

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Letrox 100
100 µg
tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Letrox 100 tableta sadrži 106.4 - 113.6 mikrograma levotiroksin natrijuma x H₂O (ekvivalentno 100 mikrograma levotiroksin natrijuma).

Za punu listu pomoćnih supstanci, pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do krem, okrugle i blago konveksne tablete sa diobenom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- supstitucija tiroidnog hormona kod hipotireoidizma bilo koje etiologije
- profilaksa ponovne pojave strume nakon resekcije strume praćene eutireoidnom funkcijom
- benigna struma sa eutireoidnom funkcijom
- dodatna terapija tireostatskom liječenju hipertireoidizma nakon dostizanja eutireoidne funkcije
- test supresije štitne žlijezde
- supresiona i supstitucijska terapija kod tiroidnih maligniteta, uglavnom nakon tiroidektomije.

Letrox 100 je indiciran u svim starosnim skupinama.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapija / supstitucija hormona štitnjače

Doziranje

Navedena doziranja su samo smjernice.

Individualnu dnevnu dozu treba odrediti laboratorijskim i kliničkim ispitivanjima.

Kod postojanja rezidualne funkcije štitnjače, primjenjuju se niže nadomjesne doze.

Terapiju tiroidnim hormonima treba započeti posebno oprezno kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca ili kod pacijenata sa teškim ili dugogodišnjim hipotireoidizmom, tj. terapiju treba početi nižim početnim dozama, a zatim postepeno povećavati u dužim vremenskim intervalima uz često provjeravanje tiroidnih hormona. Iskustvo je pokazalo da je niža doza dovoljna kod pacijenata manje tjelesne težine i kod pacijenata sa velikom strumom.

S obzirom da vrijednosti T₄ i fT₄ mogu biti povišene kod nekih pacijenata, režim doziranja je bolje pratiti određivanjem koncentracije TSH u serumu.

| Indikacija | Doza (mikrograma natrijuma/dnevno) | levotiroksin |
|---|--|--------------|
| Hipotireoidizam: | | |
| Odrasli (povećanje za 25 - 50 mikrograma u intervalima od 2 do 4 sedmice) | Inicijalno 25 - 50 Zatim 100 - 200 | |
| Profilaksa ponovnog javljanja strume | 75 - 200 | |
| Benigna struma sa eutireoidnim funkcionalnim stanjem | 75 - 200 | |
| Dodatna terapija tireostatskom liječenju hipertireoidizma | 50 - 100 | |
| Nakon tiroidektomije zbog maligniteta štitnjače | 150 - 300 | |
| Test supresije štitne žlijezde | 200 mikrograma (ekvivalentno 2 tablete)/dan (tokom 14 dana, dok se ne uradi scintigrafija) | |

Pedijatrijska populacija

Doza održavanja u kongenitalnom i stečenom hipotireoidizmu je općenito 100 - 150 mikrograma levotiroksin natrijuma po m² tjelesne površine dnevno.

Kod novorođenčadi i djece sa kongenitalnim hipotireoidizmom, gdje je bitna brza supstitucija, početno preporučeno doziranje je od 10 - 15 mikrograma po kg tjelesne težine dnevno, tokom prva 3 mjeseca. Nakon toga dozu treba individualno prilagoditi u skladu sa rezultatima kliničkih ispitivanja i vrijednostima tireoidnih hormona i TSH.

Kod djece sa stečenim hipotireoidizmom, početno preporučeno doziranje je od 12,5 - 50 mikrograma dnevno. Dozu treba povećavati korak po korak bazirano na rezultatima kliničkih ispitivanja i vrijednostima tireoidnog hormona i TSH, svake 2 - 4 sedmice, sve dok se ne postigne puna zamjenska doza.

Doziranje kod starijih osoba

Kod starijih osoba preferira se individualno doziranje, npr. kod srčanih bolesnika pa sve do prilagođavanja doze u skladu sa redovnim kontrolama koncentracije TSH.

Način primjene

Cijelu dnevnu dozu treba progutati odjednom sa tečnošću na prazan stomak ujutro, najmanje pola sata prije doručka.

