoosia sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa osoitettiin, että näillä potilailla laskimoon annettu levotyrokksiini kykenee nostamaan T4:n pitoisuuksia veressä ja samanaikaisesti alentamaan TSH-pitoisuuksia.

Toissijaisesta farmakokineettisestä vasteesta on tehty *in vitro* -tutkimuksia, joissa löydettiin levotyrokksiinin ja konjugoidun sterolin 17-beeta-estradiolin (E₂17βG) yhteisiä sitoutumispaikkoja veri-aivoesteen OATP 1c1 -kuljettajissa, mikä viittaa levotyrokksiinin ja muiden aineiden väliseen kilpailuun niiden läpäistessä veri-aivoestettä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Parenteraalisen annon jälkeen synteettistä levotyrokssiinia ei pysty erottamaan endogeenisesti erittyvästä luonnollisesta hormonista.

Jakautuminen

Yli 99 % veressä kiertävistä kilpirauhashormoneista sitoutuu plasman proteiineihin, erityisesti tyroksiinia sitovaan globuliiniin (TBG), tyroksiinia sitovaan prealbumiiniin (TBPA) ja albumiiniin, joiden sitoutumiskapasiteetti ja affiniteetti vaihtelevat hormonista riippuen. Mitä suurempi on plasman proteiineihin sitoutuneiden kilpirauhashormonien pitoisuus, sitä pienempi on vapaan hormonin pitoisuus. Ainoastaan jälkimmäinen on metabolisesti aktiivinen.

Laskimoon annon jälkeen jakautumistilavuudeksi on arvioitu 11,6 litraa terveillä henkilöillä ja 14,7 litraa hypotyreoosia sairastavilla potilailla.

Biotransformaatio

Kilpirauhashormonien pääasiallinen aineenvaihduntareitti on peräkkäinen dejodinoituminen. Noin 80 % verenkierrossa olevasta T3:sta on syntynyt perifeeristen kudosten T4:stä dejodinoitumalla. T4 ja T3 hajoavat pääasiallisesti maksassa. T4:n dejodinoitumista tapahtuu myös tietyissä muissa paikoissa, erityisesti munuaisissa ja muissa kudoksissa. Noin 80 % T4:n vuorokausiannoksesta dejodinoituu, jolloin syntyy yhtä suuri määrä T3:a ja rT3:a (käänteinen T3). T3 ja rT3 dejodinoituvat sitten vuorostaan diiodityroniiniksi (T2). Kilpirauhashormonit metaboloituvat myös konjugoitumalla sulfaatin ja glukuronihapon kanssa, ja ne erittyvät suoraan sappeen ja suoleen, jossa ne kulkevat enterohepaattisen kierron läpi.

Eliminaatio

Levotyrokseenin puhdistuman arvioidaan olevan eutyreoottisilla potilailla noin 0,050 l/h. Hypotyreoosia sairastavilla se on hieman suurempi (0,053 l/h). Levotyrokseenin eliminaation puoliintumisaikasi on arvioitu 6–7 vuorokautta terveillä henkilöillä ja 9–10 vuorokautta mykxedeemakoomaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa suurilla T4-annoksilla annetun hoidon haittavaikutukset johtuivat hormonin liiallisesta farmakologisesta vaikutuksesta, joten niitä ei odoteta esiintyvän hoitoannoksilla. Tieteellisessä kirjallisuudessa saatavilla olevat tiedot toistuvan altistuksen aiheuttamasta toksisuudesta eläimille eivät ole paljastaneet mitään erityistä riskiä ihmisille. Levotyrokseenilla ei ole tehty konventionaalisia genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen: valmiste on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

1 mln ampulli (lasia). 6 kappaleen pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
BELGIA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43376

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levothyroxine SERB 200 mikrog/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ampull med 1 ml innehåller 200 mikrogram levotyroxinnatrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Myxödemkoma
- Hypotyreos av centralt eller perifert ursprung hos patienter där oral behandling inte är möjlig, särskilt på grund av sväljningssvårigheter eller malabsorption.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Före behandlingen och för att justera dosen rekommenderas kontroll av T3-, T4- och TSH-nivåer.
- De administrerade doserna varierar beroende på graden av hypotyreos, patientens ålder och individuell tolerans.
- Daglig administrering av levotyroxinjektion ska fortsätta tills patienten tolererar en oral dos och är kliniskt stabil.

