

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Euthyrox 25 mikrogram tabletter

Euthyrox 50 mikrogram tabletter

Euthyrox 100 mikrogram tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett Euthyrox 25 mikrogram innehåller 25 mikrogram levotyroxinnatrium

1 tablett Euthyrox 50 mikrogram innehåller 50 mikrogram levotyroxinnatrium

1 tablett Euthyrox 100 mikrogram innehåller 100 mikrogram levotyroxinnatrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Benvit, rund, plan på båda sidor, fasad kant, delskåra och märkt på ena sidan med:

Euthyrox 25 mikrogram EM 25

Euthyrox 50 mikrogram EM 50

Euthyrox 100 mikrogram EM 100

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Euthyrox 25 mikrogram - 100 mikrogram

- Behandling av godartad eutyreoid struma.
- Återfallsprofylax efter kirurgiskt behandlad eutyreoid struma, beroende på hormonstatus efter operation.
- Substitutionsterapi vid hypotyreos.
- Suppressionsterapi vid tyreoideacancer.
- Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos.

Euthyrox 100 mikrogram

- Diagnostiskt bruk vid suppressionstest av sköldkörteln.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att göra det möjligt att behandla varje patient enligt hans eller hennes individuella behov finns tabletter tillgängliga innehållande mellan 25 till 100 mikrogram levotyroxinnatrium. Patienten behöver därför vanligtvis bara ta en - två tabletter dagligen.

Doseringsrekommendationerna är endast givna som vägledning.

Den individuella dagliga dosen ska bestämmas på basis av laborietester och kliniska undersökningar. Eftersom en del patienter har förhöjda halter av T4 och fT4 ger en basnivå i serum av tyreoideastimulerande hormon en mer pålitlig grund för den efterföljande behandlingen.

Behandling med tyreoideahormon bör inledas med en låg dos som sedan gradvis ökas varannan eller var fjärde vecka tills full ersättningsdos uppnåtts.

Pediatrik population

För nyfödda och spädbarn med medfödd hypotyreos, där snabb ersättning är viktig, är den rekommenderade initialdosen 10 till 15 mikrogram per kg kroppsvikt per dag de första 3 månaderna. Därefter bör dosen justeras individuellt baserat på de kliniska fynden, tyreoideahormon och TSH-värden.

Hos äldre patienter, patienter med kranskärlssjukdom och patienter med svår eller långvarig hypotyreos krävs särskild försiktighet när behandling med tyreoideahormon inleds. Detta sker genom att behandlingen inleds med en låg initialdos (t.ex 12,5 mikrogram dagligen) som sedan ökas långsamt med långa intervaller (t.ex en gradvis ökning med 12,5 mikrogram dagligen var fjortonde dag) under frekvent analys av tyreoideahormonnivån. Det kan sålunda vara indicerat att ge en dos som ligger under den som är optimal för full substitutionsterapi och därför inte ger fullständig korrigerande av TSH-nivån.

Erfarenheten har visat att en lägre dos är tillräcklig för personer med en lägre kroppsvikt och för patienter med en stor nodös struma.

Indikation	Rekommenderad dos (mikrogram levotyroxinnatrium/dag)	
Behandling av godartad eutyreoid struma	75-200	
Återfallsprofylax efter kirurgisk behandling av eutyreoid struma	75-200	
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos vuxna		
- Initialdos	25-50	
- Underhållsdos	100-200	
Substitutionsterapi vid hypotyreos hos barn		
- Initialdos	12,5-50	
- Underhållsdos	100-150 mikrogram/m ² kroppsyta	
Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos	50-100	
Suppressionsterapi vid tyreoida cancer	150-300	
Diagnostiskt bruk vid suppresionstest av sköldkörteln	Vecka 2 före test 2 tabletter dagligen	Vecka 1 före test 2 tabletter dagligen

Administreringsätt

Den dagliga dosen kan ges vid ett tillfälle.

Intas som en enkeldos på morgonen på fastande mage en halvtimme före frukost, helst med litet vätska (till exempel ett halvt glas vatten).