Djeci treba dati cijelu dnevnu dozu najmanje pola sata prije prvog obroka u danu. Tablete se također mogu primijeti u obliku suspenzije. Ukoliko je potrebno, tablete treba rastvoriti u malo vode (10 - 15 ml), dok se ne napravi fina suspenzija, koju je potrebno svježe pripremiti za svaku primjenu, dati sa još malo tečnosti (5 - 10 ml).

Trajanje terapije:

Trajanje liječenja je obično doživotno kod hipotireoidizma i nakon strumektomije ili tiroidektomije i nekoliko mjeseci ili godina do doživotno kod profilakse ponovnog javljanja strume nakon njenog uklanjanja. Istovremena terapija hipertireoze indicirana je tokom razdoblja u kojem se daje antitireoidni lijek.

Za liječenje benigne eutireoidne strume potreban je period od 6 mjeseci do 2 godine. U slučaju da terapija Letroxom nije dala željene rezultate u ovom vremenskom periodu, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Test supresije štitne žlijezde

Za provođenje testa supresije štitne žlijezde uzima se 150 - 200 mikrograma levotiroksin natrijuma dnevno tokom 14 dana.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1
- neliječeni hipertireoidizam
- neliječena insuficijencija nadbubrežne žlijezde
- neliječena insuficijencija hipofize (u slučaju da ovo rezultira potrebom za liječenjem insuficijencije nadbubrežne žlijezde)
- liječenje sa Letroxom se ne smije započeti kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, akutnim miokarditisom i akutnim pankarditisom.

Istovremena upotreba levotiroksina i antitireoidnog lijeka je kontraindicirana tokom trudnoće.

Za primjenu tokom trudnoće i dojenja, vidjeti poglavlje 4.6.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedeća oboljenja je potrebno isključiti ili liječiti prije započinjanja terapije tireoidnim hormonima:

- koronarna bolest srca
- angina pectoris
- hipertenzija
- insuficijencija hipofize i/ili nadbubrežne žlijezde,
- tireoidna autonomija

U slučaju adrenokortikalne disfunkcije, potrebno ju je liječiti prije početka terapije sa levotiroksinom odgovarajućom zamjenskom terapijom kako bi se spriječila akutna insuficijencija nadbubrežne žlijezde (vidjeti poglavlje 4.3).

Ove se bolesti/stanja također moraju isključiti ili liječiti prije izvođenja testa supresije štitnjače, osim u slučaju tireoidne autonomije, što može biti razlog za provođenje testa supresije.

Čak i blaga, lijekovima izazvana hipertireoidna funkcija, se treba izbjegavati kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca, srčanim zatajenjem, tahiaritmijom, miokarditisom sa ne-akutnim tokom, hroničnim hipotireoidizmom ili kod pacijenata koji su već pretrpjeli infarkt miokarda. Kod ovih pacijenata u slučaju terapije tireoidnim hormonima treba vršiti češći nadzor parametara tireoidnih hormona (vidjeti poglavlje 4.2).

Kod sekundarnog hipotireoidizma, mora se isključiti istovremena insuficijencija nadbubrežne žlijezde. Ukoliko je prisutna, prvo se mora uvesti supstituciona terapija (hidrokortizon). Bez adekvatne opskrbe kortikosteroidima, terapija tireoidnim hormonom kod pacijenata sa insuficijencijom nadbubrežne žlijezde ili hipofize može potaknuti akutnu krizu nadbubrežne žlijezde.

Kod nedonoščadi sa veoma niskom porođajnom težinom, zbog nezrele funkcije nadbubrega, potreban je poseban oprez na početku terapije levotiroksinom jer može doći do cirkulatornog kolapsa (vidjeti poglavlje 4.8). Hemodinamičke parametre treba pratiti kada se započinje terapija levotiroksinom kod nedonoščadi sa veoma niskom porođajnom težinom, jer može doći do cirkulatornog kolapsa zbog nezrele funkcije nadbubrežne žlijezde.

Kada se sumnja na tireoidnu autonomiju, preporučuje se uraditi TRH test ili supresivni scintigram prije liječenja.