Vuxna

Myxödemkoma:

Första dagen rekommenderas en initial laddningsdos på 200 till 500 mikrogram, givet som långsam intravenös infusion i 100-250 ml saltlösning för att uppnå en koncentration av den utspädda lösningen på 2 mikrogram/ml.

På grund av en ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser eller dödsfall, får denna laddningsdos inte överstiga 500 mikrogram. Den dagliga orala underhållsdosen är 1,6 mikrogram per kg kroppsvikt (100–120 mikrogram), reducerad till 75 % vid intravenös administrering.

Hypotyreos där oral behandling inte är möjlig:

Gastrointestinal absorption av oral levotyroxintablett är cirka 70–80 % hos friska fastande vuxna (se avsnitt 5.2). Parenteralt levotyroxin bör därför administreras som en initial dos motsvarande 70–80 % av den orala dos som krävs för att uppnå eutyreos.

- Fullständig hormonersättningsterapi hos vuxna kräver i genomsnitt 100–150 mikrogram som en enda daglig dos.

Denna dosering införs gradvis och med försiktighet: börja med 25 mikrogram per dag och öka sedan den dagliga dosen med 25 mikrogram med veckovisa intervall.

- När dosen har varit stabil under en tillräckligt lång period upprepas kontrollen av tyreoidhormonnivåerna. Övervaka T3- och T4-nivåerna för att kontrollera att inte överdosering föreligger och övervaka normaliseringen av TSH-nivåerna om perifer hypotyreos föreligger.

Äldre patienter

Mer gradvisa doseringsscheman kan rekommenderas, särskilt hos äldre patienter med kända kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4) för vilka behandlingen bör inledas med lägre doser och följas av mer gradvisa ökningar. En underhållsdos som är lägre än den som krävs för att normalisera TSH-nivåerna kan övervägas.

Patienter med njur- eller leverinsufficiens

Erfarenheten hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är begränsad.

Pediatrisk population

Myxödemkoma:

Erfarenheten hos barn som behandlas för myxödemkoma är mycket begränsad. En rekommenderad laddningsdos på 10 mikrogram/kg kan dock ges, följt av lägre doser för underhållsbehandling.

Hypotyreos där oral behandling inte är möjlig:

Den dagliga ersättningsdosen för barn är 10–15 mikrogram per kg per dag. Om intravenös behandling är nödvändig ska dosen inte vara mer än 50–80 % av den orala dosen.

I samtliga fall bör dosen justeras baserat på varje individs behov.

Administreringssätt

Intravenös injektion.

Intramuskulär injektion är möjlig.

För behandling av myxödemkoma rekommenderas en långsam intravenös infusion efter spädning i 250 ml saltlösning för att laddningsdosen ska uppnå en koncentration av den utspädda lösningen på 2 mikrogram/ml.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dekompenserade hjärtsjukdomar (t.ex. akut hjärtinfarkt, akut myokardit, akut pankardit).

Obehandlad binjurebarksinsufficiens.

Obehandlad hypertyreos.

Obehandlad hypofysinsufficiens (när den leder till binjureinsufficiens som kräver behandling).

Kombination av levotyroxin och tyreostatika vid hypertyreos är inte indicerat under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Före behandling med tyreoidhormon bör följande sjukdomar eller tillstånd uteslutas eller behandlas:

- kranskärslsjukdom
- angina pectoris
- hypertoni
- hypofys- och/eller binjureinsufficiens
- autonom tyreoidfunktion.

Det är nödvändigt att undvika även mild, läkemedelsinducerad hypertyreos hos patienter med kranskärslsjukdom, hjärtsvikt, takyarytmier, myokardit med icke-akut förlopp, kronisk hypotyreos eller hos patienter som redan har drabbats av en hjärtinfarkt. Hos dessa patienter är en mer frekvent övervakning av tyreoideahormonparametrar nödvändig under behandling med tyreoideahormon (se avsnitt 4.2).

