

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev levotiroksinat Accord 12,5 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 25 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 50 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 75 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 88 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 100 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 112 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 125 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 137 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 150 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 175 mikrogramov tablete
Natrijev levotiroksinat Accord 200 mikrogramov tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 12,5-mikrogramska tableta vsebuje 12,5 mikrograma natrijevega levotiroksinata.
Ena 25-mikrogramska tableta vsebuje 25 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 50-mikrogramska tableta vsebuje 50 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 75-mikrogramska tableta vsebuje 75 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 88-mikrogramska tableta vsebuje 88 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 100-mikrogramska tableta vsebuje 100 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 112-mikrogramska tableta vsebuje 112 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 125-mikrogramska tableta vsebuje 125 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 137-mikrogramska tableta vsebuje 137 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 150-mikrogramska tableta vsebuje 150 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 175-mikrogramska tableta vsebuje 175 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena 200-mikrogramska tableta vsebuje 200 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

25 mikrogramov

Barvilo sončno rumeno FCF (E110) (0,250 mg/tableto)

75 mikrogramov

Barvilo alurno rdeče AC (E129) (0,14 mg/tableto)

88 mikrogramov

Barvilo tartrazin (E102) (0,280 mg/tableto)

100 mikrogramov

Barvilo tartrazin (E102) (0,380 mg/tableto)

Barvilo sončno rumeno FCF (E110) (0,020 mg/tableto)

112 mikrogramov

Barvilo alurno rdeče AC (E129) (0,0125 mg/tableto)

125 mikrogramov

Barvilo sončno rumeno FCF (E110) (0,135 mg/tableto)

Barvilo alurno rdeče AC (E129) (0,0825 mg/tableto)

200 mikrogramov

Barvilo alurno rdeče AC (E129) (0,300 mg/tableto)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

12,5 mikrograma

Okrogle, ploščate, bele tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge z vtisnjenima oznakama »P« in »13« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

25 mikrogramov

Okrogle, ploščate, oranžne tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »1« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

50 mikrogramov

Okrogle, ploščate, bele tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »2« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

75 mikrogramov

Okrogle, ploščate, vijoličaste tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »3« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

88 mikrogramov

Okrogle, ploščate, olivno zelene tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »4« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

100 mikrogramov

Okrogle, ploščate, rumene tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »14« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

112 mikrogramov

Okrogle, ploščate, rožnate tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »6« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

125 mikrogramov

Okrogle, ploščate, rjave tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »7« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

137 mikrogramov

Okrogle, ploščate, turkizne tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »8« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

150 mikrogramov

Okrogle, ploščate, modre tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »9« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

175 mikrogramov

Okrogle, ploščate, lila tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »10« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

200 mikrogramov

Okrogle, ploščate, roza tablete z zaobljenimi robovi, brez obloge, z zarezo na obeh straneh in vtisnjenima oznakama »P« in »11« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Natrijev levotiroksinat Accord 25–200 mikrogramov:

- Zdravljenje benigne evtirotične golše
- Preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše, odvisno od postoperativnega hormonskega statusa
- Nadomestno zdravljenje pri hipotiroidizmu
- Supresijsko zdravljenje raka na ščitnici

Natrijev levotiroksinat Accord 25–100 mikrogramov:

- Sočasno dodatno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma s tirostatiki

Natrijev levotiroksinat Accord 100/150/200 mikrogramov:

- Diagnostična uporaba pri testiranju supresije ščitnice

Natrijev levotiroksinat Accord 12,5 mikrograma:

- Pri otrocih kot začetni odmerek za nadomestno terapijo s ščitničnimi hormoni v primerih zmanjšane delovanja ščitnice;
- Pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in bolnikih s hudim ali kroničnim hipotiroidizmom kot nizek začetni odmerek, ki se nato počasi in v daljših presledkih povečuje (npr. postopno višanje odmerka za 12,5 µg vsakih 14 dni) z rednim spremljanjem vrednosti ščitničnega hormona;
- Pri bolnikih, pri katerih je potrebno postopno povišanje odmerka levotiroksina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za zdravljenje vsakega bolnika/bolnice glede na njegove/njene individualne potrebe so na voljo tablete z vsebnostjo natrijevega levotiroksinata, ki znaša od 12,5 do 200 mikrogramov. Bolniki morajo običajno vzeti samo eno tableto na dan.