Kod primjene levotiroksina kod žena u postmenopauzi koje su izložene povećanom riziku od osteoporoze, treba provesti titriranje doze levotiroksin natrijuma do najniže učinkovite doze kao i češće provjeravati tireoidnu funkciju kako bi se izbjegli suprafiziološki nivoi levotiroksina u krvi (vidjeti poglavlje 4.8).

Tireoidni hormoni se ne smiju davati za smanjenje tjelesne težine. Uobičajene doze ne dovode do gubitka tjelesne težine kod eutireoidnih pacijenata. Više doze mogu izazvati ozbiljna ili po život opasna neželjena dejstva, posebno u kombinaciji sa određenim lijekovima za gubitak tjelesne težine, posebno simpatomimetičkim aminima.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem), ponekad ozbiljne, su zabilježene sa primjenom Letrox-a. Ukoliko se jave znaci i simptomi alergijske reakcije, treba prekinuti liječenje sa Letrox-om i započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.8).

Nakon uspostavljanja terapije levotiroksinom, ukoliko je potrebna promjena terapije na neki drugi lijek sa levotiroksinom, treba se provoditi samo uz pomno praćenje, uključujući laboratorijsku dijagnostiku i praćenje kliničkih parametara tokom prelaznog perioda zbog potencijalnog rizika od neuravnotežene funkcije štitnjače. Kod nekih pacijenata može biti potrebno i prilagođavanje doze.

Potrebno je praćenje funkcije štitnjače kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levotiroksin i druge lijekove koji mogu imati uticaj na štitnjaču (npr. amiodaron, inhibitori tirozin kinaze, salicilati i visoke doze furosevida) (vidjeti poglavlje 4.5).

Potreban je oprez pri primjeni levotiroksina kod bolesnika s poznatom anamnezom epilepsije jer su ti bolesnici izloženi povećanom riziku od napada.

Za dijabetičare i pacijente na terapiji antikoagulansima, vidjeti poglavlje 4.5.

Veoma rijetki slučajevi hipotireoidizma su zabilježeni kod pacijenata koji su istovremeno uzimali sevelamer i levotiroksin. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija TSH kod pacijenata koji se liječe sa oba lijeka (vidjeti također poglavlje 4.5).

Interferencije s laboratorijskim testovima:

Biotin može uticati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga. Rizik od interferencije povećava se s većim dozama biotina.

Pri tumačenju rezultata laboratorijskih pretraga potrebno je uzeti u obzir moguću interferenciju biotina, posebno ako se uoči nedostatak dosljednosti s kliničkom slikom.

U bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadržavaju biotin laboratorijsko osoblje treba biti obaviješteno o zahtjevu za pretragu za provjeru funkcije štitnjače. Ako je to moguće, potrebno je koristiti alternativne pretrage koje nisu osjetljive na interferenciju biotina (vidjeti poglavlje 4.5).

Letrox sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antidijabetici:

Levotiroksin može smanjiti hipoglikemijski učinak antidijabetika (npr. metformin, glimepirid, glibenklamid i inzulin). Stoga kod dijabetičara treba redovno provjeravati nivo glukoze u krvi, posebno na početku i na kraju terapije tireoidnim hormonima. Ukoliko je potrebno, dozu hipoglikemijskih lijekova treba prilagoditi.

Derivati kumarina:

Levotiroksin može pojačati efekat derivata kumarina istiskanjem sa mjesta vezivanja za proteine plazme. Stoga je kod istovremene terapije potreban redovan nadzor koagulacije krvi, a dozu antikoagulansa treba prilagoditi ako je to neophodno (smanjenje doze).

Smole za ionsku razmjenu:

Smole za ionsku razmjenu kao što su holestiramin, holestipol ili kalcijum i natrijum soli polistiren sulfonske kiseline inhibiraju apsorpciju levotiroksina vezanjem tireoidnih hormona u gastrointestinalnom traktu i zato se ne smiju primjenjivati dok ne protekne 4 - 5 sati od uzimanja Letroxa.

Lijekovi za vezanje žučne kiseline:

Kolesevelam se veže za levotiroksin i tako smanjuje apsorpciju levotiroksina iz gastrointestinalnog trakta. Interakcije nisu primijećene kada se levotiroksin uzimao najmanje 4 sata prije kolesevelama. Levotiroksin se stoga treba uzeti najmanje 4 sata prije kolesevelama.

