

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levothyroxine sodium SERB 200 mikrogram/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ampulle (1 ml) inneholder 200 mikrogram levotyroksinnatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- myksødemkoma
- hypotyreose av sentral eller perifer opprinnelse hos pasienter hvor oral behandling ikke er mulig, spesielt på grunn av problemer med å svelge eller malabsorpsjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Før behandling og for å justere dosen, anbefales kontroll av nivåer av T3, T4 og TSH.
- Dosene som administreres varierer avhengig av graden av hypotyreose, pasientens alder og individuell toleranse.
- Daglig administrering av levotyroksininjeksjon bør fortsettes til pasienten tåler en oral dose og er klinisk stabil.

Voksne

Myksødemkoma

Første dag anbefales en startdose på 200 til 500 mikrogram.

På grunn av økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser eller død, kan denne startdosen ikke overstige 500 mikrogram. Daglig oral vedlikeholdsdose er 1,6 mikrogram per kg kroppsvekt (100-120 mikrogram), redusert til 75 % når administrert intravenøst eller intramuskulært.

Hypotyreose når oral behandling ikke er mulig:

Gastrointestinal absorpsjon av orale levotyroksin tabletter er omtrent 70-80 % hos friske fastende voksne (se pkt. 5.2). Parenteralt levotyroksin bør derfor administreres som en startdose tilsvarende 70-80 % av den orale dosen som kreves for å oppnå eutyreose.

- Full hormonbehandling hos voksne krever i gjennomsnitt 100-150 mikrogram som en enkelt daglig dose.

Denne dosen introduseres gradvis og med forsiktighet: start med 25 mikrogram daglig, deretter økes daglig dose gradvis med 25 mikrogram per uke.

- Når dosen har vært stabil i en tilstrekkelig lang periode, gjentas kontrollen av nivåer av tyreoidhormoner. T3- og T4-nivåer overvåkes for å være sikker på at det ikke forekommer overdose. Normaliseringen av TSH-nivåer overvåkes i tilfelle perifer hypotyreose.

Eldre

Mer gradvise doseringsplaner kan anbefales, spesielt hos eldre pasienter med kjente kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4) der behandling bør startes med lavere doser og etterfølges av mer gradvise økninger. En vedlikeholdsdose som er lavere enn det som kreves for å normalisere TSH-nivåer kan vurderes.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Erfaring hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon er begrenset.

Pediatrik populasjon

Myksødemkoma

Det er svært begrenset erfaring hos barn behandlet for myksødemkoma. En anbefalt startdose på 10 mikrogram/kg kan imidlertid gis, etterfulgt av lavere doser for vedlikeholdsbehandling.

Hypotyreose når oral behandling ikke er mulig:

Dersom intravenøs eller intramuskulær behandling er nødvendig, bør startdosen ikke være mer enn 80 % av den orale dosen som kreves for å oppnå eutyreose. I alle tilfeller bør dosen justeres basert på den enkeltes behov og alder, bestemt ved regelmessige målinger av TSH og/eller T4.

Hos nyfødte og spedbarn opptil 1 år med medfødt eller ervervet hypotyreose, er den anbefalte orale startdosen 10-15 mikrog/kg/dag, avhengig av alvorlighetsgraden av hypotyreose.

Hos barn med medfødt eller ervervet hypotyreose, blir de vektbaserte orale erstatningsdosene av tyreoiderhormon redusert i løpet av barndommen, som beskrevet nedenfor.

<i>Alder</i>	<i>Oral erstatningsdose av skjoldbruskkjertelhormon (mikrog/kg/dag)</i>
<i>1-3 år</i>	<i>4 - 6</i>
<i>3-10 år</i>	<i>3 - 5</i>
<i>10-16 år</i>	<i>2 - 4</i>
<i>> 16 år</i>	<i>1,6</i>

Administrasjonsmåte

Intravenøs injeksjon.

Intramuskulær injeksjon er mulig.

