

11. maj 2009

## PRODUKTRESUMÉ

for

Eltroxin, tabletter

**0. D.SP.NR.**

77

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eltroxin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Levothyroxinnatrium 50 mikrogram og 100 mikrogram.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Tabletterne er runde, hvide og bikonvekse. 50 mikrogram tabletten er præget med "GS 11E" på den ene side og "50" på den anden side. Tabletten med 100 mikrogram er præget med "GS 21C" på den ene side og "100" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mykxødem. Visse tilfælde af atoksisk struma.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Voksne:**

Hvis dosis øges for hurtigt kan der opstå symptomer såsom diaré, nervøsitet, høj hjertepuls, søvnløshed, tremor og sommetider smerter i hjertet ved latent myokardie iskæmi. I tilfælde heraf reduceres dosis eller behandling udelades i en eller to dage, hvorefter behandlingen genoptages med en lavere dosis. EKG forandringer forårsaget af hypothyroidisme kan forveksles med EKG tegn på iskæmi. Derfor anbefales at tage EKG forud for start på Eltroxin.

På grund af utilstrækkelige data må Eltroxin tabletter ikke knuses, og Eltroxin tabletter uden delelinje må ikke halveres.

Eltroxin tabletter tages bedst på tom mave.

### Glemt dosis:

Hvis en dosis glemmes, bør den indtages, så snart patienten husker det, medmindre det næsten er tid for patientens næste dosis. Der må ikke tages dobbeltdosis.

### **Voksne:**

Behandlingen startes med 50-100 mikrogram dagligt, som øges med 50 mikrogram i intervaller på 4 til 6 uger indtil klinisk og biokemisk euthyroidisme opnås. Dette kan kræve doser på 100-200 mikrogram dagligt.

Bør anvendes med forsigtighed til patienter over 50 år, patienter med hjertesygdomme og patienter med alvorlig eller langvarig hypothyreose.

Til patienter på over 50 år tilrådes det ikke at overskride 50 mikrogram daglig initialt. Ved hjertesygdom er 50 mikrogram hver anden dag mere passende, og dosis kan forøges med 50 mikrogram hver anden dag med intervaller på omkring fire uger.

### **Børn:**

Passende initialdosis til spædbørn med medfødt hypothyroidisme vil være 50 mikrogram levothyroxinnatrium hver anden dag. Dette øges med 50 mikrogram hver anden dag hver 2. til 4. uge, indtil milde toksiske symptomer opstår. Derpå reduceres dosis en anelse. Samme fremgangsmåde kan anvendes hos børn med juvenil mykøsødem, bortset fra at initialdosis hos børn over 1 år er 2,5 – 5 mikrogram/kg/dag.

## **4.3**

### **Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- ubehandlet binyrebarkinsufficiens
- ubehandlet hypofyseinsufficiens
- ubehandlet tyrotoksikose.
- ubehandlet hypertension.
- akut myokardieinfarkt
- akut myocarditis
- akut pancarditis.

## **4.4**

### **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eltroxin har et smalt terapeutisk vindue. Optimal Eltroxin dosering er baseret på en klinisk vurdering og laboratorie monitorering af thyroidefunktionstest. Under den initiale titreringsperiode er en forsigtig dosistitrering og monitorering nødvendig for at undgå konsekvenserne af en over- eller underbehandling. Symptomerne på for høj dosering kan sammenlignes med mange af de træk, man ser ved endogen tyrotoksikose.

Behandling med Eltroxin hos patienter med nedsat hypofysefunktion eller andre årsager til binyrebarkinsufficiens kan medføre svimmelhed, svaghed, utilpashed, væggtab, hypotension og Addison krise. Behandling med glukokortikoider bør derfor igangsættes, før thyroxinbehandlingen påbegyndes.

Eltroxin bør anvendes med forsigtighed til ældre, ved hjerteinsufficiens, ved myokardieinfarkt eller iskæmi samt ved diabetes mellitus eller insipidus. Se pkt. 4.5.