Antacidi koji sadrže aluminijum, lijekovi koji sadrže željezo, kalcijum karbonat:

Apsorpcija levotiroksina može biti smanjena u slučaju istovremene primjene lijekova za vezanje želučane kiseline koji sadrže aluminijum (antacidi, sukralfat), lijekova koji sadrže željezo i kalcijum karbonat. Zato Letrox treba uzimati najmanje dva sata prije ovih lijekova.

Inhibitori protonске pumpe (PPI):

Istovremena primjena s inhibitorima protonске pumpe može izazvati smanjenje apsorpcije hormona štitnjače zbog povećanja želučanog pH uzrokovanog inhibitorima protonске pumpe.

Tokom istovremenog liječenja preporučuje se redovno praćenje funkcije štitnjače i kliničko praćenje. Možda će biti potrebno povećati dozu hormona štitnjače.

Također je potreban oprez nakon završetka liječenja inhibitorom protonске pumpe.

Sevelamer i lantan karbonat:

Sevelamer i lantan karbonat mogu smanjiti bioraspodivnost levotiroksina (vidjeti također poglavlje 4.4).

Propiltiouracil, glukokortikoidi i blokatori beta receptora (posebno propranolol):

Ovi lijekovi inhibiraju perifernu konverziju T_4 u T_3 i mogu dovesti do sniženih serumskih koncentracija T_3 .

Amiodaron i kontrastna sredstva koja sadrže jod:

Usljed visokog sadržaja joda izazivaju ili hipertireoidizam ili hipotireoidizam. Poseban oprez potreban je u slučajevima nodularne strume kod kojih autonomija nije isključena. Amiodaron inhibira perifernu konverziju T_4 (levotiroksin) u T_3 sa posljedičnim sniženjem serumskih koncentracija T_3 i povišenim serumskim koncentracijama TSH. Može biti potrebna prilagodba doze Letroxa zbog učinka amiodarona na funkciju štitnjače.

Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Levotiroksin može biti istisnut iz svog mjesta vezivanja za proteine plazme salicilatima (posebno pri dozama višim od 2.0 g/dan), dikumarolom, visokim dozama furosemida (250 mg), klofibratom i drugim supstancama. Ovo može dovesti do privremenog povećanja slobodnih tireoidnih hormona, praćeno opštim smanjenjem koncentracije ukupnih tireoidnih hormona.

Kontraceptivi koji sadrže estrogen, lijekovi za postmenopausalnu hormonsku nadomjesnu terapiju:

Potrebe za levotiroksinom mogu porasti tokom uzimanja oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen ili tokom hormonske nadomjesne terapije kod žena u postmenopauzi. Može doći do povećanog vezanja levotiroksina, što može dovesti do dijagnostičkih i terapijskih grešaka.

Sertralin, hlorokin/proguanil:

Ovi lijekovi mogu umanjiti efikasnost levotiroksina i povećati serumske koncentracije TSH.

Efekat lijekova koji induciraju citohrom P-450:

Enzimi koji induciraju lijekove kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, barbiturati i lijekovi koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum L.*) mogu povećati metabolizam levotiroksina u jetri i dovesti do sniženih koncentracija tireoidnih hormona u plazmi. Stoga pacijenti na nadomjesnoj terapiji štitnjače mogu zahtijevati povećanje doze hormona štitnjače ako se ti lijekovi daju istovremeno.

Inhibitori proteaze:

Postoje izvještaji da dolazi do gubitka terapijskog učinka levotiroksina kada se koristi istovremeno sa lopinavirom/ritonavirom. Stoga je potrebno pažljivo pratiti kliničke simptome i testove tireoidne funkcije kod pacijenata koji istovremeno koriste levotiroksin i inhibitore proteaze. Trebao bi se pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) u bolesnika liječenih levotiroksinom najmanje prvi mjesec nakon početka i / ili završetka liječenja ritonavirom.

