

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrox 50; 50 mikrogramów, tabletki
Letrox 75 mikrogramów; 75 mikrogramów, tabletki
Letrox 100; 100 mikrogramów, tabletki
Letrox 125 mikrogramów; 125 mikrogramów, tabletki
Letrox 150; 150 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu leczniczego Letrox 50 zawiera 53,2 – 56,8 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natriicum*) x H₂O (co odpowiada 50 µg lewotyroksyny sodowej).

Każda tabletką produktu leczniczego Letrox 75 mikrogramów zawiera 79,8 – 85,2 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natriicum*) x H₂O (co odpowiada 75 µg lewotyroksyny sodowej).

Każda tabletką produktu leczniczego Letrox 100 zawiera 106,4 – 113,6 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natriicum*) x H₂O (co odpowiada 100 µg lewotyroksyny sodowej).

Każda tabletką produktu leczniczego Letrox 125 mikrogramów zawiera 133,0 – 142,0 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natriicum*) x H₂O (co odpowiada 125 µg lewotyroksyny sodowej).

Każda tabletką produktu leczniczego Letrox 150 zawiera 159,6 – 170,4 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natriicum*) x H₂O (co odpowiada 150 µg lewotyroksyny sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do beżowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Terapia zastępcza i uzupełniająca w niedoczynności tarczycy o różnej etiologii.
- Zapobieganie wznowie wola tarczycy po leczeniu operacyjnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza).
- Leczenie wola o charakterze łagodnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza).
- Terapia zastępcza i supresyjna nowotworów złośliwych tarczycy, szczególnie po operacji wycięcia tarczycy.
- Pomocniczo w leczeniu nadczynności tarczycy w skojarzeniu z tyreostatykami po uzyskaniu eutyreozy.
- Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy.

Produkt leczniczy Letrox jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie hormonami tarczycy/terapia zastępcza

Dawkowanie

Należy stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania.

Indywidualna dawka dobową powinna być ustalona na podstawie badania lekarskiego i wyników testów laboratoryjnych.

W przypadku utrzymującej się resztkowej czynności tarczycy, odpowiednie może być zastosowanie mniejszych dawek.

Leczenie hormonami tarczycy powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą wieńcową serca i pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy. U tych pacjentów, leczenie należy zacząć od małej dawki początkowej, która następnie powinna być zwiększana powoli w dużych odstępach czasu z jednoczesnym monitorowaniem stężenia hormonów tarczycy. Doświadczenia wykazały, iż małe dawki są również wystarczające u pacjentów o niewielkiej masie ciała oraz u pacjentów z dużym wolem.

U niektórych pacjentów stężenie hormonów T₄ lub fT₄ może być zwiększone, dlatego w celu monitorowania przyjętego schematu leczenia, lepsze jest oznaczanie stężenia TSH w surowicy krwi.

Wskazanie	Dawka* (liczba mikrogramów lewotyroksyny sodowej /dobę)	
Niedoczynność tarczycy		
<i>Dawkowanie u dorosłych</i>	Dawka początkowa	25 do 50
(dawkę należy zwiększać o 25-50 µg w odstępach 2-4 tygodni)	Dawka podtrzymująca	100 do 200
Profilaktyka nawrotu wola		75 do 200
Wole o charakterze łagodnym u pacjentów z eutyreozą		75 do 200
Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy		50 do 100
Po operacji usunięcia tarczycy z powodu nowotworów złośliwych tarczycy		150 do 300
Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy		200 mikrogramów (przez 14 dni do momentu wykonania scyntygrafii)

* W celu dokładnego dawkowania należy wybrać właściwy produkt leczniczy Letrox zawierający najbardziej odpowiednią dawkę lewotyroksyny (50, 75, 100, 125 lub 150).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, w indywidualnych przypadkach, np. w przypadku chorób serca, podczas zwiększania dawki lewotyroksyny sodowej należy regularnie monitorować stężenie TSH.

Dzieci i młodzież

Dawka podtrzymująca w wrodzonej lub nabytej niedoczynności tarczycy wynosi zwykle 100 do 150 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na m² powierzchni ciała na dobę.

U noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, wymagających szybkiej substytucji, zalecana dawka początkowa wynosi 10 do 15 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na kg

masy ciała na dobę przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, na podstawie obrazu klinicznego i stężenia hormonów tarczycy i wartości TSH.

U dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy, zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 do 50 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo, co 2 do 4 tygodni, w zależności od wyników badania klinicznego i stężenia hormonów tarczycy oraz wartości TSH, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej.

Sposób podawania

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować rano, na czczo, co najmniej pół godziny przed śniadaniem, popijając odpowiednią ilością wody.

Dzieci powinny otrzymywać całkowitą dawkę dobową, co najmniej na pół godziny przed pierwszym posiłkiem. Tabletki można również podawać w postaci zawiesiny. Tabletki należy rozpuścić w odpowiedniej ilości wody (10-15 ml), a powstałą w ten sposób zawiesinę, którą za każdym razem należy przygotowywać na świeżo, podać z dodatkową ilością płynu (5-10 ml).

Czas trwania leczenia

W przypadku niedoczynności tarczycy oraz po operacji usunięcia tarczycy z powodu nowotworu złośliwego tarczycy, leczenie trwa zazwyczaj przez całe życie, a w przypadku wola o charakterze łagodnym i profilaktyki nawrotu wola leczenie trwa kilka miesięcy lub lat, a nawet do końca życia; w przypadku terapii wspomagającej leczenie nadczynności tarczycy, czas trwania leczenia zależy od długości leczenia tyreostatycznego.

Leczenie wola u pacjentów w stanie eutyreozy powinno trwać od 6 miesięcy do 2 lat. Jeżeli w tym przedziale czasowym leczenie produktem leczniczym Letrox nie przynosi pożądanego efektu terapeutycznego należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Test supresyjny tarczycy

Przy wykonywaniu testów supresyjnych tarczycy należy przyjmować 200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na dobę przez 14 dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieleczona nadczynność tarczycy.
- Nieleczona niedoczynność nadnerczy.
- Nieleczona niedoczynność przysadki (w niewydolności kory nadnerczy wymagającej leczenia).
- Ostry zawał mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie serca.

Jednoczesne przyjmowanie lewotyroksyny i leku tyreostatycznego jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania podczas ciąży i karmienia piersią patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem terapii hormonem tarczycy należy wykluczyć lub wprowadzić odpowiednią terapię następujących chorób lub stanów:

- choroba wieńcowa;
- dusznica bolesna;
- nadciśnienie tętnicze;
- niedoczynność przysadki lub kory nadnerczy;

- guzek autonomiczny

Stany te lub choroby należy także wykluczyć lub leczyć przed wykonaniem testu supresyjnego tarczycy, z wyjątkiem autonomicznej czynności tarczycy, która może być przyczyną wykonania testu supresyjnego tarczycy.

Przed rozpoczęciem leczenia lewotyroksyną w przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy rozpocząć leczenie, stosując odpowiednie leczenie zastępcze, aby zapobiec ostrej niewydolności nadnerczy (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca z tachykardią, zapaleniem mięśnia sercowego bez ostrego przebiegu, długotrwałą niedoczynnością tarczycy lub u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie należy ściśle unikać nawet łagodnej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W leczeniu hormonami tarczycy u tych pacjentów może być konieczna częstsza kontrola stężenia hormonów tarczycy (patrz punkt 4.2).

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy, należy ustalić, czy występuje jednocześnie niedoczynność kory nadnerczy. Jeśli niedoczynność kory nadnerczy zostanie potwierdzona, w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie substytucyjne (hydrokortyzon). U pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki leczenie hormonami tarczycy bez odpowiedniego zastosowania kortykosteroidów może wywoływać przełom nadnerczowy (ostrą niewydolność kory nadnerczy - kryzys Addisona).

Rozpoczynając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy (patrz również punkt 4.8).

W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy przed leczeniem zaleca się przeprowadzenie testu z TRH lub wykonanie scyntygrafii supresyjnej.

Należy zachować ostrożność podczas podawania lewotyroksyny u pacjentów z padaczką w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Podczas leczenia lewotyroksyną u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, należy dobrać najmniejszą skuteczną dawkę lewotyroksyny sodowej oraz należy częściej kontrolować czynność tarczycy, w celu uniknięcia większych niż fizjologiczne stężeń lewotyroksyny w surowicy krwi (patrz punkt 4.8).

