

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LETROX 100; 100 µg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki produktu leczniczego LETROX 100 zawiera 106,4 – 113,6 µg lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*) x H₂O, co odpowiada 100 µg lewotyroksyny sodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Prawie białe do lekko beżowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „100” wytłoczonym po drugiej stronie.

Tabletki można dzielić na połowy.

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 obojętnego u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza).
- Pomocniczo w leczeniu nadczynności tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa w skojarzeniu z tyreostatykami po uzyskaniu eutyreozy.
- Terapia zastępcza i supresyjna złośliwego raka tarczycy, szczególnie po operacji wycięcia tarczycy.
- Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, należy stosować się do poniższych zaleceń dotyczących dawkowania. W przypadku utrzymującej się resztkowej czynności tarczycy, odpowiednie może być zastosowanie mniejszych dawek.

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

Leczenie hormonami tarczycy powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą wieńcową serca i pacjentów z długotrwałą lub ciężką 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 początkowe są również wystarczające w przypadku niewielkiej masy ciała oraz dużego wola guzkowego.

| Wskazanie | Liczba µg lewotyroksyny sodowej / dobę | |
|---|---|---|
| <u>Niedoczynność tarczycy</u> | | |
| <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 |
| <u>Profilaktyka nawrotu wola</u> | | 75 – 200 |
| <u>Wole obojętne</u> | | 75 – 200 |
| <u>Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy</u> | | 50 do 100 |
| <u>Po operacji usunięcia tarczycy z powodu złośliwego raka tarczycy</u> | | 150 do 300 |
| <u>Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy</u> | | 200 (przez 14 dni do momentu wykonania scyntygramu) |

Dzieciom należy podawać 12,5 – 50 µg, noworodkom 25 – 50 µg lewotyroksyny sodowej na dobę. Wielkość dawki podtrzymującej, stosowanej przez dłuższy czas, ustalana jest między innymi na podstawie wieku i wagi dziecka.

| Wiek | Dawka µg /dobę | Dawka µg /kg/dobę |
|---------------|----------------|-------------------|
| 0-6 miesięcy | 25-50 | 10-15 |
| 6-24 miesiące | 50-75 | 8-10 |
| 2-10 lat | 75-125 | 4-6 |
| 10-16 lat | 100-200 | 3-4 |
| > 16 lat | 100-200 | 2-3 |

W przypadku wrodzonej niedoczynności tarczycy jak najszybsze rozpoczęcie leczenia jest decydujące dla osiągnięcia normalnego rozwoju psychoruchowego.

Wartości standardowe stężenia T4 należy osiągnąć podczas pierwszych 3 do 4 lat życia. Podczas pierwszych 6 miesięcy życia ocena stężenia T4, jako parametru kontrolnego, jest bardziej wymierna, niż stężenia TSH. Pomimo odpowiedniego dostarczenia T4 normalizacja stężenia TSH może trwać, w pojedynczych przypadkach, do 2 lat.

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować rano, na czczo, co najmniej, ½ godziny przed śniadaniem, popijając niewielką ilością wody.

Niemowlęta powinny otrzymywać dawkę dobową, co najmniej na ½ godziny przed pierwszym karmieniem. Tabletki należy rozpuścić w niewielkiej ilości wody, a powstałą w ten sposób zawiesinę podać z odpowiednią ilością płynów.

Uwaga: za każdym razem tabletki muszą być rozpuszczane bezpośrednio przed podaniem!

Czas trwania leczenia:

- W przypadku niedoczynności tarczycy: zazwyczaj przez całe życie;
- W przypadku profilaktyki nawrotu wola: kilka miesięcy lub lat, a nawet do końca życia;
- W przypadku wola obojętnego: kilka miesięcy lub lat, a nawet do końca życia;

Leczenie wola obojętnego powinno trwać od 6 miesięcy do 2 lat. Jeżeli w tym przedziale czasowym leczenie produktem LETROX 100 nie przynosi pożądanego efektu terapeutycznego należy rozważyć inne sposoby leczenia;

