



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Euthyrox, tabletter

**0. D.SP.NR.**  
20863

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Euthyrox

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Tabletter

Off-white, rund, flad på begge sider, delekærv med skrå kant og indgraving på den ene side:

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 doser.

**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**

### Dosering

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 T<sub>4</sub> og fT<sub>4</sub>, giver basal serumkoncentration af thyreoidea stimulerende hormon (TSH) en mere pålidelig basis for et behandlingsforløb.

Thyreoidea hormonbehandling starter med lave doser, som øges gradvist hver 2. til 4. uger indtil fuld substitutionsdosis er nået.

### *Pædiatrisk population*

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.

<b>Indikation</b>	<b>Anbefalet dosis (mikrogram levothyroxinnatrium/dag)</b>				
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 -vedligeholdelses dosis	12,5 - 50 100 - 150 mikrogram/m <sup>2</sup> legemsoverflade				
Tillæg til antithyroid behandling af hyperthyreosis	50 - 100				
Suppressionsbehandling af thyroid cancer	150 - 300				
Diagnostisk brug ved thyroid suppressions testning		<i>4 uger før test</i>	<i>3 uger før test</i>	<i>2 uger før test</i>	<i>1 uge før test</i>
	<i>Euthyrox 200 mikrogram</i>	-----	-----	<i>1 tablet daglig</i>	<i>1 tablet daglig</i>
	<i>Euthyrox 100 mikrogram</i>			<i>2 tabletter daglig</i>	<i>2 tabletter daglig</i>
	<i>Euthyrox 150 mikrogram</i>	<i>½ tablet daglig</i>	<i>½ tablet daglig</i>	<i>1 tablet daglig</i>	<i>1 tablet daglig</i>

### Administration

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 anført i pkt. 6.1.

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. Thyroid autonomi skal ligeledes udelukkes eller behandles før en behandlingsstart med thyreoideahormoner. I tilfældet af adrenokortikal dysfunktion skal dette behandles med passende erstatningsbehandling for at forhindre akut adrenal insufficiens, før behandling med levothyroxin opstartes (se pkt. 4.3).

Ved initiering af behandling med levothyroxin hos patienter med risiko for psykotiske lidelser anbefales det at starte med en lav levothyroxindosis og langsomt at øge dosis i begyndelsen af behandlingen. Monitorering af patienten tilrådes. Hvis der forekommer tegn på psykotiske lidelser, bør justering af levothyroxindosis overvejes.

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 sekundær 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.

Hæmodynamiske parametre skal overvåges, når behandling med levothyroxin påbegyndes hos for tidligt fødte nyfødte med en meget lav fødselsvægt, da der kan opstå kredsløbskollaps som følge af den umodne funktion af binyrerne.

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 bør ikke anvendes til vægtreduktion. Hos patienter med euthyroid struma giver behandling med levothyroxin ikke vægtreduktion. Betydelige høje doser kan give alvorlige bivirkninger eller endda livstruende bivirkninger. Levothyroxin i høje doser må ikke kombineres med bestemte lægemidler til vægtreduktion f.eks. sympatomimetika (se pkt. 4.9).

Hvis det er påkrævet at skifte til et andet præparat indeholdende levothyroxin, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering i overgangsperioden inkluderende klinisk og biologisk monitorering grundet en mulig risiko for thyroide ubalance. Hos nogle patienter vil en dosisjustering være nødvendig.

Hypothyreose og/eller reduceret kontrol af hypothyreose kan forekomme, når orlistat og levothyroxin administreres samtidigt (se pkt. 4.5). Da det kan være nødvendigt at tage orlistat og levothyroxin på forskellige tidspunkter samt at justere doseringen af levothyroxin, bør patienter, der er i behandling med levothyroxin, rådes til at konsultere en læge inden start, stop eller ændring af behandling med orlistat. Endvidere anbefales det at monitorere patienten ved at kontrollere hormonniveauerne i serum.

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet dvs. det er i det væsentlige "natrium-frit".

## **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 monitorering 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.

#### *Aluminium, jern og calciumsalte*

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 for lægemidler indeholdende jern og calciumsalte

#### *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 fT<sub>4</sub> fraktion.

#### *Syrepumpe-hæmmere*

Samtidig administration af syrepumpe-hæmmere kan nedsætte absorptionen af thyreoidea hormoner grundet en øget pH-værdi i maven forårsaget af syrepumpe-hæmmere.

Regelmæssig monitorering af thyreoidea-funktionen og klinisk monitorering anbefales, med en mulig stigning i dosis af thyreoidea hormoner.

#### *Orlistat*

Hypothyreose og/eller reduceret kontrol af hypothyreose kan forekomme, når orlistat og levothyroxin administreres samtidigt. Dette kan skyldes nedsat absorption af jodsalte og/eller levothyroxin.

#### *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.

#### *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 hyperthyreose så vel som hypothyreose. Særlig forsigtighed tilrådes i tilfælde af nodular struma med mulig ikke erkendt autonomi.

#### *Sertralin, chloroquin/proguanil*

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

#### *Enzym-inducerende lægemidler*

Enzym-inducerende lægemidler 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. Da forhøjelse af serum TSH kan forekomme allerede 4 uger efter svangerskab, bør gravide kvinder der tager levothyroxin have målt deres TSH ved hver trimester, for at sikre at de materielle serum TSH-værdier ligger indenfor de trimester-specifikke referenceværdier. En forhøjelse af serum TSH-niveauet bør korrigeres ved en forhøjelse af levothyroxin dosis. Da TSH-værdierne postpartum er lig preconception, bør dosis af levothyroxin reduceres umiddelbart efter fødsel til samme niveau som før graviditet. Det bør tages en serum TSH 6-8 uger postpartum.

### Graviditet

Erfaring har vist, at der intet tegn er på lægemiddelinduceret teratogenicitet og/eller føtotoksicitet 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.

### Amning

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**

Ikke mærkning.

Der er ikke gennemført studier af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fordi levothyroxin er identisk med det naturligt forekommende thyreoideahormon, forventes det ikke, at Euthyrox har nogen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og 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, cardial 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.

I tilfælde af overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne i Euthyrox, kan der især forekomme allergiske hudreaktioner (udslæt, urticaria) og reaktioner fra respirationsvejene. Tilfælde af angioødem er blevet rapporteret.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Forhøjet T<sub>3</sub> niveau er en pålidelig indikator for overdosering, bedre end forhøjede T<sub>4</sub> eller fT<sub>4</sub> 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.

Overdosering med levothyroxin kan resultere i symptomer på hyperthyreose og kan lede til akut psykose, især hos patienter med risiko for psykotiske lidelser.

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**

ATC-kode: H 03 AA 01. Thyreoideahormoner.

### **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 T<sub>3</sub> i perifere organer og lige som det endogene hormon, udøver hormonet sine specifikke



virksomheder 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 Hjælpestoffer

Majsstivelse

Citronsyre, vandfri

Croscarmellosenatrium

Gelatine  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisterpakning i original yderkarton for at beskytte mod lys.

## **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger:

PVC-film med aluminiumsfolie eller alternativt aluminiumsfilm med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

Pakninger med 20, 25, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter

- Kalenderpakninger med 28 og 84 tabletter

- Hospitalspakning: 500 (10 × 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck A/S

Vandtårnsvej 62, 5. sal

2860 Søborg

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mikrogram: 32223

50 mikrogram: 32224

75 mikrogram: 32225

100 mikrogram: 32226

125 mikrogram: 32227

150 mikrogram: 32228

175 mikrogram: 32229

200 mikrogram: 32230

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. juni 2001

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. februar 2022