For behandling av myksødemkoma skal startdosen fortynnes i 100-250 ml fysiologisk saltvann, for å oppnå en konsentrasjon på 2 mikrog/ml, og administreres som en langsom intravenøs infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Dekompenserte hjertesykdommer (for eksempel akutt hjerteinfarkt, akutt myokarditt, akutt pankarditt).

Ubehandlet binyreinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Ubehandlet hypertyreose.

Ubehandlet hypopituitarisme (når dette fører til binyreinsuffisiens som krever behandling).

Kombinasjonen av levotyrosin og tyreostatika ved hypertyreose er ikke indisert under graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med tyreoiderhormoner bør følgende sykdommer eller tilstander utelukkes eller behandles:

- koronar hjertesykdom
- angina pectoris
- hypertensjon
- hypopituitarisme og/eller binyreinsuffisiens
- autonom tyreoiderfunksjon

Det er nødvendig å unngå selv mild legemiddelindusert hypertyreose hos pasienter med koronar hjertesykdom, hjertesvikt, takyarytmier, ikke-akutt myokarditt, kronisk hypotyreose eller hos pasienter som allerede har hatt hjerteinfarkt. Hos disse pasientene er hyppigere overvåking av tyreoiderhormonparametre viktig ved behandling med tyreoiderhormoner (se pkt. 4.2).

Tyreoiderhormoner skal ikke gis for å oppnå vekttap. Hos eutyroide pasienter fører behandling med levotyroksin ikke til vekttap. Svært høye doser kan forårsake alvorlige eller til og med livstruende bivirkninger, særlig i kombinasjon med visse legemidler for vekttap, og spesielt med sympatomimetika.

Dersom det byttes til et annet legemiddel som inneholder levotyroksin er påkrevet, er det nødvendig med nøye overvåking, inkludert klinisk undersøkelse og laboratorietester i overgangsperioden på grunn av potensiell risiko for ubalanse i skjolderbruskkjertelen. Hos noen pasienter kan dosejustering være nødvendig.

På grunn av forskjellen i biotilgjengelighet mellom den orale og den injiserbare legemiddelformen, må dosen tilpasses nøye ved bytte fra en legemiddelform til en annen (se pkt. 4.2).

Pasienter med hjerte-karsykdommer eller hjerte-karsykdommer i anamnesen

Levotyroksin administrert intravenøst/intramuskulært kan være forbundet med hjertetoksisitet (spesielt arytmi, takykardi, hjerteiskemi og hjerteinfarkt eller forverring av kongestiv hjertesvikt og død) hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom (spesielt koronarsykdom, arytmier, hypertensjon, dekompensert hjertesvikt).

På grunn av økt forekomst av kardiovaskulær sykdom hos eldre, må det utvises forsiktighet ved administrering av levotyroksin til injeksjon/infusjon, oppløsning hos eldre, eller hos pasienter med kjente hjerterisikofaktorer. Forsiktighet ved bruk kan være nødvendig hos disse pasientgruppene, inkludert ved doser i den lavere delen av det anbefalte doseringsområdet (se pkt. 4.2).

Regelmessig og nøye overvåking av hjertetilstander er nødvendig når behandlingen initieres, og gjennom hele behandlingen.

Pasienter med binyreinsuffisiens

Ved binyrebarkdysfunksjon må pasienter behandles med adekvat glukokortikoid erstatningsterapi før oppstart av behandling med levotyroksin for å forhindre akutt binyreinsuffisiens (se pkt. 4.3).

Ettersom binyreinsuffisiens knyttet til myksødemkoma kan forekomme, bør empirisk intravenøs glukokortikoidbehandling administreres i kombinasjon med levotyroksin inntil binyreinsuffisiens er bekreftet eller utelukket.

Premature nyfødte med lav fødselsvekt

Hemodynamiske parametere bør overvåkes når behandling med levotyroksin initieres hos premature nyfødte med svært lav fødselsvekt, da sirkulasjonskollaps kan oppstå på grunn av umoden binyrefunksjon.

Diabetes

Tillegg av levotyroksin til en antidiabetisk behandling eller insulinbehandling kan føre til økt behov for insulin eller antidiabetika. Nøyte overvåking av metabolsk kontroll anbefales hos diabetikere (se pkt. 4.5).