- W terapii wspomagającej leczenie nadczynności tarczycy czas trwania leczenia zależy od długości leczenia tyreostatycznego.
- Po operacji usunięcia tarczycy z powodu złośliwego raka tarczycy, leczenie trwa zazwyczaj przez całe życie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nieleczona nadczynność tarczycy, niezależnie od etiologii.
- Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy.
- Nieleczona niedoczynność przysadki.
- Ostry zawał mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie serca.
- Jednoczesne przyjmowanie lewotyroksyny i leku tyreostatycznego jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- Choroba wieńcowa;
- dusznica bolesna;
- nadciśnienie;
- niedoczynność przysadki lub kory nadnerczy;
- guzek autonomiczny

Należy szczególnie ostrożnie ustalać lub zwiększać dawkę, aby uniknąć jatrogennej nadczynności tarczycy u pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca (tachyarytmia). W związku z tym, w tych przypadkach może być konieczna częstsza kontrola stężenia hormonów tarczycy (patrz: Stosowanie).

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy, należy wykluczyć jednoczesną niedoczynność kory nadnerczy. Jeśli niedoczynność kory nadnerczy zostanie potwierdzona, w pierwszej kolejności należy zastosować hydrokortyzon.

U kobiet z niedoczynnością tarczycy, w okresie pomenopauzalnym, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, należy częściej kontrolować czynność tarczycy, w celu uniknięcia zbyt dużych stężeń lewotyroksyny w surowicy krwi.

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

4.5 Interakcje i innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z tym, iż cholestyramina, kolestypol i kolesewelam hamują wchłanianie lewotyroksyny, nie należy ich podawać w ciągu 4-5 godzin od podania produktu Letrox 100.

Wchłanianie lewotyroksyny może być osłabione w przypadku jednoczesnego podawania leków zobojętniających sok żołądkowy, zawierających glin, węglan wapnia lub sole żelaza. Produkt LETROX 100 należy podawać, co najmniej, na 2 godziny przed ich przyjęciem.

Sewelamer i węglan lantanu może obniżać biodostępność lewotyroksyny. Dlatego też, lek LETROX 100 powinien być podawany co najmniej 1 godzinę przed lub 3 godziny po spożyciu sewelameru lub węglanu lantanu (patrz punkt 4.4).

Propyltiouracyl, glikokortykoidy, beta-adrenolityki i środki kontrastujące zawierające jod hamują przekształcanie T4 do postaci T3 hormonu.

Z powodu dużej zawartości jodu, amidaron może wywołać zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy. Ze względu na ryzyko istnienia guzka autonomicznego, należy szczególnie uważnie kontrolować stan pacjenta w przypadku podejrzenia występowania wola guzkowego.

Podanie fenytoiny w szybkim wlewie dożylnym może spowodować zwiększenie stężenia wolnej lewotyroksyny i liotyroniny w surowicy krwi oraz, w rzadkich przypadkach, może wywołać zaburzenia rytmu serca.

Lewotyroksyna może być wypierana z połączeń z białkami surowicy krwi przez salicylany, dikumarol, duże dawki furosemidu (250 mg), klofibrat i inne leki co może prowadzić do wzrostu stężenia wolnej tyroksyny w osoczu.

Sertralina, chlorochina/proguanil zmniejszają skuteczność lewotyroksyny i zwiększają stężenie TSH w surowicy.

Barbiturany i inne leki o mechanizmie działania zwiększającym aktywność enzymów wątrobowych, mogą zwiększać eliminację lewotyroksyny przez wątrobę.

Podczas stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny oraz w trakcie pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej, może się zwiększyć zapotrzebowanie na lewotyroksynę.

Produkty sojowe mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny w jelitach. Szczególnie na początku oraz po zakończeniu stosowania diety bogatej w produkty sojowe, może się okazać konieczne ponowne dostosowanie dawki produktu LETROX 100.

W związku z tym, iż lewotyroksyna może osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych, należy, szczególnie na początku leczenia hormonem tarczycy, regularnie kontrolować stężenie glukozy w surowicy krwi i, jeśli to konieczne, dostosować dawkę leków przeciwcukrzycowych.

Lewotyroksyna może nasilać działanie pochodnych kumaryny, ponieważ wypiera leki przeciwzakrzepowe z ich połączeń z białkami osocza. W przypadku jednoczesnego stosowania lewotyroksyny i pochodnych kumaryny, konieczna jest regularna kontrola koagulogramu i ewentualne zmniejszenie dawki leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Rozpoczęte wcześniej leczenie hormonami tarczycy, należy nieprzerwanie prowadzić, szczególnie w okresie ciąży i laktacji.