Priporočeni odmerki so le vodilo pri odmerjanju.

Posamezni dnevni odmerek se določi na podlagi laboratorijskih testov in kliničnih preiskav. Bazalna serumska koncentracija tirotropnega hormona (TSH) je ustrežnejša metoda za vrednotenje poteka zdravljenja, ker imajo nekateri bolniki povečane koncentracije T4 in fT4.

Zdravljenje s ščitničnimi hormoni je treba začeti z majhnim odmerkom in ga postopoma povečati vsake 2 do 4 tedne, dokler ni dosežen celoten nadomestni odmerek.

Pediatrična populacija

Pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojenim hipotiroidizmom, kjer je pomembno hitro nadomestno zdravljenje, je priporočen začetni odmerek 10 do 15 mikrogramov na kg telesne mase na dan prve 3 mesece. Nato je treba odmerek prilagoditi posamezniku glede na klinične rezultate in vrednost ščitničnega hormona ter TSH.

Pri otrocih s pridobljenim hipotiroidizmom je začetni priporočen odmerek 12,5–50 mikrogramov na dan. Odmerek je treba postopoma povečati vsake 2 do 4 tedne glede na klinične rezultate in vrednost ščitničnega hormona ter TSH, dokler ni dosežen celotni nadomestni odmerek.

Jakosti 12,5 in 50 mikrogramov, ki sta priporočeni za pediatrično populacijo, ne vsebujeta barvil.

Starejši

Pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudim ali dolgotrajnim hipotiroidizmom je potrebna posebna previdnost na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni: zdravljenje je treba začeti z majhnim začetnim odmerkom (npr. 12,5 mikrograma/dan), ki se nato počasi in v daljših presledkih povečuje (npr. vsaka dva tedna postopno povečanje po 12,5 mikrograma/dan), pri tem pa je treba redno spremljati koncentracije ščitničnih hormonov. Morda bo treba razmisliti o odmerku, ki je nižji od optimalnega odmerka za popolno nadomestno zdravljenje, kar posledično ne uravna koncentracije TSH v celoti.

Izkušnje kažejo, da pri bolnikih z majhno telesno maso in pri bolnikih z veliko nodozno golšo zadostuje manjši odmerek.

Indikacije	Priporočeni odmerek (mikrogramov natrijevega levotiroksinata/dan)				
Zdravljenje benigne evtirotične golše	75–200				
Preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše	75–200				
Nadomestno zdravljenje pri hipotiroidizmu pri odraslih – začetni odmerek – vzdrževalni odmerek	25–50 100–200				
Nadomestno zdravljenje pri hipotiroidizmu pri otrocih – začetni odmerek – vzdrževalni odmerek	12,5–50 100–150 mikrogramov/m ² telesne površine				
Sočasno dodatno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma s tirostatiki	50–100				
Supresijsko zdravljenje raka na ščitnici	150–300				
Diagnostična uporaba pri testiranju supresije ščitnice		4 tedne pred testiranjem	3 tedne pred testiranjem	2 tedna pred testiranjem	1 teden pred testiranjem

	Natrijev levotiroksinat Accord 200 mikrogramov	--	--	1 tabl./dan	1 tabl./dan
	Natrijev levotiroksinat Accord 100 mikrogramov			2 tabl./dan	2 tabl./dan
	Natrijev levotiroksinat Accord 150 mikrogramov	1/2 tabl./dan	1/2 tabl./dan	1 tabl./dan	1 tabl./dan

Način uporabe

Dnevni odmerki se lahko dajejo kot enkratni odmerki.

