

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levaxin 25 mikrogram tabletter
Levaxin 50 mikrogram tabletter
Levaxin 75 mikrogram tabletter
Levaxin 100 mikrogram tabletter
Levaxin 125 mikrogram tabletter
Levaxin 150 mikrogram tabletter
Levaxin 175 mikrogram tabletter
Levaxin 200 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder levotyroksin 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram, 100 mikrogram, 125 mikrogram, 150 mikrogram, 175 mikrogram eller 200 mikrogram (som levotyroksinnatrium).

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose (henholdsvis 44,18 mg, 88,37 mg, 132, 56 mg, 67,04 mg, 83,8 mg, 100,13 mg, 117,32 mg eller 134,08 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde tabletter. Styrkene 50 mikrogram, 75 mikrogram, 100 mikrogram, 125 mikrogram, 150 mikrogram, 175 mikrogram og 200 mikrogram med delestrek.

Tablettene er gravert på oversiden med:

Levaxin 25 mikrogram:	25
Levaxin 50 mikrogram:	50
Levaxin 75 mikrogram:	75
Levaxin 100 mikrogram:	100
Levaxin 125 mikrogram:	125
Levaxin 150 mikrogram:	150
Levaxin 175 mikrogram:	175
Levaxin 200 mikrogram:	200

Samtlige tabletter bortsett fra Levaxin 25 mikrogram kan deles i like doser. Tabletten deles ved å legge den på et hardt underlag med den flate siden ned, og deretter trykke med pekefingeren.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alle former for hypotyreose hos barn og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell dosering. Behandlingen hos voksne og barn styres etter TSH-verdier og tyreoidahormon, som bør ligge innenfor normalområdet ved substitusjonsbehandling.

Voksne

Initialdosen bør være lav, særlig ved alvorlig myksødem, hjerte-karsykdommer og høy alder. 25-50 mikrogram pr. døgn. Gradvis økning hver 4.-6. uke inntil vedlikeholdsdose. For rask økning av dosen initialt er vanlig årsak til overdoseringssymptomer. Vanlig vedlikeholdsdose er 100-150 mikrogram pr. døgn, men varierer fra 50-300 mikrogram pr. døgn.

Hele døgndosen kan gis i en dose. Den inntas som en enkelt daglig dose, på fastende mage med vann, enten 1/2-1 time før frokost eller ved sengetid (minst 3 timer etter kveldsmåltid).

Pediatrisk populasjon

Diagnose og behandling av hypotyreose må finne sted snarest mulig etter fødselen for å hindre psykisk utviklingshemming. Substitusjonsbehovet for tyroksin er størst hos spedbarn, men synker etter som barnet vokser. Dosering pr. kg kroppsvekt avtar med alderen. Vedlikeholdsdosen er vanligvis 100-150 mikrogram per m² kroppsoverflate. For nyfødte og spedbarn med medfødt hypotyreose, hvor rask substitusjonsbehandling er viktig, er anbefalt startdose 10-15 mikrogram/kg kroppsvekt pr. døgn de første 3 månedene. Deretter skal dosen justeres individuelt i henhold til kliniske funn og tyreoidahormon- og TSH-verdier.

For barn som får hypotyreose, er anbefalt startdose 12,5-50 mikrogram pr. dag. Dosen skal gradvis økes hver 2.-4. uke i henhold til kliniske funn og tyreoidahormon- og TSH-verdier inntil vedlikeholdsdosen nås.

Barn bør få hele døgndosen én gang daglig, minst en halv time før dagens første måltid.

Administrasjonsmåte

Tabletter kan løses opp i litt vann (10 til 15 ml). Den resulterende suspensjonen, som må tilberedes rett før behov, tas sammen med litt mer væske (5 til 10 ml).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ubehandlet insuffisiens av binyrer og hypofyseforlapp.
- Tyreotoksikose.

Levotyroksin og et antityreoidapreparat i kombinasjonsbehandling av hypertyreose skal ikke brukes ved graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levotyroksin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- hjerte-karsykdommer (f.eks. angina, hjertefeil, myokardinfarkt, hypertensjon). Disse pasientene bør følges nøye med hensyn til hjertesymptomer (f.eks. takykardi, brystmerter/angina) og lave initialdoser bør vurderes.
- diabetes mellitus eller diabetes insipidus (se pkt 4.5).