Inhibitori tirozin kinaze (npr. imatinib, sunitinib, sorafenib ili motesanib) mogu smanjiti učinkovitost levotiroksina. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje kliničkih simptoma i tireoidne funkcije kod pacijenata koji istovremeno koriste levotiroksin i inhibitore tirozin kinaze. Može biti potrebno prilagoditi dozu levotiroksina.

Proizvodi od soje mogu umanjiti intestinalnu apsorpciju levotiroksina. Kod djece čija je prehrana sadržavala soju i koja su zbog kongenitalnog hipotireoidizma primala levotiroksin, primijećen je porast u serumskim koncentracijama TSH. Mogu biti potrebne neuobičajeno visoke doze levotiroksina kako bi se postigle normalne serumske koncentracije T₄ i TSH. Potrebno je pažljivo praćenje serumskih koncentracija T₄ i TSH za vrijeme i nakon režima prehrane koji sadrži soju. Može biti potrebna prilagodba doze levotiroksina.

Kafa:

Treba izbjegavati istovremeni unos levotiroksina s kafom, jer to može smanjiti apsorpciju levotiroksina iz gastrointestinalnog trakta. Stoga se preporučuje održavati razmak od pola sata do jednog sata između uzimanja levotiroksina i konzumiranja kafe kako bi se smanjio rizik od interakcija. Bolesnicima koji se već liječe levotiroksinom savjetuje se da ne mijenjaju svoje navike ispijanja kafe bez provjere i praćenja koncentracije levotiroksina od strane ljekara.

Semaglutid:

Istovremena primjena semaglutida može uticati na izloženost levotiroksinu. Ukupna izloženost (AUC) tiroksinu (prilagođeno endogenim koncentracijama) povećala se za 33% nakon primjene jednokratne oralne doze semaglutida dok je maksimalna izloženost (C_{max}) ostala nepromijenjena. Treba razmotriti praćenje parametara štitne žlijezde i prilagođavanje doza pri istovremenom liječenju bolesnika levotiroksinom i semaglutidom.

Orlistat:

Hipotireoza i/ili smanjena kontrola hipotireoze može se pojaviti prilikom istovremene primjene levotiroksina i orlistata. Do toga može doći zbog smanjene apsorpcije levotiroksina.

Interferencije s laboratorijskim testovima:

Biotin može uticati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga (vidjeti poglavlje 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Za vrijeme trudnoće i dojenja terapiju tireoidnim hormonima treba dosljedno sprovoditi.

Sprovođenje testa supresije nije preporučljivo tokom trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Koncentracije hormona štitnjače u normalnom rasponu su važne kako bi se osiguralo optimalno zdravlje za majku i fetus.

Uprkos intenzivnoj upotrebi tokom trudnoće, do danas nisu otkrivena neželjena dejstva levotiroksina po trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Tokom trudnoće potrebe za levotiroksinom mogu porasti zbog estrogena. Zbog toga tokom i poslije trudnoće treba provjeravati tireoidnu funkciju i, ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu.

Budući da se povišenje TSH u serumu može javiti već u 4. sedmici gestacije, trudnicama koje uzimaju levotiroksin treba mjeriti TSH tokom svakog tromjesečja, kako bi se potvrdilo da su vrijednosti TSH u serumu majke unutar referentnog raspona specifičnog za trimestar trudnoće. Povišen nivo TSH u serumu treba korigovati povećanjem doze levotiroksina. Budući da su postporođajni nivoi TSH slični vrijednostima prije začeća, doza levotiroksina se treba vratiti na dozu prije trudnoće odmah nakon porođaja. Nivo TSH u serumu treba da se dobije 6-8 sedmica nakon porođaja.

Primjena levotiroksina kao dodatne terapije liječenju hipertireoidizma sa antitireoidnim lijekovima je kontraindicirana za vrijeme trudnoće. Kao posljedica dodatne terapije levotiroksinom, mogu biti potrebne više doze antitireoidnih lijekova. Za razliku od levotiroksina, antitireoidni lijekovi mogu proći placentalnu barijeru u efektivnim dozama. To može uzrokovati hipotireoidizam kod fetusa.

Iz tog razloga, treba primijeniti niskodoznu monoterapiju antitireoidnim lijekovima u trudnoći, ukoliko je hipertireoidizam prisutan.

