

PRODUKTRESUMÉ

for

Euthyrox, tabletter

0. D.sp.nr.
20863

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Euthyrox

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Levothyroxinnatrium 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg og 200 µg.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

Off-white, rund, flad på begge sider, delekærv med skrå kant og indgravering på toppen:

Euthyrox	25 mikrogram	EM 25
Euthyrox	50 mikrogram	EM 50
Euthyrox	75 mikrogram	EM 75
Euthyrox	100 mikrogram	EM 100
Euthyrox	125 mikrogram	EM 125
Euthyrox	150 mikrogram	EM 150
Euthyrox	175 mikrogram	EM 175
Euthyrox	200 mikrogram	EM 200

Tabletten kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Euthyrox 25-200 mikrogram:

- behandling af godartet euthyroid struma.
- forebyggelse af tilbagefald efter kirurgisk behandling af euthyroid struma, afhængig af post operativ hormon status
- substitutionsbehandling af hypothyreosis
- suppressionsbehandling af thyroid cancer

Euthyrox 25-100 mikrogram:

-tillæg til antithyroid behandling af hyperthyreosis

Euthyrox 100/150/200 mikrogram:

-diagnostisk brug ved thyroid suppressions testning

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

For at kunne behandle patienterne individuelt efter den enkelte patients behov findes tabletter med indhold af levothyroxinnatrium fra 25 – 200 mikrogram. Patienterne kan derfor normalt behandles med en tablet daglig.

De angivne anbefalede doser er kun vejledende.

Den individuelle daglige dosering bør bestemmes på basis af laboratorieundersøgelser og kliniske undersøgelser.

Da mange patienter har forhøjede koncentrationer af T₄ og fT₄, giver basal serumkoncentration af thyreoidea stimulerende hormon (TSH) en mere pålidelig basis for et behandlingsforløb.

Thyreoidea hormon behandling starte med lave doser, som øges gradvist hver 2. til 4. uger indtil fuld substitutionsdosis er nået.

For nyfødte og spædbørn med medfødt hypothyroidisme, hvor den hurtige udskiftning er vigtig, er den initiale anbefalede dosis 10 til 15 mikrogram per kg legemsvægt per dag for de første 3 måneder. Derefter bør dosis justeres individuelt i henhold til de kliniske fund, thyreoideahormon og TSH værdier.

Hos ældre patienter, patienter med koronar hjertesygdom og patienter med alvorlig eller langvarig hypothyreose, kræves der særlig forsigtighed, når man starter behandling med thyreoideahormoner. Det betyder, at man bør starte med en lav dosis (for eksempel 12, 5 mikrogram/dag), som øges langsomt - over længere intervaller (for eksempel gradvis stigning med 12, 5 mikrogram/dag hver 14. dag) - under ofte monitorering af thyreoideahormoner. En dosering, som er lavere end den optimale dosering der giver komplet substitutionsbehandling, og dermed en dosering, der ikke resulterer i en komplet korrektion af TSH niveauet, bør derfor overvejes.

Erfaringen har vist at en lavere dosis er tilstrækkelig til patienter med lav vægt og patienter med en stor nodular struma.

Indikation	Anbefalet dosis (mikrogram levothyroxinnatrium/dag)
Godartet euthyroid struma	75 - 200
Forebyggelse af tilbagefald efter kirurgisk behandling af euthyroid struma	75 - 200
Voksne: Substitutionsbehandling af hypothyreosis: -initial dosis -vedligeholdelses dosis	25 - 50 100 - 200
Børn: Substitutionsbehandling af hypothyreosis:	

-initial dosis	12,5 – 50				
-vedligeholdelses dosis	100 - 150 mikrogram/m ² legemsoverflade				
Tillæg til antithyroid behandling af hyperthyreosis	50 - 100				
Suppressionsbehandling af thyroid cancer	150 -300				
Diagnostisk brug ved thyroid suppressions testning		4 uger før test	3 uger før test	2 uger før test	1 uge før test
	Euthyrox 200 mikrogram	-----	-----	1 tablet dagligt	1 tablet dagligt
	Euthyrox 100 mikrogram			2 tabletter dagligt	2 tabletter dagligt
Euthyrox 150 mikrogram	½ tablet dagligt	½ tablet dagligt	1 tablet dagligt	1 tablet dagligt	

Den daglige dosis kan tages i form af en enkelt indgift.