Pomimo szerokiego stosowania lewotyroksyny w okresie ciąży, jej negatywny wpływ na płód pozostaje nieznan. Ilość hormonów tarczycy wydzielana do mleka kobiecego, nawet w przypadku

leczenia dużymi dawkami lewotyroksyny, nie stanowi dawki wystarczającej dla rozwinięcia nadczynności tarczycy lub hamowania wydzielania TSH u dziecka.

Z powodu zwiększonego stężenia estrogenów we krwi, w okresie ciąży, u kobiet z niedoczynnością tarczycy, 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 ponieważ może powodować konieczność zastosowania większych dawek leku tyreostatycznego. Leki tyreostatyczne, w odróżnieniu od lewotyroksyny, mogą przenikać przez barierę łożyska w dawkach oddziaływujących na płód, co może powodować rozwój niedoczynności tarczycy u płodu. Z tego powodu, w przypadku nadczynności tarczycy w okresie ciąży, dopuszczalne jest jedynie leczenie małymi dawkami leków tyreostatycznych.

Należy unikać przeprowadzania testu supresyjnego u kobiet w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Podczas prawidłowo prowadzonego i kontrolowanego leczenia produktem LETROX 100, wystąpienie działań niepożądanych jest mało prawdopodobne.

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 objawy takie jak przy 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 pojedynczych przypadkach obserwowano wstrząs anafilaktyczny. W takich przypadkach należy przerwać podawanie produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Częstość nie znana: pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani

Badania metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: drżenia, ból głowy, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: przyspieszona czynność serca (tachykardia), zaburzenia rytmu serca (arytmie), palpacje, dławica piersiowa,

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: wymioty, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: nadmierna potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo rzadko: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: uczucie gorąca, 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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania lub zatrucia, dochodzi do umiarkowanego lub poważnego zwiększenia szybkości przemian metabolicznych (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Zalecane jest wówczas przerwanie leczenia i przeprowadzenie badań kontrolnych. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pobudzenia układu współczulnego, zaleca się podawanie leków beta-adrenolitycznych. Podanie, w takiej sytuacji, leków tyreostatycznych jest nieskuteczne, ponieważ tarczyca ulega całkowitej supresji. W przypadku zażycia bardzo dużych dawek, np.: w próbie samobójczej, wskazane jest wykonanie plazmaferezy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach tarczycy, hormony tarczycy.
Kod ATC: H03AA01

Syntetyczna lewotyroksyna, będąca składnikiem produktu LETROX 100, działa identycznie, jak naturalnie występujący hormon wytwarzany w tarczycy. Po częściowej konwersji do liotyroniny, głównie w wątrobie i nerkach, i przeniknięciu do komórek ciała, hormony tarczycy stymulują rozwój, wzrost i metabolizm organizmu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, na czczo, lewotyroksyna wchłania się w jelicie cienkim w 80%. Procent wchłoniętej dawki zależy od postaci galenowej. Maksymalne stężenie w surowicy krwi jest osiągane po około 6 godzinach od podania. Po podaniu doustnym działanie terapeutyczne rozwija się w ciągu 3 do 5 dni. Objętość dystrybucji wynosi 1/2 l/kg. Lewotyroksyna wiąże się z białkami osocza w 99%. Klirens metaboliczny wynosi 1,2 l osocza/dobę. Lewotyroksyna jest rozkładana głównie w wątrobie, nerkach, mózgu i mięśniach. Z powodu silnego wiązania z białkami osocza, podczas hemodializy, lewotyroksyna jest usuwana z organizmu w małych ilościach.

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 lewotyroksyny.

Działanie mutagenne i karcynogenne

Nie prowadzono długotrwałych badań na zwierzętach. Brak materiału badawczego dotyczącego działania mutagennego i karcynogennego. Dotychczas nie zgłoszono podejrzenia, że hormony tarczycy powodują uszkodzenie genomu u potomstwa.

Wpływ na rozrodczość

Hormony tarczycy przenikają przez łożysko w niewielkich, nieaktywnych ilościach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), dekstryna (ze skrobii kukurydzianej), długołańcuchowe glicerydy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1689

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

24.05.1999/30.06.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO