

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levotyroksinnatrium Accord 12,5 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 25 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 50 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 75 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 88 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 100 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 112 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 125 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 137 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 150 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 175 mikrogram tabletter
Levotyroksinnatrium Accord 200 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 12,5 mikrogram tablett inneholder 12,5 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 25 mikrogram tablett inneholder 25 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 50 mikrogram tablett inneholder 50 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 75 mikrogram tablett inneholder 75 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 88 mikrogram tablett inneholder 88 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 100 mikrogram tablett inneholder 100 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 112 mikrogram tablett inneholder 112 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 125 mikrogram tablett inneholder 125 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 137 mikrogram tablett inneholder 137 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 150 mikrogram tablett inneholder 150 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 175 mikrogram tablett inneholder 175 mikrogram levotyroksinnatrium.
Hver 200 mikrogram tablett inneholder 200 mikrogram levotyroksinnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

25 mikrogram

Paraoransje FCF-aluminumslake (E110) (0,250 mg/tablett)

75 mikrogram

Allurarød AC-aluminumslake (E129) (0,14 mg/tablett)

88 mikrogram

Tartrazin-aluminiumslake (E102) (0,280 mg/tablett)

100 mikrogram

Tartrazin-aluminiumslake (E102) (0,380 mg/tablett)

Paraoransje FCF-aluminumslake (E110) (0,020 mg/tablett)

112 mikrogram

Allurarød AC-aluminumslake (E129) (0,0125 mg/tablett)

125 mikrogram

Paraoransje FCF-aluminumslake (E110) (0,135 mg/tablett)

Allurarød AC-aluminumslake (E129) (0,0825 mg/tablett)

200 mikrogram

Allurarød AC-aluminumslake (E129) (0,300 mg/tablett)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

12,5 mikrogram

Runde, flate, hvite, udrasjerte tabletter med skråkant, merket “P” og “13” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

25 mikrogram

Runde, flate, oransje, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “1” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

50 mikrogram

Runde, flate, hvite, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “2” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

75 mikrogram

Runde, flate, lilla, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “3” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

88 mikrogram

Runde, flate, olivenfargede, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “4” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

100 mikrogram

Runde, flate, gule, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “14” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

112 mikrogram

Runde, flate, røde, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “6” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

125 mikrogram

Runde, flate, brune, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “7” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

137 mikrogram

Runde, flate, turkise, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “8” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

150 mikrogram

Runde, flate, blå, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket “P” og “9” på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

175 mikrogram

Runde, flate, lyselilla, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket "P" og "10" på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

200 mikrogram

Runde, flate, rosa, udrasjerte tabletter med skråkant og delelinje på begge sider, merket "P" og "11" på én side og ingenting på den andre. Tablettens diameter er ca. 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Levotyroksinnatrium Accord 25–200 mikrogram:

- behandling av benign eutyreot struma
- tilbakefallsprofylakse etter kirurgisk behandling av eutyreot struma, avhengig av postoperativ hormonstatus
- substitusjonsbehandling ved hypotyreose
- suppresjonsbehandling ved thyreoideakreft

Levotyroksinnatrium Accord 25–100 mikrogram:

- som tilleggsbehandling til tyreostatika ved hypertyreose

Levotyroksinnatrium Accord 100/150/200 mikrogram:

- diagnostisk bruk ved thyroidea-suppresjonstesting

Levotyroksinnatrium Accord 12,5 mikrogram:

- hos barn som initialdose ved tyroideahormonsubstitusjon i tilfeller med underaktiv skjoldbruskkjertel
- hos eldre pasienter, pasienter med koronarhjertesykdom og pasienter med alvorlig eller kronisk hypotyreose som lav initialdose som deretter økes langsomt og over lengre intervaller (f.eks. en gradvis økning med 12,5 mikrogram hver 14. dag) med hyppige målinger av tyroideahormoner
- hos en pasient som krever gradvis økning av levotyroksindosen

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å muliggjøre individuell behandling finnes det tabletter som inneholder 12,5 til 200 mikrogram levotyroksinnatrium. Pasienten trenger derfor vanligvis bare ta én tablett daglig.