Pasienter med epilepsi i anamnesen

På grunn av risikoen for anfall hos pasienter med epilepsi i anamnesen, anbefales overvåking av disse pasientene gjennom hele behandlingen med levotyroksin.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert angioødem), noen ganger alvorlige, er rapportert ved bruk av Levothyroxine sodium SERB. Dersom det oppstår tegn og symptomer på allergiske reaksjoner, må behandling med Levothyroxine sodium SERB seponeres og passende symptomatisk behandling iverksettes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Gravide kvinner

Klinisk overvåking og laboratorietesting må økes i antall på et tidligst mulig stadium hos gravide kvinner, spesielt i første halvdel av graviditeten, for å regulere behandlingen om nødvendig (se pkt. 4.6).

Osteoporose

Under behandling med levotyroksin hos postmenopausale kvinner med økt risiko for osteoporose, bør dosen av levotyroksinnatrium titreres til lavest mulig effektive nivå og tyroideafunksjonen skal overvåkes nøye for å unngå suprafysiologiske konsentrasjoner av levotyroksin (se pkt. 4.8).

Interferens med laboratorietester:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyroidea basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, noe som fører til enten feilaktig lave eller feilaktig høye testresultater. Risikoen for interferens øker med høyere doser av biotin.

Ved tolkning av resultatene av laboratorietester må mulig biotininterferens tas i betraktning, spesielt ved inkonsistens med det kliniske bildet.

Når en tyroideafunksjonstest er rekvirert for pasienter som tar biotinholdige legemidler, skal laboratoriepersonalet informeres. Dersom alternative tester som ikke er følsomme for biotininterferens er tilgjengelige bør slike brukes. (se pkt. 4.5).

Levotyroksin og andre behandlinger:

Overvåking er nødvendig hos pasienter som får samtidig administrering av levotyroksin og legemidler (som amiodaron, tyrosinkinasehemmere, salisylater, og furosemid i høye doser, selperkatiniib, ...) som kan påvirke tyroideafunksjon. Se også pkt. 4.5.

For diabetikere og pasienter behandlet med antikoagulantia, se pkt. 4.5.

For pasienter som får selperkatiniib, er hypotyreose rapportert. Baseline laboratoriemålinger av tyroideafunksjon anbefales hos alle pasienter. Pasienter med eksisterende hypotyreose bør behandles i henhold til standard medisinsk praksis før oppstart av behandling med selperkatiniib. Alle pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på tyroideadysfunksjon under behandling med selperkatiniib. Tyroideafunksjon skal overvåkes periodisk gjennom hele behandlingsperioden med selperkatiniib. Pasienter som utvikler tyroideadysfunksjon skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis. Pasienter kan imidlertid ha utilstrekkelig respons på substitusjon med levotyroksin (T4) da selperkatiniib kan hemme konverteringen av levotyroksin til liotyronin (T3), og tilskudd med liotyronin kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Natrium:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, dvs. er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjoner som ikke er anbefalt

Johannesurt (*Hypericum perforatum L.*)

Risiko for økt leverclearance av levotyrosin, noe som fører til reduserte konsentrasjoner av tyreoidhormon i serum og risiko for redusert klinisk effekt. For pasienter som står på erstatningsbehandling med tyreoidhormoner kan det derfor være nødvendig å øke dosen med tyreoidhormon dersom disse legemidlene gis samtidig.

Kombinasjoner som krever forholdsregler ved bruk

Antidiabetika

Levotyrosin kan redusere den blodsukkersenkende effekten av antidiabetika (f.eks. metformin, glimepirid, glibenklamid og insulin). Blodsukkernivået til diabetespasienter må derfor kontrolleres regelmessig, spesielt ved initiering og seponering av tyreoidhormonbehandling. Dosen av det blodsukkersenkende legemidlet bør også tilpasses.

Kumarinderivater

Levotyrosin kan forsterke effekten av kumarinderivater ved å fortrenge kumarinderivatene fra binding til plasmaproteiner. Regelmessige kontroller av koagulasjonen er derfor nødvendig ved samtidig behandling; dosen av antikoagulantia må tilpasses (dosereduksjon) om nødvendig.

