

PRODUKRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tirosintol 13 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 25 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 50 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 75 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 88 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 100 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 112 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 125 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 137 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 150 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 175 mikrogram oral lösning i endosbehållare
Tirosintol 200 mikrogram oral lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning Tirosintol 13 mikrogram innehåller 13 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 25 mikrogram innehåller 25 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 50 mikrogram innehåller 50 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 75 mikrogram innehåller 75 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 88 mikrogram innehåller 88 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 100 mikrogram innehåller 100 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 112 mikrogram innehåller 112 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 125 mikrogram innehåller 125 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 137 mikrogram innehåller 137 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 150 mikrogram innehåller 150 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 175 mikrogram innehåller 175 mikrogram levotyroxinnatrium.
1 ml oral lösning Tirosintol 200 mikrogram innehåller 200 mikrogram levotyroxinnatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

En klar, färglös till något gulaktig lösning som tillhandahålls i en vit, icke-transparent endosbehållare om 1 ml. Varje endosbehållare har en färgad etikett med dosstyrka och produktnamn (Tirosintol).

Styrka [mikrogram]	Färg
13	Grön
25	Orange
50	Vit
75	Mörklila
88	Olivgrön
100	Gul
112	Fuchsia
125	Brun
137	Turkos
150	Ljusblå
175	Ljuslila
200	Rosa

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För att göra det möjligt att behandla varje patient enligt hans eller hennes individuella behov finns tabletter tillgängliga innehållande mellan 13 till 200 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 laboratorietester och kliniska undersökningar.

Eftersom en del patienter har förhöjda halter av T4 och fT4 ger en basnivå i serum av tyreoidstimulerande hormon en mer pålitlig grund för den efterföljande behandlingen.

Med undantag för nyfödda, där snabb ersättning är indicerad, ska behandling med tyreoidhormoner påbörjas med en låg dos som sedan ökas kontinuerligt varannan till var fjärde vecka tills hela underhållsdosen har uppnåtts.

Hos äldre patienter, patienter med kranskärslsjukdom och patienter med allvarlig eller långvarig hypotyreos, krävs att särskild försiktighet iakttas när behandling med tyreoidhormoner påbörjas. En låg startdos (t.ex. 13 mikrogram/dag) bör ges och sedan ökas långsamt och vid längre intervaller (t.ex. en gradvis ökning på 13 mikrogram/dag var 14:e dag) med frekventa kontroller av tyreoidhormonerna. Här måste en dos som är lägre än en dos som tillhandahåller fullständig ersättningsbehandling övervägas.

Tidigare erfarenhet visar att lägre doser också är tillräckliga hos patienter med låg kroppsvikt och stor atoxisk struma.

Vuxna:

Dosering: se tabell.

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
Tilläggsbehandling till tyreostatika vid behandling av hypertyreos	50–100
Suppressionsterapi vid tyreoidcancer	150–300

Diagnostisk användning vid test av sköldkörtelsuppression	2 x 100 eller 1 x 200 (i 14 dagar innan skintigrafi utförs)
---	--

Pediatrisk population

Underhållsdosen är generellt 100 till 150 mikrogram per m² av kroppsytan.

För nyfödda och spädbarn med medfödd hypotyreos, där en snabb ersättning är viktig, är den rekommenderade startdosen 10 till 15 mikrogram per kg kroppsvikt per dag under de 3 första månaderna. Därefter bör dosen justeras individuellt enligt de kliniska fynden samt tyreoidahormon- och TSH-värdena.

För barn med förvärvad hypotyreos är den rekommenderade initialdosen 13 till 50 mikrogram per dag. Dosen bör ökas gradvis varannan till var fjärde vecka i enlighet med kliniska fynd och samt tyreoidahormon- och TSH-värden tills hela ersättningsdosen har uppnåtts.

Behandlingstid

Vanligtvis livslång behandling vid hypotyreos, strumektomi eller tyreoidektomi för en malign tyreoidatumör, samt profylax mot recidiv efter excision av eutyreoid struma. Stödbehandling vid behandlingen av hypertyreos är indicerat under den period tyreostatika ges.