De angitte doseringsforslagene er kun veiledende.

Den individuelle daglige dosen bestemmes på grunnlag av laboratorieprøver og kliniske undersøkelser. Siden noen pasienter har forhøyede konsentrasjoner av T4 og fT4, gir basal serumkonsentrasjon av tyroideastimulerende hormon (TSH) et mer pålitelig grunnlag for etterfølgende behandling. Behandling med tyroideahormon bør startes med lav dose og økes gradvis hver annen til hver fjerde uke til riktig substitusjonsdose er oppnådd.

Pediatrisk populasjon

Hos nyfødte og barn med medfødt hypotyreose, der rask substitusjon er viktig, er anbefalt initialdose 10 til 15 mikrogram per kg kroppsvekt per dag de første 3 månedene. Deretter bør dosen tilpasses individuelt i henhold til kliniske funn og tyroideahormon- og TSH-verdiene.

Hos barn med ervervet hypotyreose er anbefalt initialdose 12,5–50 mikrogram daglig. Dosen skal økes gradvis hver annen til hver fjerde uke i samsvar med kliniske funn og tyroideahormon- og TSH-verdier til riktig substitusjonsdose er oppnådd.

Styrkene 12,5 og 50 mikrogram, som er foretrukket for den pediatriske populasjonen, inneholder ingen fargestoffer.

Hos eldre pasienter, pasienter med koronar hjertesykdom og pasienter med alvorlig eller langvarig hypotyreose kreves det særlig forsiktighet når tyroideahormonbehandling innledes. Dette skjer ved bruk av lav initialdose (f.eks. 12,5 mikrogram daglig) som senere økes langsomt og over lengre intervaller (f.eks. en gradvis økning med 12,5 mikrogram/dag hver 14. dag) med hyppige målinger av tyroideahormoner. Det kan derfor være nødvendig å overveie en lavere dosering enn den optimale doseringen som gir fullstendig substitusjonsbehandling, noe som dermed ikke resulterer i en fullstendig korreksjon av TSH-nivået.

Erfaringsmessig trenger pasienter med lav kroppsvekt eller storknutestruma lavere dosering.

Indikasjon	Anbefalt dose (mikrogram levotyroksinnatrium/dag)				
Behandling av benign eutyreot struma	75–200				
Tilbakefallsprofylakse etter kirurgisk behandling av eutyreot struma	75–200				
Substitusjonsbehandling ved hypotyreose hos voksne	25–50				
- initialdose	100–200				
- vedlikeholdsdose					
Substitusjonsbehandling ved hypotyreose hos bar	12,5–50				
- initialdose	100–150 mikrogram/m ² kroppsoverflate				
- vedlikeholdsdose					
Tilleggsbehandling til tyreostatika ved behandling av hypertyreose	50–100				
Suppresjonsbehandling ved thyreoideakreft	150–300				
Diagnostisk bruk ved thyreoidea-suppresjonstest		Uke 4 før test	Uke 3 før test	Uke 2 før test	Uke 1 før test
	Levotyroksinnatrium Accord 200 mikrogram	--	--	1 tablett daglig	1 tablett daglig
	Levotyroksinnatrium Accord 100 mikrogram			2 tabletter daglig	2 tabletter daglig
	Levotyroksinnatrium Accord 150 mikrogram	1/2 tablett daglig	1/2 tablett daglig	1 tablett daglig	1 tablett daglig

Administrasjonsmåte

Den daglige dosen kan gis i én omgang.

Den inntas om morgenen, på tom mage, en halv time før frokost og helst med litt væske (f.eks. et halvt glass vann).

Små barn kan få hele dosen én gang daglig, minst en halv time før dagens første måltid. Tabletten skal løses opp i litt vann, og suspensjonen drikkes umiddelbart med ytterligere væske.

Behandlingens varighet er vanligvis livslang ved substitusjonsbehandling for hypotyreose og etter strumektomi eller tyreoidektomi og ved tilbakefallsprofylakse etter fjerning av eutyreot struma. Tilleggsbehandling ved hypertyreose etter oppnådd eutyreot status er indisert i den perioden hvor tyreostatika gis.