Hormonów tarczycy nie wolno stosować w celu redukcji masy ciała. U pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy, zwykle stosowane dawki nie powodują zmniejszenia masy ciała. Większe dawki mogą powodować poważne, a nawet zagrażające życiu działania niepożądane, zwłaszcza w skojarzeniu z niektórymi środkami zmniejszającymi masę ciała, a zwłaszcza z aminami sympatykomimetycznymi.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Letrox odnotowano, czasami ciężkie, reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy). Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Letrox oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Jeśli jest wymagana zamiana na inny produkt leczniczy zawierający lewotyroksynę, konieczne jest ściśle monitorowanie, w tym monitorowanie kliniczne i biologiczne w okresie przejściowym ze względu na potencjalne ryzyko zaburzeń równowagi czynności tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy kontrolować czynność tarczycy u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewotyroksynę i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na tarczycę (np. amidaron, inhibitory kinazy tyrozynowej, salicylany i duże dawki furosemidu) (patrz również punkt 4.5).

Chorzy na cukrzycę i pacjenci stosujący leczenie przeciwzakrzepowe, patrz punkt 4.5.

Bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy zostały stwierdzone u pacjentów przyjmujących jednocześnie sewelamer i lewotyroksynę. Ścisłe monitorowanie stężenia TSH jest polecane pacjentom poddawanym leczeniu obydwoma produktami leczniczymi (patrz też punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwcukrzycowe:

Lewotyroksyna może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych zmniejszających stężenie cukru we krwi (np. metforminy, glimepirydu, glibenklamidu i insuliny). Z tego powodu, u pacjentów z cukrzycą, należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku i po zakończonym leczeniu hormonami tarczycy. W razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę leków przeciwcukrzycowych.

Pochodne kumaryny:

Lewotyroksyna może nasilać działanie pochodnych kumaryny w wyniku wypierania ich z połączeń z białkami. W razie jednoczesnego stosowania tych leków, należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia krwi i, w razie potrzeby, odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego (zmniejszyć dawkę).

Żywice jonowymienne:

Żywice jonowymienne, takie jak cholestyramina, kolestypol, sole wapnia i sole sodowe kwasu sulfonowego żywicy polistyrenowej hamują wchłanianie lewotyroksyny poprzez wiązanie hormonów tarczycy w przewodzie pokarmowym i dlatego należy je podawać 4 do 5 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Letrox.

Inhibitory pompy protonowej:

Inhibitory pompy protonowej (IPP) mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny z przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących lewotyroksynę z IPP należy monitorować stężenie TSH i dostosować dawkę, jeśli konieczne.

Substancje wiążące kwasy żółciowe:

Kolesewelam wiąże lewotyroksynę, a tym samym zmniejsza wchłanianie lewotyroksyny z przewodu pokarmowego. Nie obserwowano interakcji, gdy podawano lewotyroksynę co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu. Dlatego należy podawać produkt leczniczy Letrox co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu.

Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające glin, leki zawierające żelazo, leki zawierające wapń:

Wchłanianie lewotyroksyny może być osłabione w przypadku jednoczesnego podawania leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających glin (leki zobojętniające, sukralfat), leków zawierających żelazo oraz leków zawierających wapń. Produkt leczniczy Letrox należy podawać, co najmniej, na 2 godziny przed ich przyjęciem.

Sewelamer i węglan lantanu:

Sewelamer i węglan lantanu może zmniejszać biodostępność lewotyroksyny (patrz punkt 4.4).

Propylotiouracyl, glikokortykoidy oraz beta-adrenolityki (szczególnie propranolol):

Substancje te hamują przekształcanie T₄ do postaci T₃ hormonu i prowadzą do zmniejszenia stężenia frakcji T₃ w surowicy krwi.

Amiodaron i środki kontrastujące zawierające jod:

Amiodaron i środki kontrastujące zawierające jod z powodu dużej zawartości jodu, mogą wywołać zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy. Ze względu na ryzyko istnienia guzka

autonomicznego, należy szczególnie uważnie kontrolować stan pacjenta w przypadku podejrzenia jego autonomii. Amiodaron hamuje przekształcanie T₄ do postaci T₃ hormonu, co konsekwentnie prowadzi do zmniejszenia stężenia frakcji T₃ i zwiększenia stężenia TSH w surowicy krwi. W wyniku takiego oddziaływania amiodaronu na czynność tarczycy konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego Letrox.

Salicylany, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Lewotyroksyna może być wypierana z połączeń z białkami surowicy krwi przez salicylany (szczególnie w przypadku dawek większych niż 2,0 g na dobę), dikumarol, duże dawki furosemidu (250 mg), klofibrat i inne leki. To może doprowadzić początkowo do przemijającego zwiększenia stężenia wolnych hormonów tarczycowych w osoczu a następnie ich całkowitego spadku.

Środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie:

Podczas stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny oraz w trakcie pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej, może się zwiększyć zapotrzebowanie na lewotyroksynę. Może nastąpić zwiększone wiązanie lewotyroksyny, co może prowadzić do błędów diagnostycznych i terapeutycznych.

Sertralina, chlorochina/ proguanil:

Substancje te zmniejszają skuteczność lewotyroksyny i zwiększają stężenie TSH w surowicy.

Wpływ leków indukujących cytochrom P-450:

Leki o właściwościach pobudzających aktywność enzymów, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, barbiturany oraz leki zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać wątrobowy klirens lewotyroksyny, co skutkuje zmniejszonym stężeniem hormonów tarczycy w surowicy. Dlatego pacjenci poddawani terapii zastępczej w chorobie tarczycy mogą wymagać zwiększenia dawki hormonu tarczycy jeśli leki te są podawane jednocześnie.

Inhibitory proteazy:

Istnieją raporty, że lewotyroksyna podawana w skojarzeniu z lopinawirem/rytonawirem traciła swoją skuteczność terapeutyczną. Z tego względu należy dokładnie kontrolować objawy kliniczne i czynność tarczycy u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewotyroksynę i inhibitory proteazy. Po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje między produktami leczniczymi zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. U pacjentów leczonych lewotyroksyną należy kontrolować stężenie tyreotropiny (TSH), przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.

Inhibitory kinazy tyrozynowej:

Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. imatynib, sunitynib, sorafenib, motesanib) mogą zmniejszać skuteczność lewotyroksyny. Z tego względu należy dokładnie kontrolować objawy kliniczne i czynność tarczycy u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewotyroksynę i inhibitory kinazy tyrozynowej. W razie potrzeby należy dostosować dawkę lewotyroksyny.

Produkty sojowe:

Produkty sojowe mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny w jelitach. U dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, na diecie bogatej w produkty sojowe, leczonych lewotyroksyną zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia TSH w surowicy. W celu uzyskania prawidłowych wartości stężenia T₄ i TSH konieczne może być podawanie niezwykle dużych dawek lewotyroksyny. W trakcie stosowania diety bogatej w produkty sojowe oraz po jej zakończeniu, należy dokładnie monitorować stężenia T₄ i TSH w surowicy; może okazać się konieczne dostosowanie dawki lewotyroksyny w niektórych przypadkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Leczenie hormonami tarczycy należy nieprzerwanie prowadzić w okresie ciąży i karmienia piersią.

Prawidłowe stężenie hormonu tarczycy jest ważne aby zapewnić optymalne zdrowie dla matki i płodu. Pomimo szerokiego stosowania lewotyroksyny w okresie ciąży, jej negatywny wpływ na przebieg ciąży lub na zdrowie płodu/novorodka pozostaje nieznany. Ilość hormonów tarczycy wydzielana do mleka kobiecego w okresie karmienia piersią, nawet w przypadku leczenia dużymi dawkami lewotyroksyny, nie stanowi dawki wystarczającej dla rozwinięcia nadczynności tarczycy lub hamowania wydzielania TSH u niemowlęcia.

W okresie ciąży, z powodu estrogenów krążących we krwi może zwiększać się zapotrzebowanie na lewotyroksynę. W związku z tym, należy kontrolować czynność tarczycy zarówno w trakcie, jak i po okresie ciąży i, jeśli to konieczne, dostosować dawkę lewotyroksyny.

Jednoczesne stosowanie lewotyroksyny z lekami tyreostatycznymi, jako terapii wspomagającej w leczeniu nadczynności tarczycy w okresie ciąży, jest przeciwwskazane. Takie leczenie skojarzone z lewotyroksyną może powodować konieczność zastosowania większych dawek leku tyreostatycznego. Leki tyreostatyczne, w odróżnieniu od lewotyroksyny, mogą przenikać przez barierę łożyska w dawkach oddziaływujących na płód. Może to powodować rozwój niedoczynności tarczycy u płodu. Z tego powodu, w przypadku nadczynności tarczycy w okresie ciąży, dopuszczalna jest jedynie monoterapia z małymi dawkami leków tyreostatycznych.