Tilfeller av adrenal dysfunksjon (binyresvikt, Addisons sykdom eller overfunksjon i binyrene) må

behandles før behandling med levotyroksin kan startes opp. Adekvat kortikosteroidbehandling må gis for å unngå akutt adrenal insuffisiens (se pkt. 4.3).

Behandling med tyroksin må startes forsiktig hos eldre og hos pasienter som lenge har vært hypothyreoide.

Subklinisk hypertyreose kan være forbundet med bentap. Postmenopausale kvinner har økt risiko for osteoporose med suprafysiologiske nivåer av levotyroksin. For å unngå osteoporose, bør nivået av levotyroksin være på lavest mulig effektive nivå (se pkt. 4.5 og 4.9). Tett oppfølging av pasienter som behandles med både sevelamer og levotyroksin er anbefalt (se pkt. 4.5).

Tyreoidahormoner skal ikke gis for vektreduksjon. Hos eutyreote pasienter fører behandling med tyreoidahormoner ikke til vektreduksjon. For høye doser kan føre til alvorlige eller livstruende bivirkninger, særlig i kombinasjon med visse legemidler til vektreduksjon, og særlig med sympatikomimetika (se pkt. 4.9).

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

Hvis bytte til et annet levotyroksinpreparat er nødvendig, er det behov for å foreta en nøye klinisk og biologisk overvåking i overgangsperioden på grunn av potensiell risiko for thyroide ubalanse. Hos noen pasienter kan dosejustering være nødvendig.

Interferens med laboratorieanalyser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falsk lave eller falsk høye verdier. 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 tyreoidfunksjon rekvireres. Der det finnes alternative analysemetoder som ikke gir biotininterferens, bør disse brukes. Se punkt 4.5.

Levaxin inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere typer interaksjoner med annen hormonell terapi må påregnes. Det samme kan gjelde diverse kardiovaskulære midler, men dokumentasjonen er mangelfull.

Antidiabetika:

Levotyroksin kan redusere effekten av legemidler som senker blodsukknivået. Ved denne kombinasjonen skal blodsukknivået derfor måles jevnlig ved starten av tyreoidahormonbehandlingen, og dosen av antidiabetika justeres om nødvendig.

Antacida og sukralfat:

I følge noen rapporter kan aluminiumholdige legemidler muligens minske effekten av levotyroksin. Midlene bør tas med minst to timers mellomrom.

Kalsium:

Ved samtidig inntak minsker kalsiumkarbonat absorpsjonen av T4. Midlene bør tas med minst to timers mellomrom.

Jernholdige legemidler:

Jern og levotyroksin danner uløslige komplekser *in vitro*. Ved samtidig administrering av jern og levotyroksin hemmes absorpsjonen av levotyroksin. Midlene bør tas med minst to timers mellomrom.

Digitalisglykosider:

Nedsatt effekt av digitalisglykosider ved tyreotoksikose.

Salisylater, dikumarol, furosemid klofibrat og fenytoin:

Salisylater, dikumarol, furosemid i høye doser (250 mg), klofibrat, fenytoin og andre substanser kan påvirke effekten av levotyroksinnatrium ved å fortrenge levotyroksinnatrium fra plasmaproteinene. Dette resulterer i en forhøyet T4-fraksjon.

Anion byttende resiner:

Anion byttende resiner (f.eks. kolestyramin og kolestipol) hemmer absorpsjonen av levotyroksinnatrium. Midlene bør gis med 4-5 timers intervall.

Kumarinderivater:

Effekten av antikoagulantia kan potenseres, ettersom levotyroksin fortrenge antikoagulantia fra plasmaproteinene. Ved denne kombinasjonen skal koagulasjonsparametre derfor kontrolleres jevnlig når behandlingen med tyreoiderhormon begynner. Det kan bli nødvendig å justere doseringen av antikoagulantia.

Polystyrenesulfonat:

Polystyrenesulfonat kan redusere absorpsjonen av tyroksin, og de bør derfor gis med 4 timers intervall.