I tilfælde af sekundær hypothyreose skal årsagen findes, før der gives substitutionsbehandling, og om nødvendigt skal behandling af en kompenseret adrenal insufficiens påbegyndes.

Hos postmenopausale kvinder med hypothyreose og forøget risiko for osteoporose, bør suprafysiologiske serumniveauer af levothyroxin undgås, derfor skal thyroideafunktionen kontrolleres omhyggeligt.

#### 4.5 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### *Colestyramin, colestipol*

Samtidig indtagelse af colestyramin eller colestipol mindsker absorptionen af levothyroxin, hvorfor indtagelse af colestyramin eller colestipol og levothyroxin bør være forskudt med ca. 4-6 timer.

##### *Carbamezapin, phenytoin*

Krampestillende midler som f.eks. carbamezapin og phenytoin forøger metabolismen af thyroidhormoner og kan placere dem fra plasmaproteiner. Påbegyndelse eller ophør af behandling mod kramper kan derfor kræve justering af levothyroxin-dosis.

##### *Salicylater, furosemid, clofibrat:*

Salicylater, dicumarol, furosemid i høj dosis (250 mg) og andre stoffer kan placere levothyroxinnatrium fra plasmaproteiner. Dette fører til forhøjet  $fT_4$  fraktion.

##### *Coumarinderivater*

Virkningen af antikoagulant behandling kan intensiveres, idet levothyroxin displacerer antikoagulantia fra plasmaproteiner. Det er derfor nødvendigt regelmæssigt at kontrollere koagulationsparametre ved indledning og ophør af thyroideahormon behandling. Dosering med antikoagulantia skal om nødvendigt justeres.

##### *Østrogener*

Kvinder, som tager østrogenholdige antikonceptionsmidler eller postmenopausale kvinder i hormonsubstitutionsbehandling, kan have et øget behov for levothyroxin.

Indtagelse af andre lægemidler, såsom tamoxifen, clofibrat, metadon og 5-fluoruracil kan forøge serumkoncentrationen af thyroxin-bindende globulin, og derfor øge behovet for levothyroxin.

##### *Androgener, anabolske steroider*

En række lægemidler, såsom androgener og anabolske steroider, kan nedsætte serumkoncentrationen af thyroxin-bindende globulin, og kræver derfor en reduktion af levothyroxin-dosis.

##### *Simvastatin, lovastatin*

Rapporter har vist, at nogle HMG-CoA reductase hæmmere (statiner), såsom simvastatin og lovastatin, kan øge behovet for thyroideahormon hos patienter, der er i behandling med levothyroxin. Det er uvis om dette gælder alle statiner. Tæt monitoring af thyroidea funktion og passende levothyroxin dosisjustering kan være nødvendigt, når levothyroxin og statiner administreres samtidigt.

### *Antidiabetika*

Blodsukkerkoncentrationen øges, og dette kan interferere med antidiabetisk behandling.

### *Tricykliske antidepressiva*

Receptorfølsomheden for katekolaminer øges, og herved forstærkes virkningen af tricykliske antidepressiva. Virkningen af sympatomimetika forstærkes ligeledes.

En række lægemidler kan påvirke udfaldet af thyroidefunktionstest, og dette bør overvejes i overvågningen af patienter, der er i behandling med levothyroxin.

### *Aluminiumholdige præparater, jernholdige præparater, calciumcarbonat*

Aluminiumholdige præparater (antacida, sucralfat) er i litteraturen beskrevet som præparater, der potentielt nedsætter virkningen af levothyroxin. Præparater, som indeholder levothyroxin, bør derfor administreres mindst 2 timer før indtagelse af aluminiumholdige præparater.

Det samme gælder med jernholdige præparater og calciumcarbonat.

Kationbyttere (fx kayexalat) kan også mindske absorptionen af levothyroxin, og kræver derfor en forøgelse af levothyroxin-dosis.