Tyreoideahormoner ska inte ges för att åstadkomma viktninskning. Hos eutyroida patienter ger behandling med levotyroxin ingen viktninskning. Mycket höga doser kan orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar, särskilt i kombination med vissa substanser för viktninskning och framför allt med sympatomimetiska aminer.

Om byte till ett annat läkemedel innehållande levotyroxin måste en noggrann övervakning vidtas, inklusive en klinisk undersökning och laborietester under övergångsperioden på grund av en potentiell risk för obalans i thyroidea. Hos vissa patienter kan en justering av dosen vara nödvändig. På grund av skillnaden i biotillgänglighet mellan den orala beredningsformen och den injicerbara beredningsformen, ska dosen anpassas noggrant vid byte från en form till en annan (se avsnitt 4.2).

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar eller tidigare kardiovaskulära sjukdomar

Levotyroxin som administreras intravenöst/intramuskulärt kan vara förknippat med kardiotoxicitet (särskilt arytmier, takykardi, myokardiell ischemi och hjärtinfarkt eller förvärrad hjärtsvikt och död) hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom (särskilt kranskärslsjukdomar, arytmier, hypertoni, dekompenserad hjärtsvikt).

På grund av den ökade prevalensen av kardiovaskulära sjukdomar hos äldre krävs försiktighet vid administrering av levotyroxinlösning för injektion/infusion till äldre patienter eller patienter med kända kardiella riskfaktorer. Försiktig användning kan krävas i dessa patientgrupper, inklusive vid doser i det lägre rekommenderade doseringsintervallet (se avsnitt 4.2).

Regelbunden och noggrann övervakning av hjärttillstånd är nödvändig när behandlingen inleds och under hela behandlingen.

Patienter med binjureinsufficiens

Vid adrenokortikal dysfunktion, ska denna behandlas innan behandlingen med levotyroxin påbörjas, genom adekvat substitutionsbehandling för att förhindra akut binjurebarksinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Neonatala prematurbarn med låg födelsevikt

Hemodynamiska parametrar ska övervakas när behandling med levotyroxin inleds hos neonatala prematurbarn med mycket låg födelsevikt, eftersom cirkulationskollaps kan inträffa på grund av den omogna binjurefunktionen.

Diabetes

Tillägg av levotyroxin till en antidiabetikabehandling eller insulinbehandling kan leda till ett ökat behov av insulin eller antidiabetiska läkemedel. Noggrann övervakning av metabolisk kontroll rekommenderas hos diabetespatienter (se avsnitt 4.5).

Patienter med epilepsi.

På grund av risken för kramper hos patienter med epilepsi rekommenderas övervakning av dessa patienter under hela behandlingen med levotyroxin.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner (inklusive angioödem), ibland allvarliga, har rapporterats med Levothyroxine SERB. Om tecken och symtom på allergiska reaktioner uppstår måste behandlingen med Levothyroxine SERB avbrytas och lämplig symptomatisk behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Gravida kvinnor

Den kliniska övervakningen och laborietester måste förstärkas i ett så tidigt skede som möjligt hos gravida kvinnor, särskilt under graviditetens första hälft, för att vid behov kunna anpassa behandlingen (se avsnitt 4.6).

Osteoporos

Under behandling med levotyroxin hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för osteoporos, ska dosen levotyroxinnatrium titreras till lägsta möjliga effektiva nivå och tyreoidfunktionen ska kontrolleras oftare för att undvika levotyroxinnivåer över det fysiologiska intervallet (se avsnitt 4.8).

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat. Risken för interferens ökar med högre doser biotin.

Vid tolkning av resultaten av laborietester måste möjlig biotininterferens beaktas, särskilt vid bristande överensstämmelse med den kliniska bilden.

När ett test av sköldkörtelfunktionen beställs för patienter som tar biotinnehållande produkter ska laboriepersonalen informeras. Om alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens finns ska sådana användas (se avsnitt 4.5).

Levotyroxin och andra behandlingar:

Övervakning krävs hos patienter som får samtidig administrering av levotyroxin och läkemedel (t.ex. amiodaron, tyrosinkinashämmare, salicylater och furosemid i höga doser) vilket kan påverka tyreoidfunktionen. Se även avsnitt 4.5.