Nie wolno przeprowadzać testu supresyjnego u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Płodność

Niedoczynność lub nadczynność tarczycy może mieć wpływ na płodność. Leczenie niedoczynności tarczycy produktem leczniczym Letrox musi być dostosowane na podstawie kontroli parametrów laboratoryjnych, ponieważ niewystarczająca dawka może nie poprawić niedoczynności tarczycy, a przedawkowanie może prowadzić do nadczynności tarczycy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W pojedynczych przypadkach, jeśli zalecana dawka nie jest tolerowana lub wystąpiło przedawkowanie produktu leczniczego, szczególnie w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki na początku leczenia, mogą wystąpić typowe objawy nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu leczniczego lub przerwać jego podawanie na kilka dni. Po ustąpieniu objawów leczenie można wznowić ostrożnie ustalając dawkowanie.

W przypadku nadwrażliwości na lewotyroksynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Letrox, mogą wystąpić reakcje alergiczne na skórze (np. obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka) oraz reakcje alergiczne związane z układem oddechowym. W pojedynczych przypadkach obserwowano wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. W takim przypadku należy przerwać podawanie produktu leczniczego.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących określeniach częstości ich występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: nadczynność tarczycy

Zaburzenia serca

Bardzo często: kołatanie

Często: tachykardia

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca (arytmie), dusznica bolesna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, nadmierna potliwość

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: bezsenność

Często: nerwowość

Częstość nieznana: niepokój

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: osłabienie mięśni, kurcze mięśni, osteoporoza w czasie stosowania dawek supresyjnych lewotyroksyny, szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym, głównie podczas leczenia przez dłuższy okres czasu.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: uderzenia gorąca, zapaść naczyniowa u niemowląt urodzonych przedwcześnie z małą masą urodzeniową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: biegunka, wymioty i nudności

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Rzadko: rzekomy guz mózgu (szczególnie u dzieci)

Częstość nieznana: drżenie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: nietolerancja wysokiej temperatury, gorączka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zwiększenie stężenia T_3 jest bardziej wiarygodnym wskaźnikiem przedawkowania niż zwiększenie stężenia T_4 lub fT_4 .

Objawy umiarkowanego lub poważnego zwiększenia szybkości przemian metabolicznych występują podczas przedawkowania i zatrucia (patrz punkt 4.8). W zależności od stopnia przedawkowania, zaleca się przerwanie leczenia i przeprowadzenie badań kontrolnych.

W wypadkach zatrucia (podczas prób samobójczych) u ludzi, dawki lewotyroksyny do 10 mg były tolerowane bez powikłań. Ciężkie powikłania, w tym zagrożenie podstawowych czynności życiowych (oddychanie i krążenie), są mało prawdopodobne, chyba że przedawkowanie dotyczy osoby z chorobą wieńcową serca. Nie mniej jednak zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu tarczycowego, napadu drgawek, niewydolności serca i śpiączki. Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłej śmierci sercowej u pacjentów z wieloletnim nadużywaniem lewotyroksyny w wywiadzie.

W razie ostrego przedawkowania, wchłanianie z przewodu pokarmowego można ograniczyć podając węgiel aktywny. Leczenie jest zwykle objawowe i podtrzymujące. W przypadku wystąpienia objawów silnego pobudzenia układu współczulnego /działania beta-sympatykomimetycznego, takich jak: tachykardia, niepokój, pobudzenie i hiperkinezy, można je złagodzić podając leki beta-adrenolityczne. Podanie, w takiej sytuacji, leków tyreostatycznych jest nieskuteczne, ponieważ tarczyca uległa całkowitej supresji.

W przypadku zażycia bardzo dużych dawek (w próbie samobójczej), może być pomocne wykonanie plazmaferezy.

Przedawkowanie lewotyroksyny wymaga przedłużonego okresu monitorowania. Objawy przedawkowania mogą się opóźnić nawet o 6 dni, ze względu na stopniowe przekształcanie lewotyroksyny do liotyroniny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach tarczycy, hormony tarczycy.

Kod ATC: H03AA01

Mechanizm działania

Syntetyczna lewotyroksyna, będąca składnikiem produktu leczniczego Letrox, działa identycznie, jak naturalnie występujący hormon wytwarzany głównie w tarczycy. Organizm nie jest w stanie odróżnić lewotyroksyny endogennej od egzogennej.

Działanie farmakodynamiczne

Po częściowej konwersji do liotyroniny (T_3), głównie w wątrobie i nerkach, i przeniknięciu do komórek ciała, obserwuje się charakterystyczne oddziaływanie hormonów tarczycy na rozwój, wzrost i metabolizm organizmu, poprzez aktywację receptorów T_3 .