Vid benign eutyreoid struma krävs behandling mellan 6 månader och 2 år. Om läkemedelsbehandlingen inte är tillräcklig under denna period bör kirurgi eller extern strålbehandling med jod av struman övervägas.

Administreringssätt

Den totala dagliga dosen av levotyroxin tas bäst som en enkeldos på morgonen på fastande mage, minst en halvtimme före frukost.

Spädbarn bör ges den totala dagliga dosen minst en halvtimme före dagens första måltid.

Tirosintol kan administreras i vatten eller direkt in i munnen:

- För att administrera lösningen i vatten ska innehållet i en endosbehållare tryckas ut i ett glas eller en kopp med vatten. Den utspädda lösningen ska röras om och tas omedelbart. Glaset eller koppen ska sköljas med ytterligare vatten och innehållet tas för att säkerställa att hela dosen administreras. Tirosintol ska inte spädas ut med något annat än vatten. Endosbehållaren ska öppnas och lösningen förberedas omedelbart före intag.
- För att administrera lösningen direkt (utan vatten) ska innehållet i endosbehållaren antingen tryckas ut in i munnen eller på en sked och tas omedelbart. För nyfödda och spädbarn ska innehållet i en endosbehållare tryckas ut mot insidan av kinden eller på en sked och tas omedelbart.
- För att tömma lösningen ur endosbehållaren ska den övre delen skruvas av och behållaren vändas upp och ned, den mjukare mittdelen av behållaren ska långsamt klämmas mellan pekfingret och tummen, sedan ska trycket släppas **i några sekunder**.
- Behållaren hålls upp och ned, och det här steget ska upprepas **minst 5 gånger tills det inte kommer mer flytande läkemedel ur behållaren**.

4.3 Kontraindikationer

Intolerans mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Tirosintol.

Obehandlad binjurebarksinsufficiens, obehandlad hypopituitarism och obehandlad hypertyreos. Behandling med Tirosintol får inte initieras 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 behandling med tyreoiderhormoner eller ett test av sköldkörtelsuppression påbörjas måste följande sjukdomar eller medicinska tillstånd uteslutas eller behandlas: kranskärlssjukdom, kärlkramp, åderförkalkning, hypertoni, hypofysinsufficiens och binjureinsufficiens för att förhindra akut binjurebarksvikt (se avsnitt 4.3). Även autonom tyreoiderfunktion ska uteslutas eller behandlas innan behandling med tyreoiderhormoner påbörjas.

När levotyroxinbehandling påbörjas hos patienter som löper risk för psykotiska syndrom rekommenderas att behandlingen inleds med en låg levotyroxindos och att dosen ökas långsamt i början av behandlingen. Det rekommenderas att patienten övervakas. Om tecken på psykotiska syndrom uppstår bör en justering av levotyroxindosen övervägas.

Hos patienter med koronarinsufficiens, hjärtsvikt eller takykardisk arytmi är det viktigt att undvika även relativt mild, läkemedelsutlöst hypertyreos. I dessa fall är det nödvändigt med frekventa kontroller av parametrarna för tyreoiderhormoner.

För sekundär hypothyreos måste orsaken fastställas innan ersättningsbehandlingen påbörjas. Om kompenserad binjurebarksinsufficiens diagnostiseras måste en lämplig ersättningsbehandling påbörjas vid behov.

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 utvecklad binjurefunktion.

Försiktighet ska iakttas när levotyroxin administreras till patienter med känd anamnes på epilepsi. Anfällighet har i sällsynta fall rapporterats i samband med att levotyroxinbehandling påbörjats och kan vara kopplat till tyreoiderhormonernas effekt på anfallsströskeln.

Om autonom tyreoiderfunktion misstänks måste ett TRH-test eller suppresionsscintigram utföras.

Vid levotyroxinbehandling för postmenopausala kvinnor med hypothyreos som uppvisar en ökad risk för osteoporos krävs en noggrann övervakning av tyreoiderfunktionen för att undvika suprafysiologiska koncentrationer av levotyroxin i blodet.

Levotyroxin får inte ges i ett metabolt tillstånd med hypertyreos, förutom som stödbehandling vid tyreostatisk behandling av hypertyreos.