Sevelamer:

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

Østrogener:

Østrogener kan øke konsentrasjonen av tyroksinbindende globulin (TBG). Kvinner som bruker prevensjonsmidler som inneholder østrogen eller postmenopausale kvinner som får hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) kan ha økt behov for levotyroksin.

Tyrosinkinasehemmere:

Samtidig behandling med tyrosinkinasehemmere (f.eks. imatinib) kan redusere effekten av levotyroksin.

Rifampicin/rifapentin:

Rifampicin/rifapentin kan indusere levotyroksinmetabolisme som resulterer i redusert effekt av tyreoiderhormoner.

Sertralin og klorokin/proguanil:

Disse legemidlene reduserer effekten av levotyroksin og øker serumnivået av tyreoiderstimulerende hormon (TSH).

Proteasehemmere:

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller som indikerer en mulig interaksjon mellom legemidler som inneholder ritonavir og levotyroksin. Hos pasienter som blir behandlet med

levotyrosin bør man kontrollere tyreoidestimulerende hormon (TSH) minimum den første måneden etter at man starter og/eller avslutter behandlingen med ritonavir.

Leverenzymindusere:

Legemidler som induserer hepatiske enzymer (f.eks. barbiturater, karbamazepin) kan øke leverclearance av levotyrosin.

Propyltiouracil, glukokortikoider, betablokkere, amiodaron og jodholdige kontrastmidler:

Disse stoffene hemmer den perifere omdannelsen av levotyrosin til T3. Amiodaron kan utløse så vel hyper- som hypothyreose på grunn av sitt høye jodinnhold.

Interaksjon med matvarer- soyaprodukter:

Produkter som inneholder soya kan redusere absorpsjonen av levotyrosin.

Effekter av legemidler som induserer cytokrom P-450:

Enzyminduserende legemidler som produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum* L.) kan øke leverclearance av levotyrosin og dermed føre til redusert serumkonsentrasjon av tyreoidhormon.

For pasienter som får tyreoidhormonerstatning, kan dosen med tyreoidhormon derfor måtte økes dersom de får disse legemidlene/produktene samtidig.

Protonpumpehemmere (PPI):

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

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

Det bør også utvises forsiktighet når behandlingen med protonpumpehemmere avsluttes.

Interferens med laboratorieundersøkelser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falskt lave eller falskt høye verdier (se punkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen kjent risiko ved bruk under graviditet.

Levotyrosin og antityreoidapreparater i kombinasjonsbehandling av hypertyreose er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Denne kombinasjonen vil kreve høyere doser med antityreoidapreparater som er kjent for å passere placenta og indusere hypothyreose hos fosteret.

Tyreoidfunksjonen bør overvåkes hos gravide i løpet av hvert trimester og etter graviditet, og dosen av levotyrosin justeres dersom nødvendig.

Amming

Går over i morsmelk, men risiko for å påvirke barnet er usannsynlig ved terapeutisk dose.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levaxin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligvis relatert til høy dose. For høye doser kan gi kliniske symptomer som er typiske for hypertyreose, spesielt om dosen økes for raskt ved behandlingsstart. Følgende bivirkninger har blitt rapportert:

Organklasser	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Psykiatriske lidelser	Angst
Nevrologiske sykdommer	Idiopatisk intrakraniell hypertensjon
Hjertesykdommer	Hjertehypertrofi, Forverring av eksisterende hjertesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Brekninger
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem, utslett, urtikaria
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Rødme, Pyreksi
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett	Kramper Muskelsvakhet

Forbigående hypotyreose etter seponering av legemidlet er rapportert.

Ved hypersensitivitet overfor et eller flere av innholdsstoffene i Levaxin kan allergiske reaksjoner forekomme, med symptomer som urtikaria, utslett, rødme, gastrointestinale symptomer, feber, artralgi og tungpustethet.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdose kan forårsake symptomer på en signifikant økning i metabolisme. Tyreotoksiske symptomer (palpitasjoner, takykardi, hjertearytmier, avmagring, angina pectoris, tremor, hodepine, diaré, nervøsitet, søvnløshet, svetting og nedsatt varmetoleranse) kan være forsinket etter inntak. Prekordiale smerter og smerter i ekstremitetene kan forekomme. Alvorlig overdose kan ligne tyreotoksisk krise med symptomer som delirium, kramper, koma, dehydrering, arytmi og sirkulasjonssvikt. Langvarig overdosering kan øke risikoen for osteoporose. Tilfeller av plutselig hjertedød er rapportert (se pkt. 4.4).