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Terapia zastępcza hormonami tarczycy prowadzi do normalizacji procesów metabolizmu. W ten sposób na przykład zwiększenie stężenia cholesterolu z powodu niedoczynności tarczycy zostanie znacząco ograniczone przez podanie lewotyroksyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, na czczo, w dużej zależności od postaci galenowej leku, lewotyroksyna wchłania się głównie w górnym odcinku jelita cienkiego w 80%. Wchłanianie to jest znacznie ograniczone, jeśli produkt leczniczy podaje się z posiłkiem.

Maksymalne stężenie w surowicy krwi jest osiągnięte po około 2 do 3 godzin od podania.

Po rozpoczęciu leczenia doustnego działanie terapeutyczne rozwija się w ciągu 3 do 5 dni.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 10 - 12 l. Stopień wiązania lewotyroksyny ze specyficznymi białkami transportowymi wynosi około 99,97%. Ponieważ wiązanie hormonu z białkami nie jest kowalentne, dlatego też związany hormon podlega stałej i bardzo szybkiej wymianie z frakcją wolnego hormonu.

Eliminacja

Klirens metaboliczny lewotyroksyny wynosi około 1,2 l osocza/dobę. Lek ulega rozkładowi głównie w wątrobie, w nerkach, mózgu i w mięśniach. Metabolity są wydalane z moczem i kałem.

Okres półtrwania lewotyroksyny wynosi około 7 dni. W nadczynności tarczycy jest krótszy (3-4 dni) zaś w niedoczynności tarczycy dłuższy (około 9-10 dni).

Ciąża i laktacja

Lewotyroksyna przenika przez łożysko tylko w niewielkich ilościach. Podczas leczenia prawidłowymi dawkami tylko niewielkie ilości lewotyroksyny przenikają do mleka kobiecego.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na duży stopień wiązania lewotyroksyny z białkami, lewotyroksyna nie daje się usuwać w zabiegach dializy i hemoperfuzji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Toksyczność ostra lewotyroksyny jest bardzo mała. W przypadku zatrucia, np.: w próbie samobójczej, dawki do 10 mg były tolerowane bez powikłań. Ciężkie powikłania, takie jak: zagrożenie podstawowych czynności życiowych (oddychanie i krążenie krwi), są mało prawdopodobne, chyba że przedawkowanie dotyczy osoby z chorobą wieńcową serca.

Toksyczność przewlekła

Badanie toksyczności przewlekłej przeprowadzono na zwierzętach różnych gatunków (szczury, psy). U szczurów, otrzymujących duże dawki lewotyroksyny, zaobserwowano objawy uszkodzenia wątroby, wzrost częstości występowania spontanicznego obumierania kłębuszków nerkowych, a także zmiany masy narządów wewnętrznych. U psów nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych.

Opisano kilka przypadków nagłych zgonów z powodów sercowych wśród pacjentów przewlekle nadużywających lewotyroksynę.

Działanie mutagenne

Brak materiału badawczego dotyczącego działania mutagennego. Dotychczas nie zgłoszono podejrzania, że hormony tarczycy powodują uszkodzenie genomu u potomstwa.

Działanie karcynogenne

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczego działania lewotyroksyny.

Wpływ na rozrodczość

Hormony tarczycy przenikają przez łożysko w niewielkich ilościach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cysteiny chlorowodorek jednowodny (częściowo obecny w tabletkach jako cystyna)
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Tlenek magnezu, lekki
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Dodatkowo następujące warunki przechowywania dotyczą Letrox 50/100/150: Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Letrox 50/100/150: Blister z folii Aluminium/Aluminium: blister z podwójnej folii aluminiowej. Opakowanie zawiera 25, 50, 84 lub 100 tabletek.

Letrox 75 mikrogramów /Letrox 125 mikrogramów: Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 25, 50, 84 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Letrox 50: R/3740
Letrox 75 mikrogramów: 21735
Letrox 100: R/1689
Letrox 125 mikrogramów: 21736
Letrox 150: 8206

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Letrox 50: 04.10.1995/20.05.2014

Letrox 75 mikrogramów: 07.03.2014/25.02.2019

Letrox 100: 24.05.1999/30.06.2009

Letrox 125 mikrogramów: 07.03.2014/25.02.2019

Letrox 150: 18.07.2000/09.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2022