Småbarn får hela dosen vid ett tillfälle, minst 30 minuter före dagens första mål. Tablettorna ska krossas i litet vatten och den bildade suspensionen ska tillföras omgående med ytterligare vätska.

Behandlingens längd är vanligtvis livslång vid substitutionsterapi vid hypotyreos och efter strumektomi eller tyreoidektomi och vid återfallsprofylax efter borttagning av eutyreoid struma.

Tilläggsbehandling vid behandling av hypertyreos efter uppnådd eutyreoidism är indicerad under den period när tyreostatika ges.

För benign eutyreoid struma krävs en behandlingstid på 6 månader upp till högst 2 år. Om behandlingen med läkemedel inte varit tillräcklig inom den angivna tiden bör kirurgisk eller radiologisk behandling övervägas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Obehandlad nedsättning av binjurarnas funktion, obehandlad nedsättning av hypofysens funktion, obehandlad tyreotoxikos.
- Behandling med Euthyrox får inte inledas vid akut hjärtinfarkt, akut myokardit eller akut pankardit.
- Kombinationsbehandling med levotyroxin och tyreostatika vid hypertyreos är inte indicerat under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan tyreoidhormonterapi inleds eller ett suppressionstest av sköldkörteln utförs skall följande sjukdomar eller medicinska tillstånd uteslutas eller behandlas: kranskärlssjukdom, kärlkramp, åderförkalkning, hypertoni, hypofysinsufficiens. Autonom tyreoideafunktion skall också uteslutas eller behandlas innan inledning av tyreoideahormonbehandling. Vid adrenokortikal dysfunktion bör detta behandlas med adekvat ersättningsterapi innan behandlingen med levotyroxin inleds för att förebygga akut binjureinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Om behandling med levotyroxin påbörjas hos patienter med risk för psykotiska störningar, rekommenderas det att man börjar med en låg levotyroxindos och sedan långsamt ökar dosen i början av behandlingen. Övervakning av patienten rekommenderas. Om tecken på psykotisk störning uppstår bör justering av levotyroxindosen övervägas.

Även en lätt läkemedelsinducerad hypertyreos ska undvikas för patienter med kardiovaskulär sjukdom, hjärtinsufficiens eller takyarytmier. I dessa fall skall frekventa kontroller av tyreoideahormonnivåerna göras.

Vid sekundär hypotyreos skall orsaken fastställas innan ersättningsterapi ges och vid kompenserad binjureinsufficiens skall om nödvändigt ersättningsterapi påbörjas.

Vid misstänkt autonom tyreoideafunktion bör ett TRH-test eller ett suppressionsscintogram utföras innan behandling påbörjas.

Hemodynamiska parametrar ska övervakas när behandling med levotyroxin initieras hos för tidigt födda barn med mycket låg födelsevikt eftersom cirkulatorisk kollaps kan uppkomma på grund av outvecklad binjurefunktion.

Hos postmenopausala kvinnor med hypotyreos och en ökad risk för osteoporos bör suprafysiologiska serumnivåer av levotyroxin undvikas. Därför bör sköldkörtelfunktionen kontrolleras noga.

Levotyroxin bör inte tillföras vid hypertyreoida tillstånd, utom som kompletterande behandling till tyreostatika vid hypertyreos.

Tyreoideahormoner ska inte ges för att åstadkomma viktminskning. Hos eutyreoida patienter orsakar behandling med levotyroxin inte viktminskning. Höga doser kan orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar. Levotyroxin i höga doser bör inte kombineras med vissa substanser för viktminskning, dvs. sympatomimetika (se avsnitt 4.9).

Om byte behöver ske till ett annat läkemedel innehållande levotyroxin är noggrann övervakning nödvändig under övergångsperioden, inklusive klinisk undersökning och laborietester, på grund av en potentiell risk för obalans i sköldkörteln. Hos vissa patienter kan en dosjustering vara nödvändig.

Hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan uppstå om orlistat och levotyroxin ges samtidigt (se avsnitt 4.5). Patienter som tar levotyroxin bör uppmanas att rådgöra med läkare innan behandling med orlistat påbörjas eller avslutas eftersom orlistat och levotyroxin kan behöva tas vid olika tidpunkter och dosen med

levotyroxin kan behöva justeras. Dessutom rekommenderas övervakning av patienten genom kontroller av hormonnivåerna i serum.