Propyltiouracil, glukokortikoider og betablokkere (spesielt propranolol)

Disse stoffene hemmer omdannelsen av T4 til T3 og kan føre til redusert serumkonsentrasjon av T3.

Amiodaron og jodholdige kontrastmidler

På grunn av jodinnholdet kan disse legemidlene utløse både hypertyreose og hypotyreose. Spesiell forsiktighet bør utvises ved nodulær struma med mulig uoppdaget funksjonell autonomi. Amiodaron hemmer konvertering av T4 til T3, noe som resulterer i en redusert serumkonsentrasjon av T3 og økt TSH-serumnivå.

Salisylater, dikumarol, furosemid, klofibrat

Salisylater (spesielt i doser høyere enn 2,0 g per dag), høye doser dikumarol, høye doser (250 mg) furosemid, klofibrat og andre legemidler kan fortrenge levotyrosin fra binding til plasmaproteiner. Dette kan føre til en innledende, midlertidig økning i frie tyreoidhormoner, etterfulgt av en reduksjon i det totale nivået av tyreoidhormon.

Prevensjonsmidler som inneholder østrogen, legemidler til postmenopausal hormonsubstitusjonsbehandling

Behovet for levotyrosin kan øke når man tar prevensjonsmidler som inneholder østrogen eller ved postmenopausal hormonsubstitusjonsbehandling. Bindingen av levotyrosin til plasmaproteiner kan øke, noe som kan føre til diagnostiske og terapeutiske avvik.

Sertralin, klorokin/proguanil

Disse virkestoffene reduserer effekten av levotyrosin og øker serum-TSH-nivået.

Enzyminduserende legemidler

Barbiturater, rifampicin, karbamazepin, fenytoin og andre legemidler med leverenzyminduserende egenskaper kan øke leverclearance av levotyrosin og resultere i redusert plasmanivå.

Proteasehemmere

Det er rapportert at proteasehemmere kan føre til tap av den terapeutiske effekten av levotyrosin ved samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. Nøye overvåking av kliniske symptomer samt tyreoidfunksjonen bør derfor utføres hos pasienter som bruker levotyrosin og proteasehemmere samtidig.

Tyrosinkinasehemmere (f.eks. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib)

Disse legemidlene kan redusere effekten av levotyrosin. Nøyte overvåking av kliniske symptomer og tyreoidafunksjonen bør derfor utføres hos pasienter som bruker levotyrosin og tyrosinkinasehemmere samtidig.

Selperkatinib

Levotyrosin kan være mindre effektivt når det gis sammen med selperkatinib.

Selperkatinib kan hemme D2 deiodinase og dermed redusere konverteringen av levotyrosin (T4) til liotyronin (T3). Pasienter kan derfor ha utilstrekkelig respons på substitusjon med levotyrosin, og tilskudd med liotyronin kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Interferens med laborietester:

Biotin kan interferere med immunologiske analyser av tyreoida basert på interaksjonen mellom biotin og streptavidin, noe som fører til enten feilaktig lave eller feilaktig høye testresultater (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data om bruk av levotyrosin injeksjoner hos gravide kvinner er begrenset. Levotyrosin passerer ikke placenta lett og administrering i passende doser har ingen effekt på fosteret. Dyrestudier gir utilstrekkelige data om reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er viktig at behandlingen med tyreoidahormoner fortsetter gjennom hele graviditeten for å opprettholde balansen som kreves hos moren for å sikre en sunn graviditet (og spesielt for å redusere risikoen for føtal hypotyreose). Klinisk overvåking og laborietester skal økes i antall så snart som mulig, spesielt i første halvdel av graviditeten så behandlingen kan tilpasses om nødvendig. I alle tilfeller anbefales en undersøkelse av skjoldbruskkjertelen til det nyfødte barnet.

Under graviditeten skal ikke levotyrosin kombineres med tyreostatika ved hypertyreose. Kun små mengder levotyrosin går over i placenta, mens store mengder tyreostatika går fra mor til foster. Dette kan forårsake hypotyreose hos fosteret.