Indtagelse: Som en enkelt dosis om morgenen på tom mave en halv time før morgenmad, helst med lidt væske (for eksempel et halvt glas vand).

Børn skal tage hele dosis på en gang mindst 30 minutter før dagens første måltid. Tabletterne opløses i noget vand og den færdige suspension, som skal være frisk fremstillet, gives sammen med noget mere væske.

Behandlingsvarighed: Behandlingen er almindeligvis livsvarig, når det handler om substitutions behandling ved hypothyreose og efter strumektomi eller thyreoidektomi og ved profylakse af tilbagefald efter fjernelse af euthyroid struma. Tillægsbehandling ved hyperthyreose efter opnået euthyroid tilstand er indiceret i den periode, hvor der gives antithyroid behandling.

Ved benign euthyroid struma er en behandling på 6 måneder op til 2 år nødvendig. Hvis den medicinske behandling ikke har virket tilstrækkeligt inden for denne periode, bør kirurgi eller behandling med radioaktivt jod overvejes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Ubehandlet adrenal insufficiens, ubehandlet hypofyse insufficiens, og ubehandlet thyreotoksikose.

Behandling med Euthyrox må ikke påbegyndes ved akut myokardieinfarkt, akut myocarditis, og akut pancarditis.

Kombineret behandling med levothyroxin og en antithyroid substans mod hyperthyreose er ikke indiceret under graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før start af behandling med thyreoideahormoner eller før en test af thyroidsuppression bliver gennemført, skal følgende sygdomme eller sygelige tilstande udelukkes eller

behandles: koronar sygdom, angina pectoris, atherosclerosis, hypertension, hypofyse insufficiens, adrenal insufficiens. Thyroid autonomi skal ligeledes udelukkes eller behandles før en behandlingsstart med thyreoideahormoner.

Selv let medicininduceret hyperthyreose skal undgås hos patienter med koronar sygdom, hjerteinsufficiens eller tachycardi. Hyppig kontrol af thyreoideahormoner er derfor påkrævet ved disse tilfælde.

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

I tilfælde af mistænkt thyroid autonomi bør der udføres en undersøgelse for TRH eller der bør tages et suppressions scintigram før behandling.

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

Levothyroxin bør ikke gives ved tilstande med hyperthyreose med mindre det sker som samtidig tillægsbehandling til antithyroid behandling af hyperthyreose.

Thyreoideahormoner egner sig ikke til vægtreduktion. Fysiologiske doser resulterer ikke i vægttab hos patienter med euthyroid struma. Suprafysiologiske doser kan forårsage alvorlige eller endda livstruende bivirkninger (se pkt. 4.9).

Når levothyroxin behandling er etableret, anbefales det at justere doseringen i overensstemmelse med patientens kliniske respons og laboratorietest i tilfælde af skift af præparat.

Dette lægemiddel indeholder lactose og derfor bør patienter med sjældne arvelige problemer i form af galaktose intolerans, Lapp laktase mangel eller glukose-galaktose malabsorption ikke tage dette lægemiddel.

Patienter med diabetes og patienter i antikoagulationsbehandling; se pkt. 4.5.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antidiabetika:

Levothyroxin kan reducere virkningen af stoffer, som nedsætter blodsukkeret. Derfor bør blodsukkerniveauet kontrolleres hyppigt ved starten af thyreoideahormon behandling og dosis af antidiabetika skal om nødvendigt reguleres.

Coumarinderivater:

Virkningen af antikoagulerende behandling kan intensiveres, idet levothyroxin displacerer antikoagulantia fra plasmaproteiner, som kan forøge risikoen for hemorrhage f. eks CNS eller gastrointestinal blødning, specielt hos ældre patienter. Det er derfor nødvendigt regelmæssigt at kontrollere koagulationsparametre ved starten af og under samtidig thyreoideahormon behandling. Dosering med antikoagulantia skal om nødvendigt justeres.

Proteasehæmmere:

Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påvirke effekten af levothyroxin. Omhyggelig monitoring af thyreoideahormon parametre anbefales. Om nødvendigt, skal levothyroxin dosis justeres.

Fenytoin

Fenytoin kan påvirke effekten af levothyroxin ved at fortrænge levothyroxin fra plasmaproteiner hvilket medfører en forhøjet fT4 og fT3 fraktion. På den anden side, øger phenytoin leverens metabolisering af levothyroxin. Tæt monitorering af thyroidea hormon parametre anbefales.