Beträffande patienter med diabetes och patienter som får antikoagulantia hänvisas till avsnitt 4.5.

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat. Risken för interferens ökar med högre doser biotin.

Vid tolkning av resultaten av laborietester måste möjlig biotininterferens beaktas, särskilt vid bristande överensstämmelse med den kliniska bilden.

När ett test av sköldkörtelfunktionen beställs för patienter som tar biotininhållande produkter ska laboriepersonalen informeras. Om alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens finns ska sådana användas (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antidiabetika:

Levotyroxin kan reducera effekten av antidiabetika. Av den anledningen ska blodglukosnivåerna kontrolleras frekvent när behandlingen med tyreoidhormon påbörjas och om nödvändigt skall dosen av antidiabetika justeras.

Kumarinderivat:

Effekten av antikoagulantia kan potentieras eftersom levotyroxin tränger undan kumarinerna från plasmaproteinerna, vilket kan öka risken för blödning, t. ex CNS eller gastrointestinal blödning, särskilt hos äldre patienter. Av den anledningen ska koagulationsparametrarna kontrolleras frekvent i början av och under samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av antikoagulantia behöva justeras.

Proteashämmare:

Proteashämmare (t. ex ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påverka effekten av levotyroxin. Av den anledningen ska parametrarna för tyreoidhormon kontrolleras frekvent. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Fenytoin:

Fenytoin kan påverka effekten av levotyroxin genom bortträngning av levotyroxin från plasmaproteinerna, vilket resulterar i en förhöjd fT4 och fT3-fraktion. Fenytoin ökar å andra sidan den hepatiska metabolismen av levotyroxin. Noggrann monitorering av sköldkörtelhormon parametrar rekommenderas.

Kolestyramin och kolestipol:

Intagande av jonbytande resiner såsom kolestyramin och kolestipol hämmar absorptionen av levotyroxinnatrium. Levotyroxinnatrium ska därför tas 4-5 timmar före administrering av sådana läkemedel.

Aluminium, järn och kalciumsalter:

Aluminiuminnehållande läkemedel (antacida och sukralfat) har i litteraturen uppgivits kunna minska effekten av levotyroxin. Läkemedel innehållande levotyroxin ska därför administreras minst 2 timmar före det aluminiuminnehållande läkemedlet. Motsvarande gäller för läkemedel som innehåller järn- eller kalciumsalter.

Salicylater, dikumarol, furosemid, klofibrat, fenytoin:

Salicylater, dikumarol, furosemid i höga doser (250 mg), klofibrat, fenytoin och andra substanser kan konkurrera ut levotyroxinnatrium från plasmaproteinerna, vilket resulterar i en förhöjd fT4-fraktion.

Protonpumpshämmare (PPI):

Samtidig administrering av protonpumpshämmare kan leda till minskad absorption av sköldkörtelhormoner på grund av högre intragastriskt pH orsakat av PPI.

Regelbundna kontroller av sköldkörtelfunktionen och klinisk övervakning rekommenderas under samtidig behandling. Det kan bli nödvändigt att öka dosen av sköldkörtelhormoner. Försiktighet ska också iakttas när PPI-behandlingen avslutas.

Orlistat:

Hypotyreos och/eller minskad kontroll av hypotyreos kan uppstå om orlistat och levotyroxin ges vid samma tidpunkt. Detta kan bero på en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin.

Sevelamer:

Sevelamer kan minska absorptionen av levotyroxin. Det rekommenderas därför att patienterna monitoreras avseende förändringar i sköldkörtelfunktionen i början av eller i slutet av

samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Tyrosinkinashämmare:

Tyrosinkinaser-inhibitorer (t. ex imatinib, sunitinib) kan minska effekten av levotyroxin. Det rekommenderas därför att patienterna monitoreras avseende förändringar i sköldkörtelfunktionen i början av eller i slutet av samtidig behandling. Eventuellt kan dosen av levotyroxin behöva justeras.