### *Propylthiouracil, glucocorticoider, betasympatolytika, amiodaron og kontrastmidler indeholdende jod*

Disse stoffer inhiberer den perifere omdannelse af T<sub>4</sub> til T<sub>3</sub>.

På grund af det høje indhold af jod kan amiodaron trigger hypertyreose så vel som hypotyreose. Bør anvendes med særlig forsigtighed i tilfælde af nodular struma med mulig ikke erkendt autonomi.

### *Amiodaron*

Behandling med amiodaron hos patienter med hypotyreose fører til adskillige påvirkninger af thyreoidea, inkl. et øget behov for levothyroxin.

### *Sertralin, chloroquin/proguanil*

Disse stoffer nedsætter virkningen af levothyroxin og øger serum TSH niveauet.

### *Barbiturater*

Barbiturater og andre stoffer, som kan inducere leverenzymmer, kan øge den hepatiske clearance af levothyroxin.

### *Sojaholdige produkter*

Sojaholdige præparater kan nedsætte den intestinale absorption af levothyroxin. Derfor kan en dosisjustering af Eltroxin være nødvendig, især i begyndelsen eller efter afsluttet tillægsernæring med sojaholdige produkter.

### *Imatinib*

Hos patienter med hypotyreose er behandling med imatinib forbundet med en forøgelse af levothyroxin-dosis.

## 4.6 Graviditet og amning

### Graviditet:

Risiko ved den ubehandlede sygdom skønnes større end risikoen for fosteret ved behandlingen.

Udtalt høje levothyroxindoser kan under graviditet have en negativ virkning på føtal og postnatal udvikling. Behandling under graviditet kræver tæt kontrol.

Under graviditet bør levothyroxin ikke tages sammen med medicin, der bruges til behandling af hypertyreose (antithyroid medicin) da tillæg til behandlingen med levothyroxin kan nødvendiggøre en forøgelse af dosis af den antithyroide medicin.

### Amning:

Eltroxin kan anvendes i ammeperioden. Eltroxin udskilles i modermælk i lav koncentration, hvilket kan være tilstrækkeligt til at interferere med neonatal screening for hypothyroidisme.

## 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Eltroxin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne forsvinder ved reduktion af den daglige dosis eller ved seponering.

Inddeling af bivirkningerne i nøjagtige frekvensestimater er ikke mulig på grund af utilstrækkelige kliniske data.

<b>Det endokrine system</b> Frekvens ukendt	Hypertyreose (hvis dosis ved start af behandling øges for hurtigt).
<b>Psykiske forstyrrelser</b> Frekvens ukendt	Irritabilitet.
<b>Nervesystemet</b> Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)  Frekvens ukendt	Pseudotumor cerebri (benign intrakraniell hypertension (især hos børn)).  Excitabilitet, tremor, anfald, cefalalgi, rastløshed, søvnløshed, hovedpine.
<b>Hjerte</b> Frekvens ukendt	Anginale smerter, hjertearytmier, palpitationer, takykardi, hypertension, hjertesvigt, myokardieinfarkt.
<b>Hud og subkutane væv</b> Frekvens ukendt	Rødme, hedeture, svedtendens, hårtab.
<b>Metabolisme og ernæring</b> Frekvens ukendt	Forøget appetit, mavesmerter, kvalme, diarré, opkastning.

<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Frekvens ukendt	Dyspnø
<b>Immunsystemet</b> Frekvens ukendt	Overfølsomhedsreaktioner: hududslæt og pruritus.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Frekvens ukendt	Muskelsvaghed, kramper, nedsat knogledensitet.
<b>Det reproduktive system og mammae</b> Frekvens ukendt	Uregelmæssig menstruation, infertilitet.
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Frekvens ukendt	Træthed, varmeintolerant, feber.
<b>Undersøgelser</b> Frekvens ukendt	Overdrevet vægttab.