För diabetespatienter och patienter som behandlas med antikoagulantia, se avsnitt 4.5.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Johannesört (*Hypericum perforatum* L.)

Risk för ökad leverclearance av levotyroxin, vilket leder till minskade koncentrationer av sköldkörtelhormon i serum och risk för minskad klinisk effekt. Patienter som står på substitutionsbehandling med sköldkörtelhormoner kan därför behöva öka sköldkörtelhormondosen om dessa läkemedel ges samtidigt.

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder vid användning

Antidiabetika

Levotyroxin kan minska den blodsockersänkande effekten av antidiabetika (t.ex. metformin, glimepirid, glibenklamid och insulin). Blodsockernivåerna hos diabetespatienter måste därför kontrolleras regelbundet, särskilt när behandlingen med tyreoidhormon inleds och avslutas. Dosen av det blodsockersänkande läkemedlet bör också justeras.

Kumarinderivat

Levotyroxin kan förstärka effekten av kumarinderivat genom att tränga undan kumarinerna från plasmaproteinerna. Regelbundna kontroller av blodkoagulationen är därför nödvändiga vid samtidig behandling; dosen av antikoagulantia måste justeras (dosminskning) vid behov.

Propyltiouracil, glukokortikoider och betablockerare (särskilt propranolol)

Dessa substanser hämmar omvandlingen av T4 till T3 och kan leda till en sänkt serumkoncentration av T3.

Amiodaron och kontrastmedel som innehåller jod

På grund av sitt jod innehåll kan dessa substanser utlösa både hypertyreos och hypotyreos. Särskild försiktighet bör iaktas vid nodulär struma med eventuell oupptäckt autonomi. Amiodaron hämmar omvandlingen av T4 till T3, vilket resulterar i en sänkt serumkoncentration av T3 och en ökad TSH-nivå.

Salicylater, dikumarol, furosemid, klofibrat

Salicylater (särskilt i doser högre än 2,0 g per dag), höga doser dikumarol (250 mg) furosemid, klofibrat och andra substanser kan tränga undan levotyroxin från plasmaproteiner. Detta kan leda till en initial, tillfällig ökning av fria tyreoidhormoner, följt av en minskning av den totala nivån av tyreoidhormon.

Preventivmedel som innehåller östrogen, läkemedel för postmenopausal hormonsubstitution

Behovet av levotyroxin kan öka vid intag av preventivmedel som innehåller östrogen eller vid postmenopausal hormonsubstitutionsbehandling. Bindningen av levotyroxin till plasmaproteiner kan öka, vilket kan leda till diagnostiska och terapeutiska fel.

Sertralin, klorokin/proguanil

Dessa ämnen minskar effekten av levotyroxin och ökar TSH-nivån i serum.

Enzyminducerande läkemedel

Barbiturater, rifampicin, karbamazepin, fenytoin och andra läkemedel med leverenzyminducerande egenskaper kan öka leverclearance för levotyroxin och resultera i en minskad plasmanivå.

Proteashämmare

Det finns rapporter om att proteashämmare kan leda till att den terapeutiska effekten av levotyroxin går förlorad vid samtidig administrering av lopinavir/ritonavir. Noggrann övervakning av kliniska symtom och tyreoidfunktion bör därför ske hos patienter som använder levotyroxin och proteashämmare samtidigt.

Tyrosinkinashämmare (t.ex. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib)

Dessa läkemedel kan minska effekten av levotyroxin. Noggrann övervakning av kliniska symtom och tyreoidfunktion bör därför ske hos patienter som använder levotyroxin och tyrosinkinashämmare samtidigt.

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter om användning av levotyroxinjektioner hos gravida kvinnor är begränsade. Levotyroxin passerar inte enkelt placentan och administrering i lämpliga doser har inga effekter på fostret. Djurstudier ger inte tillräckliga uppgifter om reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Det är viktigt att behandlingen med tyreoidhormon fortsätter under hela graviditeten för att bibehålla den balans som krävs hos modern för att säkerställa en hälsosam graviditet (och i synnerhet för att minska risken för hypotyreos hos fostret). Den kliniska övervakningen och laborietester måste förstärkas så snart som möjligt, särskilt under graviditetens första hälft för att, vid behov, anpassa behandlingen. I samtliga fall rekommenderas en undersökning av tyreoida hos det nyfödda barnet.