Dojenje

Levotiroksin se izlučuje u majčino mlijeko tokom dojenja, ali koncentracije postignute pri preporučenom nivou terapijske doze nisu dovoljne da izazovu razvoj hipertireoze ili supresiju lučenja TSH kod novorođenčeta.

Plodnost

Hipotireoidizam ili hipertireoidizam vjerovatno utiču na plodnost. Liječenje hipotireoidizma Letroxom mora se prilagoditi na osnovu praćenja laboratorijskih parametara jer nije vjerovatno da će nedovoljna doza poboljšati hipotireoidizam, a predoziranje može dovesti do hipertireoidizma.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedene studije u pogledu sposobnosti upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Ukoliko pacijent ne podnosi dozu dobro ili dođe do predoziranja, onda se, naročito prilikom prebrzog povećanja doze na početku liječenja, mogu javiti tipični simptomi hipertireoidizma. U tom slučaju, dnevnu dozu treba smanjiti ili prekinuti liječenje na nekoliko dana. Čim neželjena dejstva nestanu, liječenje može ponovo početi uz pažljivo doziranje.

U slučaju preosjetljivosti na levotiroksin ili na bilo koju pomoćnu supstancu Letroxa, mogu se javiti alergijske reakcije na koži (npr. angioedem, osip, urtikarija) i alergijske reakcije respiratornog trakta.

Klasifikacija očekivanih učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Veoma rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznato (učestalost nije moguće procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunog sistema

Nepoznato: preosjetljivost

Endokrini poremećaji

Često: hipertireoidizam

Poremećaji srca

Veoma često: palpitacije

Često: tahikardija

Nepoznato: srčana aritmija, angina pectoris

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: angioedem, osip, urtikarija, znojenje

Psihijatrijski poremećaji

Veoma često: nesanicna

Često: nervoza

Nepoznato: unutarnji nemir

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva

Nepoznato: mišićna slabost i grčevi, osteoporoza pri supresivnim dozama levotiroksina, posebno kod žena u postmenopauzi, posebno za vrijeme terapije kroz duži vremenski period

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: navale vrućine, cirkulatorni kolaps u nedonoščadi s niskom porođajnom težinom (vidjeti poglavlje 4.4)

Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi

Nepoznato: poremećaji menstrualnog ciklusa

Gastrointestinalni poremećaji
Nepoznato: dijareja, povraćanje i mučnina

Laboratorijske pretrage
Nepoznato: gubitak tjelesne težine

Poremećaji nervnog sistema
Veoma često: glavobolja
Rijetko: pseudotumor cerebri (posebno kod djece)
Nepoznato: tremori

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Nepoznato: nepodnošenje topline, groznica

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Povišene koncentracije T_3 su pouzdaniji pokazatelj predoziranja nego povišene koncentracije T_4 i fT_4 . Nakon predoziranja i intoksikacije, pojavljuju se simptomi umjerenog do ozbiljnog povećanja na nivou metabolizma (vidjeti poglavlje 4.8). Ovisno o obimu predoziranja, preporučuje se prekid uzimanja tableta i sprovođenje kontrolnog ispitivanja.

U slučaju intoksikacijskih nezgoda (pokušaji samoubistva) kod ljudi, bez komplikacija se podnose doze sve do 10 mg levotiroksina. Pojava ozbiljnih komplikacija kao što su opasnost po vitalne funkcije (respiratorne i cirkulatorne) je malo vjerovatna, osim u slučaju postojeće koronarne bolesti srca. Bez obzira na to, postoje izvještaji o slučajevima tireotoksičnih kriza, konvulzija, zatajenja srca i kome. Prijavljeni su individualni slučajevi iznenadne srčane smrti kod pacijenata koji su zloupotrebljavali levotiroksin duži niz godina.

U slučaju akutnog predoziranja, gastrointestinalna apsorpcija se može smanjiti primjenom aktivnog uglja. Terapija je obično simptomatska i suportivna. U slučaju teških beta-simpatomimetičkih simptoma kao što su tahikardija, uznemirenost, razdražljivost ili hiperkinezija, smetnje se mogu ublažiti blokatorima beta receptora. Antitireoidni lijekovi nisu pogodni zbog prethodne potpune inaktivacije štitnjače.