Ved benign eutyreot struma er behandlingstiden fra seks måneder til opptil to år. Ved utilstrekkelig behandlingseffekt innen angitt tidsperiode bør kirurgi eller behandling med radioaktivt jod vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ubehandlet binyreinsuffisiens, ubehandlet hypofyseinsuffisiens og ubehandlet tyreotoksikose.
- Behandling med Levotyroksinnatrium Accord skal ikke igangsettes ved akutt hjerteinfarkt, akutt myokarditt eller akutt pankarditt.
- Levotyroksin og et antityroideapreparat i kombinasjonsbehandling av hypertyreose er ikke indisert ved graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandlingsstart med tyreoidahormon eller før gjennomføring av en tyreidea-suppresjonstest, skal følgende sykdommer utelukkes eller behandles: hjertesvikt, angina pectoris, arteriosklerose, hypertensjon, hypofyseinsuffisiens. Autonom tyreidea-funksjon skal også utelukkes eller behandles før behandlingsstart med tyreoidahormoner. Adrenokortikal dysfunksjon skal behandles med adekvat erstatningsbehandling før behandling med levotyroksin starter for å hindre akutt binyreinsuffisiens (se pkt. 4.3).

Ved behandlingsstart med levotyroksin hos pasienter med risiko for psykotiske forstyrrelser anbefales det å starte med en lav dose av levotyroksin og øke dosen sakte i begynnelsen av behandlingen. Det anbefales å overvåke pasienten. Hvis tegn på psykotiske forstyrrelser forekommer, bør dosen av levotyroksin justeres.

Selv en lett legemiddelindusert hypertyreose skal unngås hos pasienter med hjertesvikt, hjerteinsuffisiens eller takykardiarytmier. I slike tilfeller skal tyreoidahormonnivåene kontrolleres hyppig.

Ved sekundær hypotyreose skal årsaken påvises før substitusjonsbehandling gis og ved kompensert binyreinsuffisiens skal om nødvendig substitusjonsbehandling påbegynnes.

Ved mistanke om autonom tyreidea-funksjon bør en TRH-test eller suppresjonsscintigrafi utføres før behandlingen påbegynnes.

Hemodynamiske parametere bør overvåkes når behandling med levotyroksin innledes hos for tidlig fødte med svært lav fødselsvekt, da sirkulasjonskollaps kan forekomme på grunn av umoden binyrefunksjon.

Hos postmenopausale kvinner med hypotyreose og økt risiko for osteoporose bør suprafysiologiske serumnivåer av levotyroksin unngås. Følgelig bør tyreidea-funksjonen kontrolleres nøye.

Ved hypertyreose skal levotyroksin ikke gis, bortsett fra som supplerende behandling ved siden av tyreostatika.

Tyreoidahormoner skal ikke gis for vektreduksjon. Hos eutyroide pasienter fører behandling med levotyroksin ikke til vektreduksjon. For høye doser kan føre til alvorlige eller livstruende bivirkninger.

Høye doser av levotyroksin bør ikke kombineres med visse legemidler til vektreduksjon f.eks. sympatomimetikum (se pkt. 4.9).

Nøye overvåking er nødvendig i overgangsperioden dersom man må bytte til et annet legemiddel som inneholder levotyroksin, inkludert klinisk og biologisk overvåking, grunnet mulig risiko for ubalanse i skjoldbruskkjertelen. Hos enkelte pasienter kan det være nødvendig å justere dosen.

Hypotyreose og/eller redusert kontroll av hypotyreose kan forekomme når orlistat og levotyroksin tas samtidig (se pkt. 4.5). Pasienter som bruker levotyroksin bør anbefales å kontakte lege før start, stopp eller endring av behandling med orlistat. Levotyroksin bør kanskje tas på et annet tidspunkt og dosen av levotyroksin bør kanskje justeres. Videre er det anbefalt å overvåke pasienten ved å sjekke hormonnivåene i serumet.

Når det gjelder diabetikere og pasienter som bruker antikoagulantia, se punkt 4.5.