Jemanje zdravila: kot enkraten dnevni odmerek zjutraj na prazen želodec, pol ure pred zajtrkom, po možnosti z nekaj tekočine (npr. pol kozarca vode).

Dojenčkom se daje celoten odmerek naenkrat, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom. Tablete je treba raztopiti v nekaj vode, nato pa nastalo suspenzijo, ki jo je treba pripraviti neposredno pred uporabo, zaužiti z nekaj dodatne tekočine.

V primeru substitucije pri hipotiroidizmu in po strumektomiji ali tiroidektomiji ter pri preprečevanju ponovitve bolezni po odstranitvi evtirotične golše je zdravljenje običajno doživljenjsko sočasno zdravljenje hipertiroidizma je indicirano za obdobje, ko v času jemanja tirostatika dosežemo evtirotično stanje.

Pri benigni evtirotični golši mora zdravljenje trajati 6 mesecev do 2 leti. Po zmanjšanju velikosti golše je za preprečevanje ponovitve golše priporočeno profilaktično zdravljenje z nizkim odmerkom joda (100–200 mikrogramov/dan). Če zdravljenje s tem zdravilom v omenjenem obdobju ne zadostuje, je treba razmisliti o kirurškem posegu ali pa o zdravljenju golše z radioaktivnim jodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nezdravljena insuficienca nadledvične žleze, nezdravljena insuficienca hipofize, nezdravljena tirotoksikoza.
- Zdravljenja z zdravilom Natrijev levotiroksinat Accord se ne sme pričeti pri akutnem miokardnem infarktu, akutnem miokarditisu in akutnem pankarditisu.
- Sočasno zdravljenje z levotiroksinom in tirostatikom pri zdravljenju hipertiroidizma ni indicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred pričetkom zdravljenja s ščitničnimi hormoni in pred začetkom izvajanja supresijskih testov ščitnice je treba izključiti ali zdraviti naslednje bolezni ali bolezenska stanja: srčno popuščanje, angino pectoris, arteriosklerozo, hipertenzijo, insuficienco hipofize, insuficienco nadledvične žleze. Pred pričetkom zdravljenja s ščitničnimi hormoni je treba izključiti ali zdraviti tudi avtonomijo ščitnice.

Pri začetku uporabe levotiroksina pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav psihotičnih motenj, je zdravljenje priporočljivo začeti z nizkim odmerkom levotiroksina in ga na začetku zdravljenja počasi povečevati. Priporočljivo je spremljanje bolnika. Če se pojavijo znaki psihotičnih motenj, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka levotiroksina.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, srčno insuficienco ali tahiaritmijo se je treba izogniti tudi najmanjši stopnji hipertiroidizma povzročenega z zdravili. V teh primerih je zato potrebno redno preverjati vrednosti ščitničnih hormonov.

Vzrok sekundarnega hipotiroidizma je treba opredeliti še pred začetkom hormonskega nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni. Če je to potrebno, se mora začeti nadomestno zdravljenje kompenzirane insuficience nadledvične žleze.

Če obstaja sum na avtonomijo ščitnice, se pred začetkom zdravljenja priporoča izvedba TRH-testa ali supresijskega scintigrama ščitnice.

Pri ženskah po menopavzi, ki imajo hipotiroidizem in povečano tveganje za osteoporozo, se je treba izogniti zvišanim ravnem levotiroksina v serumu in skrbno spremljati delovanje ščitnice.

Levotiroksina se ne priporoča v primeru hipertirotičnih stanj, razen kot sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma s tirostatiki.

Ščitnični hormoni se ne smejo uporabljati za zmanjševanje telesne mase. Pri evtirotičnih bolnikih zdravljenje z levotiroksinom ne povzroči zmanjšanja telesne mase. Večji odmerki lahko povzročijo hude ali celo smrtno nevarne neželene učinke, zlasti v kombinaciji z določenimi učinkovinami za zmanjševanje telesne mase, zlasti s simpatikomimetičnimi amini.