Colestyramin, Colestipol:

Indtagelse af ionbytter resiner såsom colestyramin og colestipol hæmmer absorptionen af levothyroxinnatrium. Levothyroxinnatrium bør derfor tages 4-5 timer før administration af sådanne produkter.

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.

Salicylater, dicumarol, furosemid, clofibrat:

Salicylater, dicumarol, furosemid i høj dosis (250 mg), clofibrat, og andre stoffer kan fortrænge levothyroxinnatrium fra plasmaproteiner. Dette fører til forhøjet fT₄ fraktion.

Propylthiouracil, glucocorticoider, betasympatolytika, amiodaron og kontrastmidler indeholdende jod:

Disse stoffer inhiberer den perifere omdannelse af T₄ til T₃.

På grund af det høje indhold af jod kan amiodaron trigger hyperthyreose så vel som hypothyreose. Særlig forsigtighed tilrådes i tilfælde af nodular struma med mulig ikke erkendt autonomi.

Sevelamer

Sevelamer kan nedsætte levothyroxin absorption. Derfor anbefales det, at patienterne monitoreres for ændringer i thyreoideafunktion i starten eller slutningen af samtidig behandling. Om nødvendigt, skal levothyroxin dosis justeres.

Tyrosin-kinase-hæmmere

Tyrosin-kinase hæmmere (f.eks. imatinib, sunitinib) kan nedsætte virkningen af levothyroxin. derfor anbefales det, at patienterne monitoreres for ændringer i thyreoideafunktion i starten eller slutningen af samtidig behandling. Om nødvendigt, skal levothyroxin dosis justeres.

Sertralin, chloroquin/proguanil:

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

Enzym-produkter som inducerer lægemidler:

Enzym-produkter som barbiturater eller carbamazepin kan øge den hepatiske clearance af levothyroxin.

Østrogener:

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

Sojaholdige produkter:

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

4.6 Graviditet og amning

Behandling med levothyroxin bør gives kontinuerligt under graviditet og især under amning. Der kan være behov for øgning af dosis under graviditet.

Erfaring har vist, at der intet tegn er på lægemiddelinduceret teratogenicitet og/eller føtotoxicitet hos mennesker med den anbefalede terapeutiske dosisstørrelse. Udtalt høje levothyroxindoser kan under graviditet have en negativ virkning på føtal og postnatal udvikling.

Kombinationsterapi af hyperthyreose med levothyroxin og antithyroide stoffer er ikke indiceret under graviditet. Denne kombination vil nødvendiggøre en højere dosis af antithyroide stoffer, som er kendt for at passere placenta og for at inducere hypothyreose hos barnet.

Diagnostisk test af thyroidsuppression bør ikke udføres under graviditet, da applikationen af radioaktive stoffer er kontraindiceret hos gravide kvinder.

Under amningen udskilles levothyroxin i modermælk, men de koncentrationer, som opnås med den anbefalede terapeutiske dosis, er ikke tilstrækkelige til at forårsage udvikling af hyperthyreose eller suppression af THS udskillelsen hos barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke gennemført studier på indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Fordi levothyroxin er identisk til de naturlige forekomne thyreoideahormoner, forventes det dog ikke, at Euthyrox har nogen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I tilfælde, hvor den individuelle grænse for levothyroxinnatrium overskrides eller efter overdosering, kan de følgende kliniske symptomer, som er karakteristiske for hyperthyreose, forekomme, specielt hvis dosis ved start af behandling øges for hurtigt: Tachycardi, hjertebanken, cardiac arrhythmi (f. eks. atrieflimren og ekstrasystoler), takykardi, palpitationer), tilstande med angina, cefalalgi, muskelsvaghed og kramper, rødme, feber, opkastning, uregelmæssig menstruation, pseudotumor cerebri, tremor, rastløshed, søvnløshed, hyperhidrose, væggtab, diarrhoea.

I sådanne situationer bør den daglige dosis reduceres eller seponeres for nogle dage. Behandlingen kan genoptages med forsigtighed, når bivirkningerne er forsvundet. Tilfælde af angioødem er blevet rapporteret.

I tilfælde af overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne i Euthyrox, kan der især forekomme allergiske hudreaktioner og reaktioner fra respirationsvejene.