Interferens med laboratorieanalyser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyroidea basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og dette kan gi enten feilaktig lave eller høye testresultater. Risikoen for interferens øker med dosen biotin.

Ved tolking av resultatene av laboratorieanalyser er det viktig å være oppmerksom på mulig biotininterferens, spesielt i tilfeller der prøveresultatene ikke stemmer med det kliniske bildet. Hos pasienter som tar preparater som inneholder biotin, bør laboratoriepersonalet underrettes når en test av tyroideafunksjon rekvireres. Der det finnes alternative analysemetoder som ikke gir biotininterferens, bør disse brukes. Se punkt 4.5.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antidiabetika:

Levotyroksin kan redusere effekten av antidiabetika. Ved denne kombinasjonen skal blodsukkernivået derfor måles jevnlig ved starten av tyroideahormonbehandlingen og dosen av antidiabetika justeres om nødvendig.

Kumarinderivater:

Effekten av antikoagulantia kan potenseres, ettersom levotyroksin fortrenger antikoagulantia fra plasmaproteinene. Dette kan øke risikoen for blødninger f. eks. CNS eller gastrointestinale blødninger, spesielt hos eldre pasienter. Ved denne kombinasjonen skal koagulasjonsparametre derfor kontrolleres jevnlig i begynnelsen og under behandlingen. Det kan bli nødvendig å justere doseringen av antikoagulantia.

Proteasehemmere:

Proteasehemmere (f. eks. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påvirke effekten av levotyroksin. Nøye kontroll av tyroideahormonparametre er anbefalt. Dersom det er nødvendig, må levotyroksindosen justeres.

Fenytoin:

Fenytoin kan påvirke effekten av levotyroksin ved å fjerne levotyroksin fra plasmaproteiner. Dette fører til en forhøyet fT4- og fT3-fraksjon. På den andre siden øker fenytoin den hepatiske metabolismen av levotyroksin. Nøye monitorering av tyroideahormon-parametre er anbefalt.

Kolestyramin og kolestipol:

Ionebyttere som kolestyramin og kolestipol hemmer absorpsjonen av levotyroksinnatrium. Levotyroksinnatrium skal derfor tas 4–5 timer før inntak av slike legemidler.

Aluminium, jern og kalsiumsalter:

Det er blitt rapportert at aluminiumholdige legemidler (antacida og sukralfat) muligens kan redusere effekten av levotyroksin. Legemidler med levotyroksin skal derfor tas minst to timer før det aluminiumholdige legemidlet. Dette gjelder også for legemidler som inneholder jern eller kalsiumsalter.

Salisylater, dikumarol, furosemid og klofibrat:

Salisylater, dikumarol, furosemid i høye doser (250 mg), klofibrat og andre substanser kan fortrenge levotyroksinnatrium fra plasmaproteinene. Dette resulterer i en forhøyet fT4-fraksjon.

Protonpumpehemmer:

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere kan forårsake en reduksjon av absorpsjonen av tyroideahormoner på grunn av økt intragastrisk pH forårsaket av protonpumpehemmere. Regelmessig monitorering av tyroideafunksjonen og klinisk monitorering er anbefalt med mulig økning av dosen med tyroideahormoner

Administrasjon av de to legemidlene bør adskilles med 4-5 timer.

Orlistat:

Hypotyreose og/eller redusert kontroll av hypotyreose kan forekomme når orlistat og levotyroksin tas samtidig. Dette kan føre til nedsatt absorpsjon av jodsalt og/eller levotyroksin.

Sevelamer:

Sevelamer kan redusere levotyroksinabsorpsjonen. Det er derfor anbefalt at pasienter blir kontrollert for endringer i tyroideafunksjonen ved begynnelsen eller slutten av samtidig behandling. Dersom det er nødvendig må levotyroksindosen tilpasses.

Tyrosinkinase-hemmer:

Tyrosinkinase-hemmere (f. eks. imatinib, sunitinib) kan redusere effekten av levotyroksin. Det er derfor anbefalt at pasientene kontrolleres for endringer av tyroideafunksjonen ved begynnelsen eller slutten av samtidig behandling. Dersom det er nødvendig må levotyroksindosen tilpasses.