Amming

Hos ammende kvinner med balanserte T4-nivåer skilles levotyrosin ut i morsmelk i lave konsentrasjoner. Følgelig er substitusjonsbehandling med levotyrosin mulig under amming.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført med dette legemidlet. Hypotyreose eller hypertyreose kan påvirke fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levothyroxine sodium SERB 200 mikrogram/ml, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Dersom pasienten ikke tolererer den gitte dosen eller dersom det oppstår overdosering, kan typiske symptomer på hypertyreose oppstå, spesielt dersom dosen økes for raskt ved behandlingsstart. I slike tilfeller bør den daglige dosen reduseres, eller legemidlet bør stoppes i flere dager. Behandlingen kan gjenopptas med forsiktig dosejustering når bivirkningene har gått over.

Ved overfølsomhet overfor levotyrosin eller andre innholdsstoffer i Levothyroxine sodium SERB kan det forekomme allergiske hudreaksjoner (f.eks. angioødem, utslett, urtikaria) og allergiske luftveisreaksjoner.

Bivirkninger er klassifisert i følgende kategorier sortert etter frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: overfølsomhet

Endokrine sykdommer

Vanlige: hypertyreose

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige: insomni

Vanlige: nervøsitet

Ikke kjent: agitasjon

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine

Sjeldne: idiopatisk intrakraniell hypertensjon, spesielt hos barn

Ikke kjent: tremor

Hjertesykdommer

Svært vanlige: palpitasjoner

Vanlige: takykardi

Ikke kjent: arytmi, anginasmerter

Karsykdommer

Ikke kjent: flushing, sirkulatorisk kollaps hos premature nyfødte med lav fødselsvekt (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: diaré, oppkast og kvalme

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent: angioødem, utslett, urtikaria, svette

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: muskelsvakhet og -kramper, osteoporose ved suppressive doser av levotyrosin, særlig hos postmenopausale kvinner og hovedsakelig når de behandles over lang tid.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: menstruasjonsforstyrrelse

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent: varmeintoleranse, feber

Undersøkelser

Ikke kjent: redusert vekt

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hos voksne viser dette seg som tyreotoksikose. Skulle en tyreotoksisk krise inntreffe, bør dosen reduseres betydelig eller behandlingen avbrytes i noen dager og deretter gjenopptas med lavere doser etter overvåking med laboratorietester.

Ved alvorlig overdose må behandlingen med levotyroksin til injeksjon/infusjon, oppløsning justeres (dosereduksjon eller midlertidig seponering). I tillegg bør passende støttetiltak, spesielt betablokkere, initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Et forhøyet T3-nivå er et sikkert tegn på overdose, sikrere enn forhøyede T4- eller fT4-nivåer.

Ved overdosering og forgiftning er det symptomer på moderat til sterk økning i stoffskiftet (se pkt. 4.8). Avhengig av omfanget av overdosen, anbefales det at behandlingen avbrytes og at tester utføres.

Ved forgiftninger hos mennesker ble orale doser på 10 mg levotyroksin tolerert uten komplikasjoner. Alvorlige komplikasjoner som truer vitale funksjoner (pust og sirkulasjon) forventes ikke, bortsett fra ved koronar hjertesykdom. Imidlertid er det rapportert om tilfeller av tyreotoksisk krise, kramper, hjertesvikt og koma, Enkelttilfeller av plutselig hjertedød er rapportert hos pasienter som har misbrukt levotyroksin i mange år.

Ved akutt overdosering er behandlingen generelt symptomatisk og støttende. Betablokkere kan gis dersom alvorlige beta-sympatomimetiske symptomer som takykardi, angst, agitasjon og hyperkinesi inntreffer.

Tyreostatika er ikke egnet på grunn av tidligere komplett inaktivering av skjoldbruskkjertelen.

Ved forgiftning med ekstremt høye doser kan plasmaferese være til hjelp.

