

1. LEGEMIDLETS NAVN

TIROSINTSOL 13 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 25 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 50 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 75 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 88 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 100 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 112 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 125 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 137 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 150 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 175 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder
TIROSINTSOL 200 mikrogram mikstur, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 13 mikrogram inneholder 13 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 25 mikrogram inneholder 25 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 50 mikrogram inneholder 50 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 75 mikrogram inneholder 75 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 88 mikrogram inneholder 88 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 100 mikrogram inneholder 100 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 112 mikrogram inneholder 112 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 125 mikrogram inneholder 125 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 137 mikrogram inneholder 137 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 150 mikrogram inneholder 150 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 175 mikrogram inneholder 175 mikrogram av levotyroksinnatrium.

1 ml mikstur, oppløsning av TIROSINTSOL 200 mikrogram inneholder 200 mikrogram av levotyroksinnatrium.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning leveres i en 1 ml hvit, ikke-transparent, endosebeholder. Hver endosebeholder har en farget etikett med doseringsstyrken og produktnavnet (TIROSINTSOL).

Styrke [mikrogram]	Farge
13	Grønn
25	Oransje
50	Hvit

75	Fiolett
88	Olivengrønn
100	Gul
112	Rosefarget
125	Brun
137	Turkis
150	Blå
175	Lilla
200	Rosa

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av godartet struma med eutyreot funksjon
- Profylakse mot tilbakevendende struma etter reseksjon av en struma med eutyreot funksjon, avhengig av postoperativ hormonstatus
- Tyroidhormonerstatning ved hypotyreose
- Suppresjonsterapi for ondartet svulst i skjoldbruskkjertelen
- Støttende terapi ved tyrostatisk behandling av hypertyreose
- Tyroidsuppresjonstest

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å sikre at pasientene kan behandles i henhold til deres individuelle behov, er endosebeholdere tilgjengelige med doseringsstyrker fra 13 til 200 mikrogram levotyroksinnatrium, slik at det ideelt sett kun skal tas én endosebeholder per dag.

Doseringsinstruksjonene betraktes som retningslinjer.

Den individuelle dagsdosen skal bestemmes ved diagnostiske laboratorietester og kliniske undersøkelser.

Ettersom noen pasienter under behandling har forhøyede konsentrasjoner av T4 og fT4, gir basal serumkonsentrasjon av tyroidstimulerende hormon (TSH) et mer pålitelig grunnlag for påfølgende behandlingsforløp.

Med unntak av nyfødte, der hurtig erstatning er indikert, bør behandling med skjoldbruskkjertelhormoner påbegynnes ved lav dose og økes kontinuerlig hver 2. til 4. uke inntil vedlikeholdsdose er nådd.

Hos eldre pasienter, pasienter med koronar hjertesykdom og pasienter med alvorlig eller langvarig hypotyreose, må spesiell forsiktighet utvises ved behandling med skjoldbruskhormoner. Det bør gis en lav startdose (f.eks. 13 mikrogram/dag), med sakte økning over lengre intervaller (for eksempel gradvis økning på 13 mikrogram/dag hver 14. dag), med hyppig overvåkning av skjoldbruskhormoner. En lavere dose enn den som gir komplett erstatningsterapi, må vurderes her.

Erfaring viser at lavere doser også er tilstrekkelig i tilfeller med lav kroppsvekt og en stor adenomatøs struma.

Voksne:

Dose: se tabell.

Indikasjon	Anbefalt dose (mikrogram levotyroksinnatrium/dag)
Godartet struma med eutyreot funksjon	75 – 200
Profylakse mot tilbakevendende struma etter reseksjon av eutyreot struma	75 – 200
Tyroidhormonerstatning ved hypotyreose	
– start	25 – 50
– vedlikeholdsdose	100 – 200
Støttebehandling ved tyrostatisk behandling av hypertyreose	50 – 100
Suppresjonsbehandling ved ondartet skjoldbruskkjertel	150 – 300
Diagnostisk bruk ved tyroidsuppresjonstest	2 x 100 eller 1 x 200 (i 14 dager før scintigrafi utføres)

Pediatrisk populasjon

Vedlikeholdsdosen er vanligvis 100 til 150 mikrogram per m² kroppsoverflate.