Propyltiouracil, glukokortikoider, betablokkere, amiodaron og jodholdige kontrastmidler:

Disse stoffene hemmer den perifere omdannelsen av T4 til T3.

Amiodaron kan utløse så vel hyper- som hypotyreose på grunn av sitt høye jodinnhold. Spesiell varsomhet kreves ved tilfeller av knutestroma der det kan foreligge en mulig uoppdaget autonomi.

Sertralin, klorokin/proguanil:

Disse stoffene reduserer effekten av levotyroksin og øker serum TSH-nivået.

Enzyminduserende legemidler:

Enzyminduserende legemidler som barbiturater, karbamazepiner eller produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum L.*), kan øke leverclearance av levotyroksin og dermed føre til redusert serumkonsentrasjon av tyroideahormon.

For pasienter som får tyroideahormonerstatning kan dosen med tyroideahormon derfor måtte økes dersom de får disse legemidlene/produktene samtidig.

Østrogener:

Kvinner som bruker prevensjonsmidler som inneholder østrogen eller postmenopausale kvinner som får hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) kan ha økt behov for levotyroksin.

Forbindelser som inneholder soya:

Forbindelser som inneholder soya kan redusere absorpsjonen av levotyroksin fra tarmen.

Dosejustering av Levotyroksinnatrium Accord kan derfor være nødvendig, særlig i starten eller etter avsluttet inntak av soyatilskudd.

Interferens med laboratorieundersøkelser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyroidea basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin. Dette kan gi enten feilaktig lave eller høye testresultater (se punkt 4.4).

Protonpumpehemmere (PPI):

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere kan hemme absorpsjonen av tyroideahormoner på grunn av økningen i pH i magesyren som protonpumpehemmere medfører.

Regelmessig kontroll av tyroideafunksjon og klinisk overvåking anbefales ved samtidig bruk av slike legemidler. Det kan bli nødvendig å øke dosen med tyroideahormoner.

Det bør også utvises forsiktighet når behandlingen med protonpumpehemmere avsluttes.

4.6 Graviditet og amming

Behandling med levotyroksin skal gis kontinuerlig under graviditet og spesielt under amming. Doseringsbehovet kan også øke under graviditet. Siden økning av serum TSH kan oppstå så tidlig som etter 4 ukers graviditet, bør gravide kvinner som tar levotyroksin måle TSH i løpet av hvert trimester for å bekrefte at TSH-verdiene ligger innenfor referanseområdet for gravide i det aktuelle trimesteret. Økt TSH-nivå i serum bør korrigeres ved en økning i dosen av levotyroksin. Siden nivåene av TSH etter fødselen ligner verdiene før graviditeten, bør levotyroksindosen endres til dosen gitt før graviditeten umiddelbart etter fødselen. TSH-nivået bør oppnås 6–8 uker etter fødselen.

Graviditet

Det er ikke vist legemiddelindusert teratogenitet og/eller fosterskade hos mennesker ved anbefalte terapeutiske doser. Svært høye doser av levotyroksin under graviditet kan ha skadelige effekter på føtal og postnatal utvikling. Levotyroksin og antityroideapreparater i kombinasjonsbehandling av hypertyreose er ikke indisert ved graviditet. Denne kombinasjonen vil kreve høyere doser med antityroideapreparater som er kjent for å passere placenta og inducere hypotyreose hos barnet. Thyroidea-suppresjonstest bør ikke gjennomføres under graviditet da tilførsel av radioaktiv substans i svangerskapet er kontraindisert. tyroidea