Behandling

Hovedsakelig symptomatisk og støttende. Dosereduksjon eller seponering reverserer milde overdoseringssymptomer. Ventrikkeltømming og kull er sjelden indisert. Den kraftige beta-agonistiske effekten av levotyrosin kan lettes av betablokkere. Vurder diazepam ved uttalt uro, eksitasjon og kramper. Rikelig væsketilførsel. Ved ekstreme tilfeller kan plasmaferese være indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Thyroideahormon. ATC-kode: H03A A01

Virkningsmekanisme

Syntetisk fremstilt levotyroksin (T4) som har identisk effekt som det naturlig forekommende hormon som utskilles av skjoldbruskkjertelen. Tyreoidahormonene øker oksygenforbruket og basalstoffskiftet i de fleste vev. Nødvendig for normal vekst, utvikling og funksjon i en rekke organer. Dannelse og sekresjon av de aktive tyreoidahormonene reguleres av tyreoideastimulerende hormon (TSH) fra hypofysen. TSH-stimulering er tilbakeregulert av blodkonsentrasjonen av tyreoidahormonene.

Tyroksin (T4) er det viktigste sekretoriske produktet fra skjoldbruskkjertelen. Det dannes også noe trijodtyronin (T3), men hovedmengden av T3 dannes ved deiodering av T4 intracellulært i perifere vev. Det antas at T4 hovedsakelig virker som et prohormon og at biologiske effekter vesentlig utøves av T3.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av levotyroksinnatrium er variabel, men tilstrekkelig. Faste øker absorpsjonen. Den absolutte biotilgjengelighet er opp til ca 80 %, men det er funnet store variasjoner.

Distribusjon

Høy grad av proteinbinding, vesentlig til tyroksinbindende globulin (TBG), men også til prealbumin og albumin. Mindre enn 0,05 % av total tyroksin i plasma er ubundet. Terapeutisk serumkonsentrasjon 70-150 nanomol/l.

Biotransformasjon

Metaboliseres vesentlig i lever og nyre til T3 og inaktivt revers trijodtyronin (rT3) og deioderes videre til inaktive metabolitter. Konjungeres i lever. Enterohepatisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Tyroksin elimineres langsomt fra kroppen med en halveringstid på 6-7 dager ved eutyreoid tilstand, forlenget halveringstid ved hypotyreose og redusert ved hypertyreose. Utskilles gjennom nyrer og 20-40 % via faeces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Levotyroksin har lav akutt toksisitet.

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

Thyreoidahormon passerer placenta i små mengder. Det finnes rikelig erfaring med levotyroksinbehandling hos kvinner i alle faser av graviditeten. Det foreligger ingen holdepunkter for toksisk effekt på fosteret, eller på noen legemiddelinduserte misdannelser.

Det finnes ingen informasjon om skadelige effekter på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Det finnes heller ingen holdepunkter for noen slik sammenheng.

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

Ingen langtidsstudier vedrørende carcinogenisitet er utført på dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat, maisstivelse, gelatin, magnesiumstearat, talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastbokser á 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Levaxin 25 mikrogram:	MTnr 99-6020
Levaxin 50 mikrogram:	MTnr 7398
Levaxin 75 mikrogram:	MTnr 04-2715
Levaxin 100 mikrogram:	MTnr 2466
Levaxin 125 mikrogram:	MTnr 99-6021
Levaxin 150 mikrogram:	MTnr 7698
Levaxin 175 mikrogram:	MTnr 04-2716
Levaxin 200 mikrogram:	MTnr 04-2717

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Levaxin 25 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2000
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

Levaxin 50 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 08. mars 1989
Dato for siste fornyelse: 08. mars 2009

Levaxin 75 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2005
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

Levaxin 100 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 08. september 1950
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

Levaxin 125 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2000
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

Levaxin 150 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 09. desember 1991
Dato for siste fornyelse: 09. desember 2006

Levaxin 175 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2005
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

Levaxin 200 mikrogram
Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2005
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

10. OPPDATERINGSDATO

19.02.2024