Če med zdravljenjem bolnika z levotiroksinom preidemo na drugo registrirano zdravilo z levotiroksinom je priporočljivo, da odmerek prilagajamo glede na klinični odziv bolnika in laboratorijske teste.

Če je potreben prehod na zdravljenje z drugim zdravilom, ki vsebuje levotiroksin, je treba bolnika skrbno spremljati, vključno s kliničnim in biološkim spremljanjem med prehodnim obdobjem, saj obstaja tveganje za moteno delovanje ščitnice. Pri nekaterih bolnikih bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pri sočasni uporabi orlistata in levotiroksina se lahko pojavita hipotiroidizem in/ali zmanjšan nadzor hipotiroidizma (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki jemljejo levotiroksin je potrebno opozoriti, da preden začnejo ali prenehajo ali spremenijo zdravljenje z orlistatom, kontaktirajo zdravnika, ker bo morda potrebno orlistat in levotiroksin jemati ob različnem času in bo morda potrebno odmerek levotiroksina prilagoditi. Priporočljivo je tudi spremljanje bolnika glede ravni hormonov v serumu.

Glede bolnikov s sladkorno boleznijo in bolnikov, zdravljenih z antikoagulantmi, glejte poglavje 4.5.

V primeru disfunkcije nadledvične žleze je treba pred pričetkom zdravljenja z levotiroksinom disfunkcijo pozdraviti z ustreznim nadomestnim zdravljenjem, s čimer se prepreči akutna insuficienca nadledvične žleze (glejte poglavje 4.3).

Ob pričetku zdravljenja z levotiroksinom pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo je treba spremljati hemodinamične parametre, ker lahko zaradi nepopolnega delovanja nadledvične žleze pride do cirkulatornega kolapsa.

Pomožne snovi

25-mikrogramska tableta: To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

75/112/200-mikrogramske tablete: To zdravilo vsebuje barvilo alurno rdeče AC, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

88-mikrogramska tableta: To zdravilo vsebuje tartrazin, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

100-mikrogramska tableta: To zdravilo vsebuje tartrazin in barvilo sončno rumeno, ki lahko povzročita alergijske reakcije.

125-mikrogramska tableta: To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno in alurno rdeče AC, ki lahko povzročita alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila za zdravljenje diabetesa:

Levotiroksin lahko zmanjša učinek zdravil za zdravljenje diabetesa. Na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni je zato treba redno kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi, odmerek zdravil za zdravljenje diabetesa pa prilagoditi, če je to potrebno.

Derivati kumarina:

Levotiroksin lahko okrepi učinek antikoagulantnega zdravljenja, ker izpodriva antikoagulantna zdravila iz plazemskih beljakovin, kar lahko poveča nevarnost za krvavitve, npr. CŽS ali gastrointestinalne krvavitve, še posebej pri starejših bolnikih. Zato je na začetku sočasnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni in med njim potrebno redno spremljati parametre koagulacije. Če je potrebno, je treba odmerek antikoagulanta prilagoditi.

Zaviralci proteaz:

Zaviralci proteaz (npr. ritonavir, indinavir, lopinavir) lahko vplivajo na učinek levotiroksina. Priporočljivo je skrbno spremljanje parametrov ščitničnih hormonov. Če je potrebno, je treba odmerek levotiroksina prilagoditi.

Fenitoin:

Fenitoin lahko vpliva na učinek levotiroksina z izpodrivanjem levotiroksina iz plazemskih beljakovin, kar se kaže v povečani frakciji fT4 in fT3. Po drugi strani pa fenitoin poveča presnovo levotiroksina v jetrih. Priporočljivo je skrbno spremljanje parametrov ščitničnih hormonov.