For nyfødte og spedbarn med medfødt hypotyreose, der hurtig erstatning er viktig, er den første anbefalte dosen 10 til 15 mikrogram per kg kroppsvekt (BW) per dag i de første 3 månedene. Deretter bør dosen justeres individuelt i henhold til de kliniske funnene og verdier av skjoldbruskhormon og TSH.

For barn med ervervet hypotyreose er anbefalt startdose 13 til 50 mikrogram per dag. Dosen bør økes gradvis hver 2. til 4. uke i henhold til de kliniske funnene og verdiene av skjoldbruskhormon og TSH inntil full erstatningsdose er nådd.

Brukstid

Vanligvis livslang behandling ved hypotyreose, strumektomi eller tyroidektomi for ondartet svulst i skjoldbruskkjertelen, og profylakse mot tilbakefall etter reseksjon av eutyreot struma. Støtteterapi for behandling av hypertyreose er indisert for varigheten av tyrostatisk medisinerings.

Ved godartet struma med eutyreot funksjon er behandling nødvendig fra 6 måneder til 2 år. Hvis medisineringsen ikke er tilstrekkelig i løpet av denne perioden, bør det vurderes kirurgi eller radioaktiv jodbehandling for strumaen.

Administrasjonsmåte

Den totale dagsdosen av levotyroksin bør helst tas som en enkeltdose, om morgenen på tom mage, minst en halv time før frokost.

Spedbarn bør gis den totale dagsdosen minst en halv time før dagens første måltid.

TIROSINTSOL kan administreres i vann eller direkte inn i munnen:

- For å administrere oppløsningen i vann, bør innholdet i en endosebeholder klemmes ut i et glass eller i en kopp vann. Den fortynnete oppløsningen skal røres og inntas umiddelbart. Glasset eller koppen skal skylles med ekstra vann og innholdet skal inntas for å sikre at hele totaldosen blir administrert. TIROSINTSOL skal ikke fortynnes med noe annet medium enn vann. Endosebeholderen skal åpnes og oppløsningen forberedes umiddelbart før inntak.
- For å administrere oppløsningen direkte (uten vann), bør innholdet i endosebeholderen enten

klemmes inn i munnen eller på en skje og umiddelbart inntas. Hos nyfødte og spedbarn bør innholdet i endosebeholderen klemmes på innsiden av kinnet eller på en skje og gis umiddelbart.

- For å frigjøre oppløsningen fra endosebeholderen skal beholderen vendes opp og ned, etter at toppen er vridd av, og den midtre, mykere delen av beholderen skal klemmes sakte mellom pekefingeren og tommelen, deretter skal trykket slippes **i noen sekunder**.
- Beholderen skal holdes opp ned, og dette trinnet skal gjentas **minst 5 ganger, inntil det ikke lenger kommer noe flytende medisin ut av beholderen**.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ubehandlet adrenokortikal insuffisiens, ubehandlet hypopituitarisme og ubehandlet hypertyreose. Behandling med TIROSINTSOL må ikke initieres ved akutt myokardinfarkt, akutt myokarditt eller akutt pankarditt.

Kombinasjonsbehandling med levotyroksin og tyreostatisk medisinerings ved hypertyreose er ikke indiert under graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstarten av behandling av skjoldbruskkjertelhormoner eller skjoldbrusksuppresjonstest, må følgende lidelser eller medisinske forhold utelukkes eller behandles: koronarinsuffisiens, angina pectoris, arteriosklerose, hypertensjon, hypopituitarisme og adrenokortikal insuffisiens for å forhindre akutt binyreinsuffisiens (se pkt. 4.3). Autonomi i skjoldbruskkjertel bør også utelukkes eller behandles før behandling med skjoldbruskkjertelhormoner.

Ved igangsetting av levotyroksinbehandling hos pasienter med risiko for psykotiske lidelser, anbefales det å starte med lav dose levotyroksin og deretter øke doseringen sakte ved begynnelsen av behandlingen. Overvåking av pasienten anbefales. Hvis det oppstår tegn på psykotiske lidelser, bør man vurdere å justere dosen av levotyroksin.