Tyreoiderhormoner är inte lämpliga för viktnedgång. Fysiologiska doser resulterar inte i någon viktnedgång för eutyroidea patienter. Suprafysiologiska doser kan orsaka oönskade effekter som är allvarliga eller till och med livshotande, särskilt i kombination med särskilda substanser för viktnedgång, t.ex. symtomimetiska aminer (se avsnitt 4.9).

Om det är nödvändigt att byta till en annan levotyroxinnehållande produkt finns det ett behov av att genomföra en noggrann övervakning inklusive en klinisk undersökning och laborietester under övergångsperioden på grund av en potentiell risk för obalans i sköldkörteln. Hos vissa patienter kan en dosjustering bli nödvändig.

Hypothyreos och/eller minskad kontroll över hypothyreos kan uppstå när orlistat och levotyroxin samadministreras (se avsnitt 4.5). Patienter som tar levotyroxin ska rådgöra med läkare innan de påbörjar, avslutar eller byter en behandling med orlistat eftersom orlistat och levotyroxin kan behöva tas vid olika tidpunkter och levotyroxindosen kan behöva justeras. Dessutom rekommenderas att hormonnivåerna i serum övervakas.

Se avsnitt 4.5 för anvisningar om diabetiska patienter och patienter som får antikoagulantia.

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 biotinnehållande 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 (23 mg) natrium per 1 ml oral lösning, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antidiabetika:

Levotyroxin kan reducera effekten av antidiabetiska läkemedel. Blodsockerkoncentrationerna måste därför övervakas regelbundet i början av en behandling med tyreoidhormoner, och dosen av det antidiabetiska läkemedlet måste justeras vid behov.

Kumarinderivat:

Effekten av antikoagulantia kan öka eftersom levotyroxin tränger undan antikoagulantian från deras plasmaproteinbindning. I början av en behandling med tyreoidhormoner måste därför koagulationsparametrarna övervakas regelbundet, och dosen av antikoagulantia måste justeras vid behov.

Kolestyramin, kolestipol:

Intag av jonbytande resiner såsom kolestyramin och kolestipol hämmar absorptionen av levotyroxin. Levotyroxin måste därför tas 4–5 timmar före administrering av sådana läkemedel.

Preparat som innehåller aluminium, järn eller kalcium:

Aluminiuminnehållande läkemedel (antacida, sukralfat) har i litteraturen uppgivits kunna minska effekten av levotyroxin. Levotyroxin ska därför administreras minst två timmar före preparat som innehåller aluminium.

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 levotyroxin från plasmaproteinbindningarna, vilket resulterar i en förhöjd fT4-fraktion.

Propyltiouracil, glukokortikoider, beta-sympatomimetika, amiodaron och kontrastmedel som innehåller jod:

Dessa substanser hämmar den perifera omvandlingen av T4 till T3.

Amiodaron kan på grund av sitt höga jod innehåll utlösa hypertyreos så väl som hypotyreos. Särskild försiktighet är tillrådlig vid fall av nodös struma med möjlig oupptäckt autonom tyreoidfunktion .

Sertralin, klorokin/proguanil:

Dessa substanser minskar effekten av levotyroxin och ökar TSH-nivåerna.

Enzyminducerande läkemedel:

Läkemedel som kan inducera leverenzymsystemet, såsom barbiturater och produkter innehållandes johannesört (*Hypericum perforatum* L.) kan öka leverclearance för levotyroxin. 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 hormonersättningsbehandling kan ha ökat behov av levotyroxin.

Proteashämmare:

Proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, lopinavir) kan påverka effekten av levotyroxin. Av den anledningen ska parametrarna för tyroideahormon kontrolleras frekvent. Vid behov kan levotyroxindosen justeras.

Sevelamer:

Det finns rapporter om att sevelamer kan öka TSH-nivåerna hos patienter som samadministreras sevelamer och levotyroxin. Därför rekommenderas en noggrannare övervakning av TSH-nivåerna hos patienter som får båda läkemedlen.

Tyrosinkinashämmare:

Tyrosinkinashämmare (t.ex. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) kan minska effekten av levotyroxin. Därför rekommenderas att patienter övervakas beträffande förändringar av tyreoideafunktionen i början och slutet av samtidig behandling. Vid behov måste dosen justeras.

Orlistat:

Hypotyreos och/eller minskad kontroll över hypotyreos kan uppstå om orlistat och levotyroxin tas vid samma tidpunkt. Detta kan bero på en minskad absorption av jodsalter och/eller levotyroxin. Patienter som tar levotyroxin ska rådgöra med läkare innan de påbörjar en behandling med produkter som innehåller orlistat (t.ex. alli) eftersom orlistat och levotyroxin kan behöva tas vid olika tidpunkter och levotyroxindosen kan behöva justeras.

Protonpumpshämmare (PPI):

Samtidig administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan leda till minskad absorption av sköldkörtelhormoner på grund av högre gastriskt pH orsakat av PPI. I en crossover-interaktionsstudie på friska frivilliga, minskade samtidig administrering av 40 mg omeprazol med fördröjd frisättning och 600 µg levotyroxin oral lösning, antingen samtidigt eller med 12 timmars mellanrum, levotyroxinabsorptionen (C_{max} och AUC_{0-2h}) med mindre än 10 % utan att påverka den totala exponeringen 48 timmar efter dosering (AUC_{0-48h}). Även om detta inte tyder på en kliniskt relevant interaktion mellan levotyroxin oral lösning och PPI, kan en interaktion förekomma i enskilda fall, på grund av den stora interindividuella variationen i levotyroxinsvar. Regelbundna kontroller av sköldkörtelfunktionen och klinisk övervakning rekommenderas under samtidig behandling. Det kan bli nödvändigt att öka dosen av sköldkörtelhormoner. Försiktighet ska också iaktas när PPI-behandlingen avslutas.

Interferens med laboratorietester:

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).

Sojaprodukter:

Sojaprodukter kan minska absorptionen av levotyroxin från tarmen. Dosjustering av levotyroxin kan därför vara nödvändig, särskilt i början av eller efter avslutad diet som innehåller soja.

4.6 Graviditet och amning

Behandling med levotyroxin ska ges kontinuerligt särskilt under graviditet och amning. Doseringsbehovet kan också öka under graviditeten.

Graviditet

Erfarenhet från människor tyder inte på någon missbildande toxicitet, fetotoxicitet/neonatal toxicitet till följd av användningen av levotyroxin under graviditet inom det rekommenderade dosintervallet. Den neonatala utvecklingen beror på moderns tyreoideafunktion. Tyroxin är nödvändigt för spädbarnets hjärnutveckling. Därför måste en kontinuerlig behandling med tyreoideahormoner upprätthållas särskilt under graviditet. Dosen kan behöva ökas under graviditet.

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 levotyroxindosen. 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 postpartum.

Amning

Levotyroxin utsöndras i bröstmjolk, men koncentrationerna som erhålls vid rekommenderat dosintervall är inte tillräckligt höga för att orsaka hypertyreos eller TSH-suppression hos nyfödda. Levotyroxin kan användas under amning.

Vid användning som stödbehandling med tyreostatika

Levotyroxin ska inte ges tillsammans med tyreostatika vid hypertyreos under graviditet. Levotyroxin ökar den nödvändiga dosen av tyreostatika. Eftersom tyreostatika passerar placentan lättare än levotyroxin kan kombinationsbehandlingen inducera hypotyreos i fostret. Därför ska endast tyreostatika användas vid behandling av hypertyreos under graviditet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom levotyroxin är identiskt med naturligt förekommande tyroideahormon förväntas det dock inte att Tirosintol har någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Med korrekt användning och övervakning av både kliniska fynd och de diagnostiska laboratorievärdena är försumbara oönskade effekter att förvänta under behandling med Tirosintol. När doseringsstyrkan inte tolereras eller när suprafysiologiska doser oavsiktligt uppnås för det individuella behovet (dvs. överdos) kan sådana symtom som är typiska för hypertyreos uppstå, till exempel takykardi, hjärklappningar, hjärtarytmier, angina pectoris, huvudvärk, muskelsvaghet och kramper, rodnader, feber, kräkningar, menstruationsstörningar, pseudotumor cerebri, tremor, rastlöshet, sömnlöshet, svettningar, viktninskning och diarré.

Vid dessa tillstånd ska den dagliga dosen minskas eller sättas ut i några dagar. Behandlingen bör återupptas med försiktig dosering så snart som biverkningarna har försvunnit.