Under graviditet får levotyroxin inte kombineras med tyreostatika vid hypertyreos. Endast små mängder levotyroxin passerar placenta medan stora mängder tyreostatika passerar från modern till fostret. Detta kan orsaka hypotyreos hos fostret.

Amning

Hos ammande kvinnor med balanserade T4-nivåer utsöndras levotyroxin i bröstmjolk i låga koncentrationer. Följaktligen är substitutionsbehandling med levotyroxin möjlig under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med detta läkemedel. Hypotyreos eller hypertyreos kan påverka fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använd maskiner

Levothyroxine SERB har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Om patienten inte tolererar den givna dosen eller om överdosering sker, kan de typiska symtomen på hypertyreos uppstå, särskilt om dosen ökas för snabbt i början av behandlingen. I dessa fall bör den dagliga dosen minskas, eller så bör medicineringen sättas ut i flera dagar. Behandlingen kan återupptas med försiktig dosjustering när biverkningarna har försvunnit.

Vid överkänslighet mot levotyroxin eller mot andra innehållsämnen i Levothyroxine SERB kan allergiska hudreaktioner (t.ex. angioödem, utslag, urtikaria) och allergiska reaktioner i luftvägarna uppstå.

Biverkningar klassificeras i följande kategorier ordnade enligt frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighet

Endokrina systemet

Vanliga: hypertyreos

Psykiska störningar

Mycket vanliga: sömnlöshet

Vanliga: nervositet

Ingen känd frekvens: agitationsstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Sällsynta: pseudotumor cerebri särskilt hos barn

Ingen känd frekvens: tremor

Hjärtat

Mycket vanliga: palpitationer

Vanliga: takykardi

Ingen känd frekvens: hjärtrytmrubbningar, bröstsmärta

Blodkärl

Ingen känd frekvens: rodnad, cirkulationskollaps hos neonatala prematurbarn med låg födelsevikt (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: diarré, kräkningar och illamående

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: angioödem, utslag, urtikaria, svettning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: muskelsvaghet och kramper, osteoporos vid suppressiva doser av levotyroxin, särskilt hos postmenopausala kvinnor, främst när de behandlas under en lång period.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: menstruationsrubbningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: värmeintolerans, feber.

Undersökningar

Ingen känd frekvens: viktminskning

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

Hos vuxna uppträder detta i form av tyreotoxikos. I händelse av en tyreotoxisk kris (tyreoideastorm) ska doserna minskas avsevärt eller behandlingen sätts ut i några dagar och sedan återupptas med lägre doser efter utförda laboratoritester.

Vid allvarlig överdosering måste behandlingen med levotyroxin lösning för injektion/infusion justeras (dosminskning eller tillfällig utsättning). Dessutom bör lämpliga stödåtgärder, särskilt betablockerare, sättas in i enlighet med patientens kliniska status. En förhöjd T3-nivå är en säker indikation på överdosering, säkrare än förhöjda T4- eller fT4-nivåer.

Vid överdosering och förgiftning förekommer symtom på måttlig till kraftig ökning av metabolismen (se avsnitt 4.8). Beroende på överdoseringens omfattning rekommenderas att behandlingen avbryts och att tester utförs.

Vid förgiftningar hos människor tolererades orala doser av 10 mg levotyroxin utan komplikationer. Allvarliga komplikationer som hotar vitala funktioner (andning och cirkulation) förväntas inte, förutom vid kranskärslsjukdom. Det finns dock rapporter om fall av tyreotoxisk kris, kramper, hjärtinsufficiens och koma. Enstaka fall av plötslig hjärtdöd har rapporterats hos patienter med mångårigt missbruk av levotyroxin.

Vid akut överdosering är behandlingen i allmänhet symtomatisk och stödjande. Betablockerare kan ges om allvarliga betasympatomimetiska symtom såsom takykardi, ångest, agitation och hyperkinesi uppstår.

Tyreostatika är inte lämpliga på grund av tidigare fullständig inaktivering av tyreoidea.