Amming

Levotyroksin utskilles i morsmelk, men konsentrasjonen ved anbefalt terapeutisk dose er ikke høy nok til å gi hypertyreose eller redusere TSH-utskillelse hos barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Da levotyroksin og naturlig forekommende tyroideahormon er identiske, er det ikke forventet at Levothyroksinnatrium Accord vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Alle bivirkninger er oppført etter organklasser og frekvens; sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Hypertyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Agitasjon, insomni, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Benign intrakraniell hypertensjon hos barn
	Ikke kjent	Tremor, konvulsjoner, hodepine
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Angina pectoris, arytmi, palpitasjoner, takykardi, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer	Ikke kjent	Rødme, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Abdominalmerter, kvalme, diaré, brekninger
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Hyperhidrose, angioødem, utslett, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Muskelspasmer, muskelsvakhet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Uregelmessig menstruasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Pyreksi
Undersøkelser	Ikke kjent	Vektreduksjon

Ved overskridelse av individuell toleransegrense for levotyroksinnatrium eller ved overdosering kan det oppstå kliniske symptomer karakteristiske for hypertyreose. Dette gjelder spesielt ved for rask doseøkning ved behandlingsstart. Symptomene er hjertearytmier (f. eks. atrieflimmer og ekstrasystoler), takykardi, hjertebank, anginatilstander, hodepine, muskelsvakhet og kramper, rødme, feber, brekninger, menstruasjonsforstyrrelser, pseudotumor cerebri, tremor, rastløshet, søvnløshet, svettetokter, vekttap og diaré.

I slike tilfelle skal døgndosen reduseres eller behandlingen stoppes i flere dager. Behandlingen kan gjenopptas forsiktig når bivirkningene er forsvunnet.

Ved hypersensitivitet overfor et eller flere av innholdsstoffene i Levothyroksinnatrium Accord kan allergiske reaksjoner forekomme, med symptomer spesielt på huden (utslett, urtikaria) og i luftveiene. Tilfeller av angioødem er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Et forhøyet T3-nivå er et sikkert tegn på overdosering, og dette i større grad enn forhøyede T4- eller fT4-nivåer. Etter overdosering oppstår symptomer på kraftig stigning i den metabolske omsetningshastigheten (se pkt. 4.8). Avhengig av overdoseringens grad anbefales det at behandlingen avbrytes og kontrollprøver tas.

Symptomer som indikerer økte beta-sympatomimetiske effekter, som takykardi, angst, agitasjon og hyperkinesi kan lindres ved bruk av betablokkere. Ved inntak av ekstreme doser kan plasmaferese være til nytte.

Hos predisponerte pasienter er det i enkelttilfeller rapportert om kramper når dosen til den individuelle toleransegrensen overskrides.

Overdose av levotyroksin kan føre til symptomer på hypertyreose og kan føre til akutt psykose spesielt hos pasienter med risiko for psykotiske forstyrrelser.

Flere tilfeller av plutselig hjertestans er rapportert etter langtids misbruk av levotyroksin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Thyreoideahormoner; ATC-kode: H03A A01.

Det syntetiske levotyroksinet i Levotyroksinnatrium Accord er identisk i effekt med det dominerende og naturlig forekommende hormonet som utskilles av skjoldbruskkjertelen. Hormonet omdannes til T3 i perifere organer, og utøver, i likhet med det endogene hormonet, sine spesifikke effekter på T3-reseptorene. Kroppen kan ikke skille mellom endogent og eksogent levotyroksin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levotyroksin gitt oralt absorberes nesten utelukkende i den øvre tynntarmen. Avhengig av den galeniske formuleringen kan absorpsjonen nå opp til 80 %. t_{max} er ca. 5-6 timer. Ved oral bruk ses effekt etter 3-5 dager. Levotyroksin bindes i ekstrem høy grad, ca 99,97 %, til spesifikke transportproteiner. Denne bindingen er ikke kovalent slik at det skjer en kontinuerlig og rask utveksling mellom proteinbundet og fritt hormon i plasma.

På grunn av sin høye proteinbinding fjernes levotyroksin verken ved hemodialyse eller hemoperfusjon. Halveringstiden for levotyroksin er i gjennomsnitt 7 døgn. Ved hypertyreose er halveringstiden kortere (3-4 døgn) og ved hypotyreose lengre (ca. 9-10 døgn). Distribusjonsvolumet er ca. 10-12 liter. Leveren inneholder 1/3 av den ekstratyreoidale mengden levotyroksin, som raskt utveksles med levotyroksin i serum. Thyreoideahormoner metaboliseres hovedsakelig i lever, nyrer, hjerne og muskulatur. Metabolittene utskilles i urin og feces. Levotyroksin har en samlet metabolsk clearance på ca. 1,2 liter plasma/døgn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet:

Levotyroksin har lav akutt toksisitet.

