

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Euthyrox® 25 mikrogram tabletter
Euthyrox® 50 mikrogram tabletter
Euthyrox® 100 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett Euthyrox 25 mikrogram inneholder 25 mikrogram levotyroksinnatrium
1 tablett Euthyrox 50 mikrogram inneholder 50 mikrogram levotyroksinnatrium
1 tablett Euthyrox 100 mikrogram inneholder 100 mikrogram levotyroksinnatrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Off-white, rund, flat på begge sider, delestrek med skråkant og gravert på en side:

Euthyrox 25 mikrogram	EM 25
Euthyrox 50 mikrogram	EM 50
Euthyrox 100 mikrogram	EM 100

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Euthyrox 25 mikrogram - 100 mikrogram:

- behandling av benign eutyreot struma
- tilbakefallsprofylakse etter kirurgisk behandling av eutyreot struma, avhengig av postoperativ hormonstatus
- substitusjonsbehandling ved hypothyreose
- suppresjonsbehandling ved thyreoideacancer
- som tilleggsbehandling til tyreostatika ved hypertyreose

Euthyrox 100 mikrogram:

- diagnostisk bruk ved thyroidea-suppresjonstesting

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å muliggjøre individuell behandling finnes det tabletter som inneholder 25 til 100 mikrogram levotyroksinnatrium. Pasienten trenger derfor vanligvis bare én eller to tabletter daglig.

De angitte doseringsforslagene er kun veiledende.

Den individuelle daglige dosen bestemmes på grunnlag av laboratorietester og kliniske undersøkelser.

Siden noen pasienter har forhøyede konsentrasjoner av T4 og fT4, gir basal serumkonsentrasjon av thyreoideastimulerende hormon (TSH) et mer pålitelig grunnlag for etterfølgende behandling. Behandling med tyreoidahormon 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 hypotyreodisme, der rask substitusjon er viktig, er anbefalt startdose 10 til 15 mikrogram per kg kroppsvekt (BW) per dag de første 3 månedene. Deretter bør dosen tilpasses individuelt i henhold til kliniske funn og tyreoidahormon- og TSH-verdiene.

Hos eldre pasienter, pasienter med koronarhjertesykdom og pasienter med alvorlig eller langvarig hypotyreose kreves det særlig forsiktighet når tyreoidahormonbehandling 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 tyreoidahormoner. 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					
- initialdose	25-50				
- vedlikeholdsdose	100-200				
Substitusjonsbehandling ved hypotyreose hos barn					
- initialdose	12,5-50				
- vedlikeholdsdose	100-150 mikrogram /m ² kroppsoverflate				
Tilleggsbehandling til tyreostatika ved behandling av hypertyreose	50-100				
Suppresjonsbehandling ved tyreoidacancer	150-300				
Diagnostisk bruk ved tyreoida-suppresjonstest		Uke 4 før test	Uke 3 før test	Uke 2 før test	Uke 1 før test
	Euthyrox 100 mikrogram			2 tabletter daglig	2 tabletter 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: Ved substitusjonsbehandling for hypotyreose og etter strumektomi eller tyreoidektomi og ved tilbakefallsprofylakse etter fjerning av eutyreot struma er behandlingen vanligvis livslang. 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 binyrerinsuffisiens, ubehandlet hypofyseinsuffisiens og ubehandlet tyreotoksikose.
- Behandling med Euthyrox skal ikke igangsettes ved akutt hjerteinfarkt, akutt myokarditt eller akutt pankarditt.
- Levotyroksin og et antityreoideapreparat i kombinasjonsbehandling av hypertyreose er ikke indisert ved graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandlingsstart med tyreoideahormon eller før gjennomføring av en thyroidea-suppresjonstest, skal følgende sykdommer utelukkes eller behandles: hjertesvikt, arteriosklerose, angina pectoris, hypertensjon, hypofyseinsuffisiens. Autonom thyreoideafunksjon skal også utelukkes eller behandles før behandlingsstart med tyreoideahormoner. 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 tyreoideahormonnivåene kontrolleres hyppig.

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

Ved mistanke om autonom thyreoideafunksjon 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 thyreoideafunksjonen kontrolleres nøye.

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

Tyreoideahormoner 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).