Overdosering kan medføre craniosynostosis hos spædbørn, og for tidlig lukning af epifyse hos børn med kompromitteret højde til følge.

## 4.9 Overdosering

### Toksicitet:

I tilfælde af forgiftning (forsøg på selvmord) hos mennesker tåles doser på 10 mg levothyroxin uden komplikationer. Adskillige tilfælde af pludselig hjertedød er rapporteret hos patienter med mange års misbrug af levothyroxin.

### Symptomer:

I forbindelse med overdosering opstår der symptomer på kraftig stigning i den metaboliske omsætnings hastighed, forhøjet T<sub>3</sub> niveau, forstærkede bivirkninger samt intense beta-sympathomimetiske virkninger så som takykardi, angst, agitation og hyperkinesi. Yderligere kan irritabilitet, svedtendens, arytmier, ophidselse, konfusion, hyperaktivitet, mydriasis, takypnø, pyreksi, kramper og hovedpine forekomme.

Ved langtidsoverdosering ses symptomer på tyrotoksikose.

### Behandling:

Målet for behandlingen er en genetablering af klinisk og biokemisk euthyroidisme ved at reducere eller udelade levothyroxin-dosis afhængig af klinisk status.

#### Symptomatisk behandling:

Symptomer bestående af intense beta-sympathomimetiske virkninger så som takykardi, angst, agitation og hyperkinesi kan lindres med betablokkere. Efter ekstreme doser, kan plasmapheresis måske hjælpe.

Takykardi kontrolleres hos voksne med propranolol i doser på 40 mg hver 6. time, og andre symptomer med diazepam og/eller chlorpromazin, når det er passende.

## 4.10 Udlevering

B.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

H 03 AA 01 - Thyroideahormoner

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Levothyroxinnatrium er et mononatriumsalt af levothyroxin. Levothyroxin (T<sub>4</sub>) er et naturligt eksisterende thyroideahormon, der omdannes til det mere aktive hormon liothyronin (T<sub>3</sub>) i de perifere væv. Det vides ikke nøjagtigt, hvordan omdannelsen af T<sub>4</sub> til T<sub>3</sub> finder sted inde i cellen. Thyroideahormonerne er nødvendige for normal vækst og udvikling, især af nervesystemet. De øger hele organismens hvilestofskifte og stimulerer hjerte, lever, nyre samt skeletmuskulatur. Thyroideahormonerne øger lipolyse og kulhydratomsætningen.

Aktiviteten af 100 mikrogram thyroxin svarer til 20-30 mikrogram liothyronin.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling: Thyroxin absorberes ufuldstændigt og varierende især ved indtagelse sammen med mad. Absorptionen øges ved indtagelse på fastende hjerte. Thyroxin er næsten fuldstændig proteinbundet.

Metabolisme og udskillelse: Metabolismen foregår hovedsageligt ved omdannelsen til den aktive metabolit, liothyronin (T<sub>3</sub>). Både T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub> nedbrydes yderligere (ved fraspaltning af jod) til inaktive metabolitter.

Thyroxin udskilles langsomt fra kroppen med en halveringstid på ca. 7 dage hos raske personer. Hos hyperthyroide patienter kan det foregå hurtigere, hvorimod der hos hypothyroide patienter kan gå endnu længere tid.

Det lader ikke til, at nyre- eller leversygdom har nogen signifikant effekt på udskillelsen af thyroxin.

Der udskilles ca. 20-40 % thyroxin i fæces og ca. 30-55 % igennem urinen.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ingen relevante.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret stivelse

Talcum

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

### 6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**  
Må ikke opbevares over 30 °C.  
Opbevares i original beholder, tæt tillukket.
- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**  
Flaske (polypropylen) med forseglet låg (polyethylen).
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**  
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Nykær 68  
2605 Brøndby
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
100 µg: 00204  
50 µg: 10066
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
22. marts 1955
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
11. maj 2009