Hos pasienter med koronarinsuffisiens, hjertesvikt eller takykardiær arytmi er det viktig å unngå til og med relativt mild medikamentindusert hypertyreose. I disse tilfellene er det nødvendig med hyppig overvåkning av skjoldbruskhormonparametere.

Ved sekundær hypotyreose må årsaken fastslås før det igangsettes erstatningsbehandling. Hvis det diagnostiseres kompensert adrenokortikal insuffisiens, må korrekt erstatningsbehandling settes i gang, dersom dette er nødvendig.

Hemodynamiske parametere bør overvåkes når behandling med levotyroksin innledes hos for tidlig fødte nyfødte med svært lav fødselsvekt, da sirkulasjonskollaps kan forekomme på grunn av umoden binyrefunksjon.

Forsiktighet bør utvises når levotyroksin administreres til pasienter med kjent epilepsihistorikk. Kramper har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med igangsetting av levotyroksinbehandling, og kan være relatert til effekten av skjoldbruskhormon på anfallsterskelen.

Hvis skjoldbruskautonomi mistenkes, må en test av tyreotropinfrigjørende hormon tyreoliberin (TRH)-test eller undertrykkende scintigram utføres.

Ved levotyroksinbehandling for hypothyroide postmenopausale kvinner som viser økt risiko for osteoporose, er det nødvendig med nøye overvåkning av skjoldbruskfunksjonen for å unngå suprafysiologiske blodkonsentrasjoner av levotyroksin.

Levotyroksin må ikke gis i en metabolsk tilstand av hypertyreose, unntatt som støttende behandling ved tyreostatisk behandling av hypertyreose.

Skjoldbruskhormoner er ikke egnet for vektreduksjon. Fysiologiske doser fører ikke til vekttap hos eutyreote pasienter. Suprafysiologiske doser kan forårsake alvorlige eller til og med livstruende bivirkninger, spesielt når de kombineres med visse stoffer for vekttap, dvs. sympatomimetiske aminer (se pkt. 4.9).

Hvis et bytte til et annet legemiddel som inneholder levotyrosin er nødvendig, er det behov for å gjennomføre nøye overvåking, inkludert klinisk og biologisk overvåking i overgangsperioden på grunn av en potensiell risiko for ubalanse i skjoldbruskkjertelen. Hos noen pasienter kan en dosejustering være nødvendig.

Hypotyreose og/eller redusert kontroll av hypotyreose kan oppstå når orlistat og levotyrosin administreres samtidig (se pkt. 4.5). Pasienter som tar levotyrosin bør rådes til å konsultere lege før oppstart eller stopp eller endring av behandling med orlistat, da orlistat og levotyrosin kan trenge å bli tatt på forskjellige tidspunkter, og dosen av levotyrosin må kanskje justeres. Videre anbefales det å overvåke serumhormonnivåer.

For instruksjoner om diabetespasienter og pasienter som får antikoagulantia, se pkt. 4.5.

Interferens med laboratorieanalyser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falsk lave eller falsk høye verdier. Risikoen for interferens øker med dosen biotin.

Ved tolking av resultatene av laboratorieanalyser er det viktig å være oppmerksom på mulig biotininterferens, spesielt i tilfeller der prøveresultatene ikke stemmer med det kliniske bildet. Hos pasienter som tar preparater som inneholder biotin, bør laboratoriepersonalet underrettes når en test av tyreoidaefunksjon rekvireres. Der det finnes alternative analysemetoder som ikke gir biotininterferens, bør disse brukes. Se punkt 4.5.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 1 ml mikstur, oppløsning, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antidiabetika:

Levotyrosin kan redusere effekten av antidiabetika. Konsentrasjonen av blodsukker må følgelig overvåkes regelmessig ved starten av skjoldbruskhormonbehandling, og dosen med antidiabetika justeres om nødvendig.

Kumarinderivater:

Effekten av behandling med antikoagulantia kan øke, da levotyrosin fortrenger antikoagulanter fra deres plasmaproteinbinding. Derfor må koagulasjonsparametrene overvåkes jevnlig ved starten av behandlingen med skjoldbruskhormoner, og dosen av antikoagulantene justeres om nødvendig.