Propyltiouracil, glukokortikoider, betablockerare, amiodaron och kontrastmedel som innehåller jod:

Dessa substanser hämmar den perifera omvandlingen av T4 till T3. P.g.a. sitt höga jod innehåll kan amiodaron utlösa hypertyreos så väl som hypotyreos. Särskild försiktighet är tillrådlig vid fall av nodös struma med möjlig oupptäckt autonomi.

Sertralin, klorokin/proguanil:

Dessa substanser minskar effekten av levotyroxin och ökar TSH-nivån i serum.

Enzyminducerande läkemedel:

Enzyminducerande läkemedel såsom barbiturater, karbamazepin eller produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum* L.) kan öka leverclearance av levotyroxin, vilket leder till minskade koncentrationer av sköldkörtelhormon i serum.

Patienter som står på substitutionsbehandling med sköldkörtelhormoner kan därför behöva öka sköldkörtelhormondosen om dessa läkemedel ges samtidigt.

Östrogen:

Kvinnor som använder preventivmedel som innehåller östrogen eller postmenopausala kvinnor som får hormonsubstitutionsbehandling (HRT) kan ha ökat behov för levotyroxin.

Soja:

Produkter som innehåller soja kan minska absorptionen av levotyroxin från tarmen. Dosjustering av Euthyrox kan därför vara nödvändig, särskilt i början eller efter avslutat intag av sojatillskott.

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferera med immunologiska sköldkörtelanalyser som baseras på en biotin/streptavidin-interaktion, vilket leder till antingen falskt låga eller falskt höga testresultat (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Behandling med levotyroxin ska ges kontinuerligt under graviditet och särskilt under amning. Doseringsbehovet kan också öka under graviditeten. Eftersom förhöjningar av TSH i serum kan inträffa så tidigt som efter 4 veckors graviditet bör TSH-nivåerna hos gravida kvinnor som tar levotyroxin mätas under varje trimester för att säkerställa att moderns TSH-värden i serum ligger inom den specifika trimesterns referensintervall. En förhöjd TSH-nivå i serum bör korrigeras genom en ökning av dosen levotyroxin. Eftersom TSH-nivåerna postpartum liknar nivåerna före graviditeten bör doseringen med levotyroxin återgå till samma dos som före graviditeten direkt efter förlossningen. TSH-nivån i serum bör mätas 6-8 veckor efter förlossningen.

Graviditet

Erfarenhet har visat att det inte finns läkemedelsinducerad teratogenicitet och/eller fetotoxicitet hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Alltför höga doser av levotyroxin, under graviditeten, kan ha en negativ effekt på fetal och postnatal utveckling.

Kombinationsbehandling med levotyroxin och tyreostatika vid hypertyreos är inte indicerat under graviditet. Sådan kombination kräver högre doser av tyreostatika som man vet passerar placenta och framkallar hypotyreos hos fostret.

Ett hämningstest av tyreoideafunktionen skall inte utföras under graviditeten eftersom applicering av radioaktiv substans hos gravida kvinnor är kontraindicerad.

Amning

Levotyroxin passerar över i modersmjölken under amningen. Koncentrationerna som erhålls i rekommenderad terapeutisk dos är dock inte tillräckligt höga för att orsaka utveckling av hypertyreos eller minskning av TSH-utsöndring hos barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom levotyroxin är identiskt med det naturligt förekommande tyreoideahormonet förväntas emellertid inte Euthyrox ha någon påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vid individuellt ökad känslighet för levotyroxinnatrium eller vid överdos kan följande kliniska symtom, som är typiska för

hypertyreos uppstå, särskilt om dosen ökas för snabbt vid behandlingsstarten: hjärtarytmier (t. ex förmaksflimmer och extrasystole), takykardi, hjärtklappningar, anginatillstånd, huvudvärk, muskelsvaghet och kramper, blodvallningar, feber, kräkningar, menstruationsstörningar, pseudotumor cerebri, tremor, rastlöshet, sömnlöshet, svettningar, viktninskning, diarré. Vid dessa tillstånd skall den dagliga dosen minskas eller sättas ut flera dagar. Behandlingen bör återupptas försiktigt så snart som biverkningarna har försvunnit.