Vid överkänslighet för något av innehållsämnen i Tirosintol kan allergiska reaktioner på huden och i andningsvägarna förekomma.

Biverkningar (tabell 1) redovisas enligt sin frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1- Tabell över biverkningar

Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Angiödem, utslag, nässelutslag

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

En förhöjd T3-nivå är en tillförlitligare indikation på överdosering än förhöjda T4- eller fT4-nivåer.

En överdosering ger symtom på en kraftig ökning av metabol aktivitet (se avsnitt 4.8). Beroende på överdoseringens grad rekommenderas att patienten slutar ta den orala lösningen och genomgår en undersökning.

Symtom kan manifesteras som ökade beta-adrenerga effekter som takykardi, ångesttillstånd, agitation och hyperkinesi. Symtomen kan lindras av betablockerare. Vid extrema doser kan plasmaferes vara till hjälp.

Ett fåtal fall av krampanfall 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, i synnerhet hos patienter som löper risk för psykotiska syndrom.

Efter överdosis hos människor (med suicidal avsikt) tolererades doser om 10 mg levotyroxin utan komplikationer.

Fall av plötsligt hjärtstillestånd har rapporterats hos patienter med många års missbruk av levotyroxin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: tyreoidhormoner

ATC-kod: H03A A01

Det syntetiska levotyroxinet i Tiroxint är identiskt i effekt med det naturligt förekommande tyreoidhormonet som utsöndras av sköldkörteln. Det konverteras till T3 i perifera organ och liksom det naturliga hormonet utövar det en specifik effekt på T3-receptorerna. Kroppen kan inte skilja på endogent och exogent levotyroxin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levotyroxin som administreras oralt absorberas nästan uteslutande i den övre tunntarmen.

Beroende på den farmaceutiska formuleringens natur kan absorptionsnivån nå upp till max 80 %. T_{max} ligger mellan 1 till 5 timmar.

När oral behandling har påbörjats ses effekt efter 3–5 dagar. Levotyroxin uppvisar en extremt hög plasmaproteinbindning på 99,97 %. Ingen kovalent bindning förekommer, därför sker hela tiden ett snabbt utbyte mellan hormon bundet i plasma och fritt hormon.

På grund av sin höga proteinbindning kan levotyroxin inte avlägsnas från kroppen via hemodialys eller hemoperfusion.

Halveringstiden för levotyroxin är i genomsnitt 7 dagar. Vid hypertyreos är den tiden kortare (3–4 dagar) och vid hypotyreos längre (cirka 9–10 dagar). Distributionsvolymen är 10–12 liter. Levern innehåller en tredjedel av hela den extratyreoidala mängden levotyroxin, vilket snabbt byts ut mot levotyroxinet i serum. Tyreoideahormoner metaboliseras huvudsakligen via levern, njurarna, hjärnan och musklerna. Metaboliterna utsöndras via urin och avföring. Metabolt clearance ligger på cirka 1,2 liter plasma per dag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet:

Levotyroxin har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet:

Den kroniska toxiciteten av levotyroxin har studerats i ett flertal djurarter (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 inga tillgängliga uppgifter om mutagen potential hos levotyroxin. Hittills finns inga indikationer eller evidens på att avkomman skadats av förändringar i genomet orsakade av tyreoideahormoner.

Karcinogenicitet:

Inga långtidsstudier på djur har utförts med levotyroxin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år

Efter att dospåsen har öppnats: 15 dagar

Efter att endosbehållaren har öppnats: läkemedlet måste användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, icke-transparent endosbehållare om 1 ml av polyeten med låg densitet (LDPE) i dospåse av

polyetentereftalat/aluminium/polyeten (PET/Alu/PE) som innehåller en remsa med 5 endosbehållare vardera.

Förpackningsstorlek: 30 endosbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13 mikrogram: 58130
25 mikrogram: 58131
50 mikrogram: 58132
75 mikrogram: 58133
88 mikrogram: 58134
100 mikrogram: 58135
112 mikrogram: 58136
125 mikrogram: 58137
137 mikrogram: 58138
150 mikrogram: 58139
175 mikrogram: 58140
200 mikrogram: 58141

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-03-23/2024-07-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-17