Vid förgiftning med extremt höga doser kan plasmaferes vara till hjälp.

Överdoserings av levotyroxin kräver en förlängd övervakningsperiod. På grund av den gradvisa omvandlingen av levotyroxin till liotyronin kan symtomen uppstå med en fördröjning på upp till sex dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: tyreoidhormoner, ATC-kod: H03AA01

Verkningsmekanism

Tyreoidhormoner utövar sina fysiologiska effekter genom att styra DNA-transkription och proteinsyntes. Trijodtyronin (T₃) sprids i cellkärnan och binder till tyreoidreceptorer som är bundna till DNA. Detta hormonreceptorkomplex som finns i kärnan aktiverar den genetiska transkriptionen och syntesen av mRNA och cytoplasmatiske proteiner. Tyreoidhormonernas fysiologiska effekter beror främst på T₃, som till övervägande del (cirka 80 %) härrör från T₄ som dejoderats i de perifera vävnaderna.

Farmakodynamisk effekt

Den primära, farmakodynamiska reaktionen på levotyroxinlösning för injektion/infusion har varit föremål för studier på patienter med myxödemkoma eller hypotyreos, har visat att intravenöst administrerat levotyroxin kan öka blodkoncentrationerna av T₄ och samtidigt sänka TSH-nivåerna hos dessa patientgrupper.

Den sekundära, farmakokinetiska reaktionen har varit föremål för *in vitro*-studier, som belyste bindningsställen som delas av levotyroxin och östradiol 17 β -glukuronid (E₂17 β G), en konjugerad sterol, i blod-hjärnbarriärtransportörerna OATP 1C1, vilket tyder på att levotyroxin konkurrerar med andra substanser när det passerar blod-hjärnbarriären.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter parenteral administrering kan syntetiskt levotyroxin inte särskiljas från det naturliga hormonet som utsöndras endogent.

Distribution

Mer än 99 % av de cirkulerande tyreoidhormonerna är bundna till plasmaproteiner, särskilt till tyroxinbindande globulin (TBG), tyroxinbindande prealbumin (TBPA) och albumin, vars bindningskapacitet och affinitet varierar beroende på hormonerna. Tyreoidhormoner som är bundna till plasmaproteiner är omvänt korrelerade till låga koncentrationer av fria hormoner. Endast de senare är metaboliskt aktiva.

Distributionsvolymen efter intravenös administrering uppskattas till 11,6 liter hos friska personer och 14,7 liter hos patienter med hypotyreos.

Metabolism

Tyreoidhormoner metaboliseras huvudsakligen genom sekventiell dejodering. Cirka 80 % av cirkulerande T₃ bildas av perifert T₄ genom monodejodering. Metabolisering av T₄ och T₃ sker huvudsakligen i levern, men dejodering av T₄ sker också på ett antal andra platser, särskilt i njurarna och andra vävnader. Omkring 80 % av den dagliga T₄-dosen dejoderas för att erhålla lika stora mängder T₃ och rT₃ (reverserat T₃). T₃ och rT₃ dejoderas sedan i sin tur till diiodtyronin (T₂). Tyreoidhormoner metaboliseras också genom konjugering med sulfat och glukuronsyra och utsöndras direkt i gallan och tarmen där de genomgår enterohepatisk recirkulation.

Eliminering

Clearance för levotyroxin uppskattas till cirka 0,050 liter/timme hos eutyreoida patienter och något högre (0,053 liter/timme) hos hypotyreoida patienter. Halveringstiden för levotyroxin uppskattas till 6–7 dagar hos friska personer och 9–10 dagar hos patienter med myxödemkoma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gängse studier berodde biverkningar av behandling med höga doser T4 på en överdriven farmakologisk effekt av hormonet, och dessa förväntas därför inte inträffa vid terapeutiska doser. I den vetenskapliga litteraturen har allmäntoxicitet hos djur inte visat några särskilda risker för människa.

Inga gängse studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet har utförts med levotyroxin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande och/eller spädning måste läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml ampull (glas). Förpackning med 6 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SA

Avenue Louise 480
1050 Bryssel
BELGIEN

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43376

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.7.2024