Vid överkänslighet för något av innehållsämnen i Euthyrox kan allergiska reaktioner särskilt på huden (utslag, urtikaria) och i luftvägarna förekomma. Fall av angioödem har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

En förhöjd T3-nivå är en säker indikation på överdosering, mer än förhöjda T4- eller fT4-nivåer. En överdosering ger symtom på en

kraftig ökning av metabolismhastigheten (se avsnitt 4.8). Beroende av överdoseringens grad rekommenderas att behandlingen med tabletter avbryts och test genomförs.

Symtom som indikerar en ökad beta-sympatomimetisk effekt som takykardi, ångest, agitation och hyperkinesi kan lindras av betablockerare. Efter extrema doser kan plasmaferes vara till hjälp.

Ett fåtal fall av konvulsioner har rapporterats hos predisponerade patienter när den individuellt maximalt tolererade dosen överskridits.

Överdosis av levotyroxin kan ge symtom på hypertyreos och kan leda till akut psykos, speciellt hos patienter som löper risk för psykotiska störningar.

Flera fall av plötsligt hjärtstillestånd har rapporterats hos patienter med en lång tids missbruk av levotyroxin.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tyreoideahormoner

ATC-kod: H03AA01

Det syntetiska levotyroxinet i Euthyrox är identiskt i effekt med det dominerande naturligt förekommande hormonet som utsöndras av sköldkörteln. Hormonet konverteras till T3 i perifera organ och liksom det endogena hormonet utövar det en specifik effekt på T3-receptorerna. Kroppen kan inte göra åtskillnad på endogent och exogent levotyroxin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levotyroxin som ges oralt absorberas nästan uteslutande i den övre tunntarmen. Beroende på den galeniska formuleringen kan absorptionsnivån nå upp till 80%. T_{max} är ca 5-6 timmar.

Efter oral administrering ses effekt efter 3-5 dagar. Levotyroxin uppvisar en extremt hög bindning till specifika transportprotein, ca 99,97%. Bindningen mellan hormon och plasmaprotein är inte kovalent utan i plasma sker hela tiden ett snabbt utbyte mellan hormon bundet i plasma och fritt hormon.

P.g.a. sin höga proteinbindning genomgår levotyroxin varken hemodialys eller hemoperfusion.

Halveringstiden för levotyroxin är i medeltal 7 dagar. Vid hypertyreos är den tiden kortare (3-4 dagar) och vid hypotyreos längre (ca 9-10 dagar). Distributionsvolymen är ca 10-12 liter. Levern innehåller 1/3 av hela den extratyreoidala mängden levotyroxin, vilket snabbt växlas med levotyroxinet i serum. Tyreoideahormoner metaboliseras huvudsakligen via levern, njurarna, hjärnan och musklerna. Metaboliterna utsöndras via urin och faeces. Levotyroxin har ett metabolt clearance på ca 1,2 liter plasma/dag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet:

Levotyroxin har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet:

Den kroniska toxiciteten av levotyroxin har studerats i ett flertal

djurslag (råtta, hund). Vid höga doser har tecken på hepatopati, ökad förekomst av spontana nefroser och förändringar i organvikt observerats hos råttor.

Reproduktionstoxicitet:

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte utförts.

Mutagenicitet:

Det finns ingen information tillgänglig om detta. Hittills finns inga indikationer på att avkomman skadats av förändringar i genomet orsakat av tyreoideahormoner.

Karcinogenicitet:

Inga långtidsstudier på djur har utförts med levotyroxin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Citronsyra, vattenfri

Kroskarmellosnatrium

Gelatin

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.
Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning:

PVC-Alu-blisters eller Alu-Alu-blisters.

Förpackningsstorlekar:

- askar 20, 25, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter;
- kalenderförpackning med 28 och 84 tabletter;
- sjukhusförpackningar: 500 (10 x 50) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck AB

Box 3033

169 03 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Euthyrox 25 mikrogram tabletter: 17012

Euthyrox 50 mikrogram tabletter: 17013

Euthyrox 100 mikrogram tabletter: 17015

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2001-07-20

Förnyat godkännande: 2010-03-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-15