Hvis et bytte til et annet legemiddel, som inneholder levotyroksin er nødvendig, er tett klinisk og biologisk monitorering nødvendig i en overgangsperiode. Årsaken er potensiell risiko for ubalanse i skjodbruskkjertelen. Hos noen pasienter kan justering av dosen være nødvendig.

Hypotyreodisme og/eller redusert kontroll av hypotyreodisme 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 laboratorietest:

Biotin kan interferere med immunologiske tyreoidaanalyser som er basert på en biotin / streptavidin interaksjon, noe som fører til enten feilaktig lave eller feilaktig høye testresultater. Risikoen for interferens øker med høyere doser biotin.

Ved tolkning av resultater av laboratorietester må mulig biotininterferens tas i betraktning, spesielt hvis det observeres mangel på sammenheng med det kliniske bilde.

Når en tyreoidafunksjonstest bestilles til pasienter som tar biotinholdige produkter, bør laboratoriepersonell informeres. Alternative tester som ikke er følsomme for biotininterferens bør brukes, hvis tilgjengelig (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1mmol natrium (23 mg) per 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 tyreoidahormonbehandlingen 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 tyreoidahormonparametre 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 tyreoidahormon-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), klobibrat 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 tyreoidhormoner på grunn av økt intragastrik pH forårsaket av protonpumpehemmere. Regelmessig monitorering av tyreoidfunksjonen og klinisk monitorering er anbefalt ved samtidig behandling. Det kan være nødvendig å øke dosen av tyreoidhormoner. Forsiktighet bør også utvises når behandling med PPI avsluttes.

Orlistat:

Hypotyreodisme og/eller redusert kontroll av hypotyreodisme 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 tyreoidfunksjonen ved begynnelsen eller slutten av samtidig behandling. Dersom det er nødvendig må levotyroksindosen tilpasses.

Tyrosinkinase-hemmere:

Tyrosinkinase-hemmere (f. eks. imatinib, sunitinib) kan redusere effekten av levotyroksin. Det er derfor anbefalt at pasientene kontrolleres for endringer av tyreoidfunksjonen 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 knutestruma 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 eller karbamzepiner eller produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum* L.) kan øke leverclearance av levotyroksin som fører til redusert serum konsentrasjon av tyreoidhormon.

Pasienter som behandles med tyreoidesubstitusjon kan derfor ha behov for en økning i dosen av tyreoidhormon dersom disse legemidlene gis 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 Euthyrox kan derfor være nødvendig, særlig i starten eller etter avsluttet inntak av soyatilskudd.

Interferens med laboratorietest:

Biotin kan interferere med immunologiske tyreoidaanalyser som er basert på en biotin / streptavidin interaksjon, noe som fører til enten feilaktig lave eller feilaktig høye testresultater (se pkt 4.4).

4.6 Fertilitet, 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 svangerskap 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 antityreoideapreparater i kombinasjonsbehandling av hypertyreose er ikke indisert ved graviditet. Denne kombinasjonen vil kreve høyere doser med antityreoideapreparater som er kjent for å passere placenta og indusere hypotyreose hos barnet.

Thyreoida-suppresjonstest bør ikke gjennomføres under graviditet da tilførsel av radioaktiv substans i svangerskapet er kontraindisert.

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 Euthyrox vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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 tilfeller 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 Euthyrox 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 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

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 økt beta-sympatomimetisk 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.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: tyreoidhormoner, ATC-kode: H03A A01

Det syntetiske levotyroksinet i Euthyrox 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. Tyreoidhormoner 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 levotyrosin 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 tyreoidahormoner forårsaker skader på avkom på grunn av endringer i genomet.

Karsinogenisitet:

Ingen langtidsstudier med levotyrosin er utført på dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Maisstivelse
Sitronsyre, vannfri
Krysskarmellosenatrium
Gelatin
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning:

PVC-film dekket med aluminiumsfolie eller aluminiumsfilm dekket med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

- Esker med 20, 25, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter.
- Kalenderpakning med 28 og 84 tabletter.
- Sykehuspakninger: 500 (10 x 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck AB, Postboks 3033, 169 03 Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESUMMER (NUMRE)

25 mikrogram	01-0520
50 mikrogram	01-0521
100 mikrogram	01-0523

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.11.2001

Dato for siste fornyelse: 01.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

10.03.2023