Holestiramin, holestipol:

Ionsko izmenjevalne smole, kot sta holestiramin in holestipol, zavirajo absorpcijo natrijevega levotiroksinata. Natrijev levotiroksinat je zato treba vzeti 4–5 ur pred zaužitjem teh snovi.

Aluminijeve, železove in kalcijeve soli:

Literatura navaja, da lahko zdravila, ki vsebujejo aluminij (antacidi, sukralfat), zmanjšajo učinek levotiroksina. Zdravila, ki vsebujejo levotiroksin, je zato treba vzeti vsaj 2 uri pred zaužitjem zdravila, ki vsebuje aluminij.

Enako velja za zdravila, ki vsebujejo železove in kalcijeve soli.

Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicilati, dikumarol, furosemid v visokih odmerkih (250 mg), klofibrat in druge učinkovine lahko izrinejo natrijev levotiroksinat iz plazemskih beljakovin, kar povzroča zvišanje frakcije fT4.

Orlistat:

Pri sočasnem jemanju orlistata in levotiroksina se lahko pojavita hipotiroidizem in/ali zmanjšan nadzor nad hipotiroidizmom. Predvidevajo, da bi razlog za to lahko bil zmanjšana absorpcija jodovih soli in/ali levotiroksina.

Sevelamer:

Sevelamer lahko zmanjša absorpcijo levotiroksina. Priporočljivo je, da se pri bolnikih na začetku ali koncu sočasnega zdravljenja spremljajo spremembe v delovanju ščitnice. Če je potrebno, je treba odmerek levotiroksina prilagoditi.

Zaviralci tirozin kinaze:

Zaviralci tirozin kinaze (npr. imatinib, sunitinib) lahko zmanjšajo učinkovitost levotiroksina. Priporočljivo je, da se pri bolnikih na začetku ali koncu sočasnega zdravljenja spremljajo spremembe v delovanju ščitnice. Če je potrebno, je treba odmerek levotiroksina prilagoditi.

Propiltiouracil, glukokortikoidi, beta-simpatikolitiki, amjodaron in kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod:

Te snovi zavirajo periferno pretvorbo T4 v T3.

Amjodaron lahko zaradi velike vsebnosti joda povzroči hipertiroidizem in hipotiroidizem. Posebna previdnost je potrebna pri nodozni golši z morebitno neprepoznano avtonomijo.

Sertralin, klorokin/progvaniol:

Te učinkovine zmanjšujejo učinkovitost levotiroksina in povečajo koncentracijo TSH v serumu.

Zdravila, ki inducirajo encime:

Zdravila, ki inducirajo encime, kot so barbiturati ali karbamazepin, lahko zvišajo jetrni očistek levotiroksina.

Estrogeni:

Ženske, ki uporabljajo kontraceptive z estrogenom, ali ženske po menopavzi, ki prejemajo hormonsko nadomestno terapijo, imajo lahko povečano potrebo po levotiroksinu.

Izdelki, ki vsebujejo sojo:

Izdelki, ki vsebujejo sojo, lahko zmanjšajo absorpcijo levotiroksina v črevesju. Predvsem na začetku ali po koncu uživanja prehrane s sojo bo zato morda treba prilagoditi odmerek zdravila Natrijev levotiroksinat Accord.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo, še posebej pa v obdobju dojenja, se zdravljenje z levotiroksinom izvaja dosledno. Med nosečnostjo se lahko celo pojavi potreba po večjih odmerkih. Ker se lahko zvišanje TSH v serumu pojavi že pri 4 tednih gestacijske starosti, je treba nosečnicam, ki jemljejo levotiroksin, vsako trimesečje izmeriti TSH, da se potrdi, da ravni TSH v serumu pri materi ustrezajo referenčnemu razponu za posamezno trimesečje. Povišano raven TSH v serumu je treba korigirati s povečanjem odmerka levotiroksina. Ker so ravni TSH v serumu po porodu podobne vrednostim pred spočetjem, je treba odmerek levotiroksina takoj po porodu zmanjšati na odmerek pred nosečnostjo. Vrednosti serumskega TSH se morajo izravnati po 6-8 tednih po porodu.