Plazmafereza može biti korisna u slučaju intoksikacije sa ekstremno visokim dozama (pokušaj samoubistva).

Predožiranje levotiroksinom zahtijeva produžen period praćenja. Zbog postepene pretvorbe levotiroksina u liotironin, simptomi se mogu javiti sa odgodom do 6 dana.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Tiroidni hormoni

ATC kod: H03AA01

Dejstvo sintetičkog levotiroksina sadržanog u Letroxu je identično dejstvu prirodno nastalog tireoidnog hormona kojeg predominantno stvara štitnjača. Tijelo ne razlikuje endogeno stvoreni i egzogeni levotiroksin.

Poslije djelimičnog pretvaranja u liotironin (T_3), posebno u jetri i bubrezima, i prelaska u tjelesne ćelije, karakteristični efekti tireoidnih hormona su primijećeni u fazama razvoja, rasta i u procesima metabolizma, kroz aktivnost T_3 receptora.

Zamjena tireoidnih hormona dovodi do normalizacije metaboličkih procesa. Na primjer, porast holesterola nastao kao posljedica hipotireoidizma je značajno smanjen primjenom levotiroksina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Kada se uzima na prazan stomak, oralno primijenjen levotiroksin se, u velikoj mjeri zavisno od prirode farmaceutskog preparata, apsorbira do maksimalnih 80%, najvećim dijelom iz gornjeg dijela tankog crijeva. Ako se lijek uzme uz obrok, apsorpcija je značajno smanjena.

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu otprilike 2 do 3 sata nakon uzimanja.

Početak djelovanja je obično 3 do 5 dana nakon početka oralne terapije.

Računa se da je volumen distribucije otprilike 10 do 12 litara. Levotiroksin pokazuje izuzetno visoko vezivanje za specifične transportne proteine od oko 99,97%. Ova veza protein-hormon nije kovalentna, što znači da se odvija konstantna i veoma brza razmjena između slobodnog i vezanog hormona.

Metabolički klirens levotiroksina iznosi otprilike 1,2 l plazme/dan. Razgradnja se dešava uglavnom u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima. Metaboliti se izlučuju urinom i fecesom.

Poluživot levotiroksina je otprilike 7 dana, kraći je kod hipertireoidizma (3 do 4 dana), a duži kod hipotireoidizma (otprilike 9 do 10 dana).

Levotiroksin prolazi placentu samo u malim količinama. Pri normalnim terapijskim dozama, samo male količine levotiroksina se izlučuju u majčino mlijeko.

Usljed visokog procenta vezivanja za proteine plazme, levotiroksin ne podliježe ni hemodijalizi ni hemoperfuziji.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je veoma niska.

Hronična toksičnost

Ispitivanja hronične toksičnosti su provedena na raznim životinjskim vrstama (pacov, pas). U visokim dozama kod pacova su primijećeni znaci hepatopatije, povećana pojava spontane nefroze kao i promjena u težini organa. Nisu primijećena značajnija neželjena dejstva kod pasa.

Mutagenost

Nema dostupnih informacija o mutagenosti. Do sada nisu postale poznate indikacije bilo koje vrste koje bi sugerirale oštećenje potomstva zbog promjena u genomu uzrokovanih hormonima štitnjače.

Karcinogenost

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama za tumorogeni potencijal levotiroksina.

Reproduktivna toksičnost

Tireoidni hormoni prolaze placentu u veoma maloj količini.

Nisu dostupni podaci o štetnom uticaju na plodnost muškaraca i žena. Nije bilo nikakvih naznaka u vezi s tim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

cistein hidrohlorid monohidrat (djelimično prisutan u tableti kao cistin)

mikrokristalna celuloza

kukuruzni škrob

škrob, preželatinizirani

magnezijum oksid, blagi

talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom blister pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister izrađen od obložene aluminijumske folije, zatvoren aluminijumskom folijom.
Originalno pakovanje sa 100 tableta.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
Berlin
Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
Berlin
Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Letrox 100, tableta, 100 x 100 µg:04-07.3-2-9074/20 od 27.07.2021.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

22.01.2025.