Kronisk toksisitet:

Den kroniske toksisiteten av levotyroksin er studert i flere dyreslag (rotte, hund). Ved høye doser er det observert tegn til hepatopati, økt forekomst av spontane nefroser og forandringer i organvekt hos rotte.

Reproduksjonstoksisitet:

Studier av reproduksjonstoksisitet i dyr er ikke gjennomført.

Mutagenisitet:

Det finnes ingen informasjon tilgjengelig om dette. Så langt finnes ingen holdepunkter for at tyreideahormoner forårsaker skader på avkom på grunn av endringer i genomet.

Karsinogenisitet:

Ingen langtidsstudier med levotyrosin er utført på dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 112)
Magnesiumoksid, lett
Natriumstivelseglykolat (type A)
Natriumstearylfumarat

25 mikrogram

Lakeblanding LB-530006 oransje inneholder
Paraoransje FCF-aluminiumslake (E110)

75 mikrogram

Lakeblanding LB-505008 lilla inneholder
Indigokarmin-aluminiumslake (E132)
Allurarød AC-aluminiumslake (E129)

88 mikrogram

Lakeblanding LB-510028 grønn inneholder
Tartrazin-aluminiumslake (E102)
Indigokarmin-aluminiumslake (E132)

100 mikrogram

Lakeblanding LB-520044 gul inneholder
Tartrazin-aluminiumslake (E102)
Paraoransje FCF-aluminiumslake (E110)

112 mikrogram

Lakeblanding LB-540042 rosa inneholder
Karmin (E120)
Allurarød AC-aluminiumslake (E129)

125 mikrogram

Lakeblanding LB-575003 brun inneholder
Paraoransje FCF-aluminiumslake (E110)
Briljantblå FCF-aluminiumslake (E133)
Allurarød AC-aluminiumslake (E129)

137 mikrogram

Lakeblanding LB-505013 blå inneholder
Briljantblå FCF-aluminiumslake (E133)

150 mikrogram

Lakeblanding LB-505010 blå inneholder
Indigokarmin-aluminumslake (E132)

175 mikrogram

Lakeblanding LB-500017 lilla inneholder
Karmin (E120)
Briljantblå FCF-aluminumslake (E133)

200 mikrogram

Lakeblanding LB-540010 rødbrun inneholder
Allurarød AC-aluminumslake (E129)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blister:
2 år

Flasker:
2 år
Kasseres innen 180 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

12,5 mikrogram

Gul PVC/EVOH/aclar-alu-blister som inneholder 10, 50, 100 og 200 tabletter.

25/50/100 mikrogram

Gul PVC/EVOH/aclar-alu-blister som inneholder 10, 30, 50, 56, 90, 100 og 200 tabletter.

75/88/112/125/137/150/175/200 mikrogram

Gul PVC/EVOH/aclar-alu-blister som inneholder 10, 30, 50, 90, 100 og 200 tabletter.

25/50/75/88/100/112/125/137/150/175/200 mikrogram

HDPE-flaske med polypropylenhette med induksjonsforsegling: 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 18-12352 [12,5 mikrogram]
MTnr: 18-12353 [25 mikrogram]
MTnr: 18-12354 [50 mikrogram]
MTnr: 18-12355 [75 mikrogram]
MTnr: 18-12356 [88 mikrogram]
MTnr: 18-12357 [100 mikrogram]
MTnr: 18-12358 [112 mikrogram]
MTnr: 18-12359 [125 mikrogram]
MTnr: 18-12360 [137 mikrogram]
MTnr: 18-12361 [150 mikrogram]
MTnr: 18-12362 [175 mikrogram]
MTnr: 18-12363 [200 mikrogram]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2020
Dato for siste fornyelse: 14.02.2025

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2024