Nosečnost

Neonatalen razvoj je odvisen od delovanja materine ščitnice. Tiroksin je potreben za razvoj dojenčkovih možganov. Zlasti v nosečnosti je treba dosledno izvajati zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Med nosečnostjo bo morda potrebno povečanje odmerka. Do sedaj niso poročali o nobenem tveganju zaradi obsežne uporabe med nosečnostjo.

Dojenje

Levotiroksin se med dojenjem izloča v materino mleko, vendar so ob uporabi priporočenih dnevnih odmerkov dosežene koncentracije premajhne, da bi povzročile razvoj hipertiroidizma ali supresije izločanja TSH pri dojenčku.

Uporaba pri podpornem zdravljenju s tirostatiki

Levotiroksina se med nosečnostjo in dojenjem ne sme dajati skupaj s tirostatiki za zdravljenje hipertiroidizma. Levotiroksin poveča zahtevan odmerek tirostatikov. Ker tirostatiki skozi placento prehajajo lažje kot levotiroksin, lahko kombinirano zdravljenje pri plodu povzroči razvoj hipotiroidizma. Med nosečnostjo se za zdravljenje hipertiroidizma smejo uporabljati le tirostatiki.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Natrijev levotiroksinat Accord nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost; redki ($\leq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Neznana	Preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo izpuščaje, pruritus in edeme V primeru preobčutljivosti na levotiroksin ali katero koli pomožno snov v tabletah natrijevega levotiroksinata se lahko pojavijo alergijske reakcije na koži (eritem) in na predelu dihalnih poti (dispneja)
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	Hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Neznana	Povečan apetit
Psihiatrične motnje	Neznana	Agitacija, nespečnost, nemir
Bolezni živčevja	Redki	Benigna intrakranialna hipertenzija pri otrocih
	Neznana	Tremor, konvulzije, glavobol
Srčne bolezni	Neznana	Angina pectoris, aritmija, palpitacije, tahikardija, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni	Neznana	Zardevanje, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Neznana	Dispneja
Bolezni prebavil	Neznana	Bolečine v trebuhu, navzea, driska, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Neznana	Hiperhidroza, angioedem, izpuščaj, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana	Mišični krči, šibkost mišic
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana	Neredna menstruacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana	Pireksija

Preiskave	Neznana	Zmanjšana telesna masa
-----------	---------	------------------------

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zvišana raven hormona T3 je zanesljivejši znak prevelikega odmerjanja kot zvišane ravni hormonov T4 ali fT4. Pri prekomernem odmerjanju se pojavijo znaki znatno pospešene presnove (glejte poglavje 4.8). Odvisno od stopnje prekomernega odmerjanja je priporočljivo, da se zdravljenje s tabletami prekine in izvede teste.

Beta-simpatikomimetične simptome, kot so tahikardija, tesnoba, agitacija in hiperkinezija, se lahko ublaži z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Pri izjemno velikih odmerkih lahko uporabite plazmaferezo.

Pri prekoračitvi meje, do katere posamezni bolnik prenaša levotiroksin, so poročali o posameznih primerih epileptičnih napadov pri k epilepsiji nagnjenih bolnikih.

Preveliko odmerjanje levotiroksina lahko povzroči pojav simptomov hipertiroidizma in lahko vodi v akutno psihozo, zlasti pri bolnikih s tveganjem za pojav psihotičnih motenj.

Pri bolnikih, ki so več let zlorabljali levotiroksin, so poročali o nekaj primerih nenadne smrti zaradi zastoja srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni ščitnice, ščitnični hormoni; oznaka ATC: H03A A01.