Overdosering av levotyroksin krever overvåking over lengre tid. På grunn av det gradvise omdannelsen av levotyroksin til liotyronin, kan symptomer oppstå med en forsinkelse på opptil seks dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: tyreoideahormoner, ATC-kode: H03AA01

Virkningsmekanisme

Tyreoideahormoner utøver sine fysiologiske effekter ved å kontrollere DNA-transkripsjon og proteinsyntese. Trijodtyronin (T3) diffunderer inn i cellenukleus og binder seg til tyreoideareseptorer som er bundet til DNA. Dette hormonreseptorkomplekset som finnes i nukleus aktiverer den genetiske transkripsjonen og syntesen av mRNA og cytoplasmatiske proteiner. Fysiologiske effekter av tyreoideahormoner skyldes hovedsakelig T3, som hovedsakelig (omtrent 80 %) stammer fra deiodering av T4 i perifere vev.

Farmakodynamiske effekter

Den primære farmakodynamiske responsen på levotyroksin til injeksjon/infusjon, oppløsning har vært gjenstand for studier hos pasienter med myksødemkoma eller hypotyreose, noe som har vist at intravenøst administrert levotyroksin kan øke blodkonsentrasjonen av T4 og samtidig senke TSH-nivået hos disse pasientgruppene.

Den sekundære farmakokinetiske responsen har vært gjenstand for *in vitro*-studier, som har belyst bindingssteder delt av levotyroksin og østradiol 17 β -glukuronid (E₂17 β G), en konjugert sterol på

blod-hjerne-barrieretransportørene OATP 1C1, noe som tyder på at levotyroksin konkurrerer med andre virkestoffer når det passerer blod-hjerne-barrieren.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter parenteral administrering kan ikke syntetisk levotyroksin skilles fra det naturlige hormonet som skilles ut endogent.

Distribusjon

Mer enn 99 % av sirkulerende tyroideahormoner er bundet til plasmaproteiner, spesielt til tyroksinbindende globulin (TBG), tyroksinbindende prealbumin (TBPA) og albumin, hvis bindingskapasitet og affinitet varierer avhengig av hormonene. Tyroideahormoner som er bundet til plasmaproteiner er omvendt korrelert med lave konsentrasjoner av frie hormoner. Bare sistnevnte er metabolsk aktive.

Distribusjonsvolumet etter intravenøs administrering er estimert til å være 11,6 liter hos friske personer og 14,7 liter hos pasienter med hypotyreose.

Biotransformasjon

Tyroideahormoner metaboliseres hovedsakelig ved sekvensiell deiodering. Omtrent 80 % av sirkulerende T3 dannes fra perifer T4 ved monodeiodering. Metabolisme av T4 og T3 forekommer hovedsakelig i leveren, men deiodering av T4 forekommer også på en rekke andre steder, spesielt i nyrene og annet vev. Ca. 80 % av den daglige T4-dosen deioderes for å oppnå like mengder av T3 og rT3 (revers T3). T3 og rT3 deioderes så til diiodtyronin (T2). Tyroideahormoner metaboliseres også ved konjugering med sulfat og glukuronsyre og utskilles direkte i galle og tarm hvor de gjennomgår enterohepatisk resirkulasjon.

Eliminasjon

Clearance for levotyroksin er estimert til å være ca. 0,050 liter/time hos eutyroide pasienter og litt høyere (0,053 liter/time) hos hypotyroide pasienter. Halveringstiden for levotyroksin er estimert til 6–7 dager hos friske personer og 9-10 dager hos pasienter med myksødemkoma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier var bivirkninger ved behandling med høye doser T4 på grunn av en overdreven farmakologisk effekt av hormonet, og derfor forventes de ikke å oppstå ved terapeutiske doser.

Toksisitetsdata for gjentatte doser hos dyr i den vitenskapelige litteraturen har ikke vist noen spesifikk risiko for mennesker.

Det er ikke utført konvensjonelle studier vedrørende gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet med levotyroksin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Skal brukes umiddelbart etter anbrudd og/eller fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml ampulle (glass). Pakning med 6 x 1 ampulle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB SA
480 Avenue Louise
1050 Brussel
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juli 2024

10. OPPDATERINGSDATO

30.01.2025