Kolestyramin, kolestipol:

Inntaket av ionbytteharpikser som kolestyramin og kolestipol hemmer absorpsjonen av levotyrosin. Levotyrosin må derfor tas 4–5 timer før administrering av slike legemidler.

Preparater som inneholder aluminium, jern eller kalsium:

Det rapporteres i litteraturen at preparater som inneholder aluminium (antacider, sukralfat) kan redusere effekten av levotyrosin. Levotyrosin bør derfor tas minst to timer før noen preparater som inneholder aluminium.

Det samme gjelder for legemidler som inneholder jern og kalsiumsalter.

Salisylater, dikumarol, furosemid, klobibrat, fenytoin:

Levotyrosin kan fortrenge fra plasmaproteinbindingen av salisylater, dikumarol, furosemid i høye

doser (250 mg), klobibrat, fenytoin og andre stoffer, noe som fører til en økning i fT4-fraksjonen.

Propylthiouracil, glukokortikoider, beta-sympatolytiske stoffer, amiodaron og kontrastmedium som inneholder jod:

Disse stoffene hemmer den perifere omdannelsen av T4 til T3.

Amiodaron har høyt jodinnhold, noe som kan indusere enten hypertyreose eller hypotyreose. Spesiell forsiktighet anbefales ved nodulær struma med mulig udiagnostisert skjoldbruskautoomi.

Sertralin, klorokin/proguanil:

Disse stoffene reduserer effekten av levotyroksin og fører til en økning i TSH.

Legemidler med en enzymfremkallende effekt:

Legemidler som kan indusere leverenzymsystemet, som barbiturater og produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum* L.), kan øke hepatisk sikkerhetsmargin av levotyroksin.

For pasienter som får tyreoiderhormonerstatning, kan dosen med tyreoiderhormon derfor måtte økes dersom de får disse legemidlene/produktene samtidig.

Østrogener:

For kvinner som tar prevensjon som inneholder østrogen, eller postmenopausale kvinner som får hormonbehandling, kan behovet for levotyroksin øke.

Proteasehemmere:

Proteasehemmere (f.eks. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påvirke effekten av levotyroksin. Det anbefales nøye overvåking av skjoldbruskhormonparametere. Om nødvendig må levotyroksindosen justeres.

Sevelamer:

Det er rapportert at sevelamer kan øke TSH-nivåene hos pasienter som administrerer sevelamer og levotyroksin samtidig. Nærmere overvåking av TSH-nivåer anbefales derfor hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Tyrosinkinasehemmere:

Tyrosinkinasehemmere (f.eks. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) kan redusere effekten av levotyroksin. Derfor anbefales det at pasienter overvåkes for endringer i skjoldbruskfunksjonen ved starten og slutten av kombinasjonsbehandling. Dosen må om nødvendig justeres.

Orlistat:

Hypotyreose og/eller redusert kontroll av hypotyreose kan oppstå når orlistat og levotyroksin tas samtidig. Dette kan skyldes redusert absorpsjon av jodsalter og/eller levotyroksin.

Pasienter som tar levotyroksin bør konsultere en lege før behandling med orlistatholdige produkter (f.eks. alli), da orlistat og levotyroksin kanskje må tas på forskjellige tidspunkter, og dosen av levotyroksin må kanskje justeres.

Protonpumpehemmere (PPI):

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere kan hemme absorpsjonen av tyreoiderhormoner på grunn av økningen i pH i magesyren som protonpumpehemmere medfører.

Regelmessig kontroll av tyreoiderfunksjon og klinisk overvåking anbefales ved samtidig bruk av slike legemidler. Det kan bli nødvendig å øke dosen med tyreoiderhormoner.

Det bør også utvises forsiktighet når behandlingen med protonpumpehemmere avsluttes.

Interferens med laboratorieundersøkelser:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoider basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, og kan gi falskt lave eller falskt høye verdier (se punkt 4.4).

Soyaprodukter:

Soyaprodukter kan redusere intestinal absorpsjon av levotyroksin. Spesielt ved oppstart av behandlingen eller etter en diett som inneholder soya, må kanskje dosen av levotyroksin justeres.

4.6 Graviditet og amming

Behandling med levotyroksin bør gis kontinuerlig spesielt under graviditet og amming. Doseringskravene kan til og med øke under svangerskapet.

Graviditet

Erfaring fra mennesker indikerer ingen malformativ eller feto/neonatal toksisitet fra bruken av levotyroksin under graviditet innen anbefalt doseområde. Den nyfødtes utvikling er avhengig av morens skjoldbruskkfunksjon. Tyroksin er nødvendig for utviklingen av spedbarnets hjerne. Derfor må det opprettholdes kontinuerlig behandling med skjoldbruskhormoner spesielt under graviditet. Det kan være nødvendig med en økning i dosen under graviditeten.

Siden forhøyet serum-TSH kan oppstå så tidlig som etter 4 ukers svangerskap, bør gravide kvinner som tar levotyroksin, få målt sin TSH i løpet av hvert trimester for å bekrefte at TSH-verdiene for mors serum ligger innenfor det trimester-spesifikke graviditetsreferansepunktet. Et forhøyet TSH-nivå i serum bør korrigeres ved en økning i dosen av levotyroksin. Siden postpartum TSH-nivåer ligner verdier før unnfangelse, bør levotyroksindosen returnere til pre-graviditetsdosen umiddelbart etter fødselen. Serum-TSH-nivået bør måles 6 til 8 uker postpartum.

Amming

Levotyroksin skilles ut i morsmelk, men konsentrasjoner innenfor anbefalt doseområde er ikke tilstrekkelig til å resultere i hypertyreose eller TSH-undertrykkelse hos nyfødte. Levotyroksin kan brukes under amming.

Bruk som støttende behandling med tyrostatika

Levotyroksin bør ikke gis sammen med tyrostatisk medisiner ved hypertyreose under graviditet. Levotyroksin øker den nødvendige dosen av tyrostatika. Siden tyrostatika lettere passerer placenten enn levotyroksin, kan kombinasjonsbehandlingen føre til hypotyreose hos fosteret. Kun tyrostatika bør derfor brukes til behandling av hypertyreose under graviditet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men siden levotyroksin er identisk med det naturlig forekommende skjoldbruskhormonet, er det ikke forventet at TIROSINTSOL har noen innflytelse på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ved riktig bruk og overvåking av både kliniske funn og diagnostiske laboratorieverdier, kan det forventes ubetydelige uønskede effekter under behandling med TIROSINTSOL. Når doseringsstyrken ikke tolereres, eller når det utilsiktet nås suprafysiologiske doser for det individuelle behovet (dvs. overdose), kan symptomene som oppstår, være de som forekommer ved hypertyreose, som takykardi, hjertebank, hjertearytmier, angina pectoris, hodepine, muskelsvikt og kramper, rødme, feber, oppkast, menstruasjonsforstyrrelser, pseudotumor cerebri, tremor, indre rastløshet, insomni, hyperhydrose, vekttap og diaré.

Ved slike tilfeller bør dagsdosen reduseres eller behandlingen avbrytes i noen dager. Så snart den negative effekten har gått tilbake, kan behandlingen gjenopptas med forsiktig dosering.

Ved overfølsomhet overfor noen av innholdsstoffene i TIROSINTSOL, kan det oppstå allergiske reaksjoner i huden og luftveiene.

Bivirkninger (tabell 1) er rapportert i henhold til frekvensen ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1- Tabullert liste over bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Angioødem, utslett, urtikaria

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 et meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En forhøyet T3-verdi er en mer pålitelig indikator for overdosering enn forhøyede T4- eller fT4-verdier.

Ved overdose oppstår symptomer som viser en merkbar økning i metabolsk aktivitet (se pkt. 4.8). Avhengig av omfanget på overdosen, anbefales det at pasienten slutter å ta den orale oppløsningen og gjennomgår en legesjekk.

Symptomer kan manifestere seg som fremtredende beta-adrenerge effekter, som takykardi, angsttilstander, agitasjon og hyperkinese. Symptomene kan reduseres av beta-blokkere. Ved ekstreme doser kan plasmaferese være nyttig.