Zdravilo Natrijev levotiroksinat Accord vsebuje sintetični levotiroksin, ki ima enak učinek kot glavni naravni hormon, ki ga izloča ščitnica. V perifernih organih se pretvori v T3 in, tako kot endogeni hormon, razvije svoje specifične učinke na receptorjih T3. Telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Do ≥ 80 % peroralno zaužitega levotiroksina, kar je v veliki meri odvisno od farmacevtske oblike, se absorbira pri jemanju na tešče, večinoma iz zgornjega dela tankega črevesa.

Absorpcija se znatno zmanjša, če je zdravilo zaužito s hrano. Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno 2 do 3 ure po zaužitju.

Po začetku peroralnega zdravljenja zdravilo začne delovati po 3 do 5 dneh.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je ocenjen na približno 10 do 12 l. Levotiroksin je približno 99,97-odstotno vezan na specifične transportne proteine. Ker vez med beljakovino in hormonom ni kovalentna, obstaja med prostim in vezanim hormonom stalna in zelo hitra izmenjava.

Biotransformacija

Presnovni očistek levotiroksina je približno 1,2 l plazme/dan. Večinoma se razgradi v jetrih, ledvicah, možganih in mišicah.

Izločanje

Razpolovni čas levotiroksina je približno 7 dni, čeprav je krajša pri hipertiroidizmu (3 do 4 dni) in daljša pri hipotiroidizmu (približno 9 do 10 dni). Pri človeku se približno 20–40 % levotiroksina izloči z blatom, približno 30–55 % odmerka levotiroksina pa z urinom.

Levotiroksin prehaja placento samo v majhnih količinah. Pri zdravljenju z običajnim odmerjanjem v materino mleko preide samo majhna količina levotiroksina.

Zaradi obsežne vezave na beljakovine levotiroksin ni primeren za hemodializo ali hemoperfuzijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za lečečega zdravnika ni drugih pomembnih predkliničnih podatkov razen informacij, ki so že vključena v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza

Mikrokristalna celuloza (PH 112)

Lahki magnezijev oksid

Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Natrijev stearilfumarat

25 mikrogramov

Barvilo LB-530006 Oranžno vsebuje sončno rumeno FCF (E110)

75 mikrogramov

Barvilo LB-505008 Vijoličasto vsebuje

indigotin (E132)

alurno rdeče AC (E129)

88 mikrogramov

Barvilo LB-510028 Zeleno vsebuje

tartrazin (E102)

indigotin (E132)

100 mikrogramov

Barvilo LB-520044 Rumeno vsebuje
tartrazin (E102)
sončno rumeno FCF (E110)

112 mikrogramov

Barvilo LB-540042 Rožnato vsebuje
karmin (E120)
rdeče AC (E129)

125 mikrogramov

Barvilo LB-575003 Rjavo vsebuje
sončno rumeno FCF (E110)
briljantno modro FCF (E133)
alurno rdeče AC (E129)

137 mikrogramov

Barvilo LB-505013 Modro vsebuje
briljantno modro FCF (E133)

150 mikrogramov

Barvilo LB-505010 Modro vsebuje
Indigotin (E132)

175 mikrogramov

Barvilo LB-500017 Vijoličasto vsebuje
karmin (E120)
briljantno modro FCF (E133)

200 mikrogramov

Barvilo LB-540010 Rdečerjavo vsebuje
alurno rdeče AC (E129)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

12,5 mikrograma

Pretisni omot PVC/EVOH/Aclar-Alu z 10, 50, 100 in 200 tabletami, jantarne barve.

25/50/100 mikrogramov

Pretisni omot PVC/EVOH/Aclar-Alu z 10, 30, 50, 56, 90, 100 in 200 tabletami, jantarne barve.

75/88/112/125/137/150/175/200 mikrogramov

Pretisni omot PVC/EVOH/Aclar-Alu z 10, 30, 50, 90, 100 in 200 tabletami, jantarne barve.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02733/001-073

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 8. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 2. 2020