4.9 Overdosering

Forhøjet T₃ niveau er en pålidelig indikator for overdosering, bedre end forhøjede T₄ eller fT₄ niveauer.

I forbindelse med overdosering opstår der symptomer på kraftig stigning i den metaboliske omsætnings hastighed (se pkt. 4.8).

Afhængig af omfanget af overdoseringen, anbefales det at afbryde behandlingen med tabletter og gennemføre undersøgelser.

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

Hos prædisponerede patienter, er isolerede tilfælde af kramper blevet rapporteret, hvis den individuelle dosistolerance blev overskredet.

Adskillige tilfælde af pludselig hjertedød er rapporteret hos patienter med mange års misbrug af levothyroxin.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmacoterapeutisk klassifikation: Thyreoideahormoner
H 03 AA 01

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Det syntetiske levothyroxin indeholdt i Euthyrox er virkningsmæssigt identisk med det vigtigste, naturligt forekommende hormon, som udskilles af thyreoidea. Det omdannes til T₃ i perifere organer og lige som det endogene hormon, udøver hormonet sine specifikke virkninger på T₃ receptorerne. Kroppen er ikke i stand til at skelne mellem endogent og eksogent levothyroxin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgift absorberes levothyroxin næsten udelukkende fra den øverste del af tyndtarmen. Afhængig af den galeniske formulering absorberes op til 80%. T_{max} er omkring 5-6 timer.

Efter oral administration sætter virkningen ind i løbet af 3-5 dage. Levothyroxin bindes meget stærkt, omkring 99,97%, til specifikke transportproteiner. Denne proteinbinding af hormonet er ikke covalent og det bundne hormon udbyttes konstant og meget hurtigt med den frie fraktion i plasma.

På grund af den høje proteinbindingsgrad undergår levothyroxin hverken hæmodialyse eller hæmoperfusion.

Halveringstiden af levothyroxin er i gennemsnit 7 dage. Den er kortere (cirka 3-4 dage) ved hyperthyreose og længere ved hypothyreose (cirka 9-10 dage). Fordelingsvolumen er cirka 10–12 l. Leveren indeholder 1/3 af hele mængden af ekstrathyreoideal levothyroxin, som hurtigt udbyttes med levothyroxin i serum. Thyreoideahormoner metaboliseres hovedsagelig i leveren, nyrerne, hjernen og musklerne. Metabolitterne udskilles med urin og fæces. Den samlede metaboliske clearance af levothyroxin er cirka 1,2 l plasma/dag.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet:

Levothyroxin har en meget svag akut toksicitet.

Kronisk toksicitet:

Den kroniske toksicitet er undersøgt i forskellige dyrearter (rotte, hund). Ved høje doser i rotter er der observeret tegn på hepatopati, øget forekomst af spontane nephroser så vel som ændrede organvægte.

Reproduktionstoksicitet:

Reproduktionstoksicitetsstudier med dyr er ikke blevet udført.

Mutagenicitet:

Der findes ingen information om dette emne. Op til nu er der ikke kommet noget frem, som antyder at thyreoideahormoner kan forårsage skader på afkom på grund af ændringer i genomet.

Carcinogenicitet:

Der er ikke udført langtids studier med levothyroxin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Majsstivelse
Croscarmellosenatrium
Gelatine
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Opbevaringstid efter åbning af glasset: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C. Opbevar beholderen i original yderkarton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakninger:

Består af polypropylen film og aluminiumsfolie, eller alternativt af en PVC film og aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

- Pakninger med 20, 25, 30, 60, 90 og 100 tabletter
- Kalender pakninger med 28 og 84 tabletter
- Hospitalspakning: 500 (10 X 50) tabletter.

Derudover for Euthyrox 25/50/100 mikrogram tabletter

Flasker:

HDPE glas med et skruelåg af polypropylen.

Pakningsstørrelser:

Hospitalspakninger: 100 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck KGaA

Frankfurterstrasse 250

64293 Darmstadt

Tyskland

Repræsentant

Merck A/S

Strandvejen 102 B, 4. th.

2900 Hellerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

32223: 25 µg

32224: 50 µg

32225: 75 µg

32226: 100 µg

32227: 125 µg

32228: 150 µg

32229: 175 µg

32230: 200 µg

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. juni 2001

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. marts 2014