Det er rapportert isolerte tilfeller av anfall hos predisponerte pasienter når individuell dose-toleransegrense ble overskredet.

Overdosering med levotyroksin kan føre til symptomer på hypertyreose og kan forårsake akutt psykose, særlig hos pasienter med risiko for psykotiske lidelser.

Etter overdosering hos mennesker (med selvmordstanker) ble doser på 10 mg levotyroksin tolerert uten komplikasjoner.

Det finnes rapporter om plutselig hjertestans og død hos pasienter som har misbrukt levotyroksin over mange år.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: thyroideahormoner, ATC-kode: H03A A01

Det syntetiske levotyroksinet som finnes i TIROSINTSOL er identisk i sin virkning med det naturlig forekommende skjoldbruskhormonet som hovedsakelig dannes i skjoldbruskkjertelen. Det omdannes til T3 i perifere organer, og som det naturlige hormonet viser sine karakteristiske effekter ved T3-reseptorene. Kroppen kan ikke skille mellom endogent og eksogent levotyroksin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oralt administrert levotyroksin absorberes nesten utelukkende fra tynntarmens øvre del. Avhengig av innholdet av den farmasøytiske formuleringen absorberes opptil maksimalt 80 %. $t_{\max}$ ligger på mellom 1 og 5 timer.

Etter påbegynt oral behandling, vises effekter etter 3–5 dager. Levotyroksin viser en ekstremt høy plasmaproteinbinding på 99,97 %. Det oppstår ingen kovalent binding. Derfor er det en kontinuerlig og svært rask utveksling mellom plasmaproteinbundet hormon og frihormonfraksjonen.

På grunn av den høye proteinbindingen kan ikke levotyroksin fjernes fra kroppen, hverken ved hemodialyse eller ved hemoperfusjon.

Halveringstiden for levotyroksin er i gjennomsnitt ca. 7 dager. Ved hypertyreose er den kortere (3–4 dager), mens den ved hypotyreose er lengre (ca. 9–10 dager). Distribusjonsvolumet ligger på 10–12 liter. En tredjedel av levotyroksin som forekommer utenfor skjoldbruskkjertelen finnes i leveren, og kan raskt utveksles med serumlevotyroksin. Skjoldbruskhormoner metaboliseres hovedsaklig i leveren, nyrene, hjernen og musklene. Metabolittene utskilles i urin og avføring. Metabolsk sikkerhetsmargin ligger på ca. 1,2 liter plasma per dag.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet:

Den akutte toksisiteten til levotyroksin er svært lav.

Kronisk toksisitet:

Det har blitt utført kroniske toksisitetsstudier i ulike dyrearter (rotte, hund). Ved høye doser ble det sett tegn på hepatopati, økt forekomst av spontan nefrose og endringer i organvekt hos rotter.

Reproduksjonstoksitet:

Det har ikke blitt utført reproduksjonstoksitetsstudier hos dyr.

Mutagenitet:

Det foreligger ingen data om det mutagene potensialet for levotyroksin. Til dags dato har imidlertid ingen mistenkelige funn eller bevis blitt rapportert som tyder på at skjoldbruskhormoner kan skade avkom ved å endre genomet.

Karsinogenitet:

Det har ikke blitt utført kroniske studier med levotyroksin hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol 85 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter åpning av doseposen: 15 dager

Etter åpning av endosebeholderen: Legemidlet må brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml hvit, ikke-gjennomsiktig, lavdensitetspolyetylen (LDPE) endosebeholder i polyetylentereftalat/aluminium/polyetylen (PET/Alu/PE) dosepose som inneholder en remse med 5 endosebeholdere i hver.

Pakningsstørrelse: 30 endosebeholdere.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
I-26900 Lodi
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13 mikrog: 18-12379
25 mikrog: 18-12380
50 mikrog: 18-12381
75 mikrog: 18-12382
88 mikrog: 18-12383
100 mikrog: 18-12384
112 mikrog: 18-12385
125 mikrog: 18-12386
137 mikrog: 18-12387
150 mikrog: 18-12388
175 mikrog: 18-12389
200 mikrog: 18-12390

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. desember 2019

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2024

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2024