

1. IME ZDRAVILA

Dicitrox 25 mikrogramov tablete
Dicitrox 50 mikrogramov tablete
Dicitrox 100 mikrogramov tablete
Dicitrox 150 mikrogramov tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta Dicitrox 25 mikrogramov vsebuje 25 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena tableta Dicitrox 50 mikrogramov vsebuje 50 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena tableta Dicitrox 100 mikrogramov vsebuje 100 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.
Ena tableta Dicitrox 150 mikrogramov vsebuje 150 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

25 mikrogramov

Bele do umazano bele, okrogle tablete, s premerom 8 mm, s prečno razdelilno zarezo na eni strani in odtisnjeno oznako L1 na drugi strani.

50 mikrogramov

Bele do umazano bele, okrogle tablete, s premerom 8 mm, s prečno razdelilno zarezo na eni strani in odtisnjeno oznako L2 na drugi strani.

100 mikrogramov

Bele do umazano bele, okrogle tablete, s premerom 8 mm, s prečno razdelilno zarezo na eni strani in odtisnjeno oznako L4 na drugi strani.

150 mikrogramov

Bele do umazano bele, okrogle tablete, s premerom 8 mm, s prečno razdelilno zarezo na eni strani in odtisnjeno oznako L6 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Hipotiroidizem
- Preprečevanje ponovitve golšavosti po resekciji evtirotične golše
- Benigna, evtirotična golša
- Supresivno in nadomestno zdravljenje raka na ščitnici, zlasti po tiroidektomiji.

25 mikrogramov

- Sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma z antitiroidnimi zdravili, ko je doseženo evtirotično stanje.

50 mikrogramov

- Sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma z antitiroidnimi zdravili, ko je doseženo evtirotično stanje.

100 mikrogramov

- Sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma z antitiroidnimi zdravili, ko je doseženo evtirotično stanje.
- Supresijski test ščitnice.

150 mikrogramov

- Supresijski test ščitnice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nadomestno zdravljenje/zdravljenje s hormoni ščitnice

Odmerjanje

Priporočeni odmerki so le vodilo pri odmerjanju. Dnevni odmerek za posameznega bolnika se določi na podlagi diagnostičnih laboratorijskih testov in kliničnih preiskav.

Morda bo zadostoval nižji nadomestni odmerek, če je preostala še kakšna aktivnosti ščitnice.

Pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudim ali kroničnim hipotiroidizmom je potrebna posebna previdnost na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni in sicer zdravljenje je treba začeti z nizkim začetnim odmerkom, ki se ga zvišuje počasi in v dolgih intervalih. Pri tem pa je treba pogosto nadzirati raven ščitničnih hormonov. Izkušnje kažejo, da pri bolnikih z nizko telesno maso in pri bolnikih z veliko golšo, zadostuje nižji odmerek. Ker se tablete lahko deli na enaka odmerka, se lahko uporabi začetni odmerek 12,5 mikrogramov.

Serumska koncentracija tirotropnega hormona (TSH) je ustrežnejša metoda za vrednotenje poteka zdravljenja, ker imajo nekateri bolniki zvišane koncentracije T4 in fT4.

Pediatrična populacija

Običajni vzdrževalni odmerek je 100 do 150 mikrogramov na m² telesne površine na dan. Pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojenim hipotiroidizmom, kjer je pomembno hitro nadomestno zdravljenje, je priporočeni začetni odmerek 10 do 15 mikrogramov na kg telesne mase na dan prve tri mesece. Nato je treba dnevni odmerek prilagoditi posamezniku glede na klinične rezultate ter vrednosti ščitničnega hormona in TSH.

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

Novorojenčki morajo prejeti celoten dnevni odmerek najmanj pol ure pred prvim dnevnim obrokom.

Način uporabe

Celoten dnevni odmerek je treba vzeti zjutraj na tešče, najmanj pol ure pred zajtrkom. Tablete je treba pogoltniti cele, brez žvečenja in z malo tekočine.

Pediatrična populacija

Dojenčki prejmejo celoten odmerek naenkrat, najmanj pol ure pred prvim dnevnim obrokom. Tableto se lahko raztopi v malo vode (10 do 15 ml). Dobljeno raztopino (pripraviti je treba svežo za vsako uporabo) se uporabi skupaj s še nekaj tekočine (5 do 10 ml).

Indikacija		Odmerek (mikrogramov natrijevega levotiroksinata/dan)
Hipotiroidizem:		
Odrasli	začetni	25–50
	nadaljevalni	100–200
(zvišanje vsake 2 do 4 tedne v odmerkih po 25 do 50 mikrogramov)		
Preprečevanje ponovitve golšavosti:		75–200
Benigna, evtirotična golša:		75–200
Sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroidizma z antitiroidnimi zdravili:		50–100
Sočasno dopolnilno zdravljenje raka na ščitnici, po tiroidektomiji:		150–300
Supresijski test ščitnice s scintigrafijo:	Dicitirox 100 mikrogramov tablete	200 mikrogramov (ustreza 2 tabletama)/dan (14 dni, dokler ni opravljen scintigram)
	Dicitirox 150 mikrogramov tablete	150 mikrogramov (ustreza 1 tableti)/dan (14 dni, dokler ni opravljen scintigram)
	Dicitirox 200 mikrogramov tablete	200 mikrogramov (ustreza 1 tableti)/dan (14 dni, dokler ni opravljen scintigram)

Trajanje zdravljenja

V večini primerov je zdravljenje doživljenjsko, če se uporablja pri hipotiroidizmu in tiroidektomiji zaradi raka na ščitnici. Pri evtirotični golši in preprečevanju ponovitve golšavosti lahko zdravljenje traja več mesecev ali let, lahko pa je tudi doživljenjsko. Pri sočasnem dopolnilnem zdravljenju med zdravljenjem hipotiroidizma je čas zdravljenja odvisen od trajanja uporabe antitiroidnih zdravil. Pri zdravljenju evtirotične golše je potrebno, da zdravljenje traja 6 mesecev do 2 leti. Če zdravljenje z zdravilom Dicitirox v omenjenem obdobju ni imelo zelenega učinka, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja.

Supresijski test ščitnice

Pri supresijskem testu ščitnice se 14 dni uporablja odmerek 150 do 200 mikrogramov natrijevega levotiroksinata na dan.

Starostniki

V posameznih primerih, na primer ob prisotnosti težav s srcem, je pri starejših bolnikih primerneje počasno povečevanje odmerka natrijevega levotiroksinata, skupaj z rednim spremljanjem vrednosti TSH.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nezdravljen hipertiroidizem,
- nezdravljena insuficienca nadledvične žleze,
- nezdravljena insuficienca hipofize,
- akutni miokardni infarkt,
- akutni miokarditis,
- akutni pankarditis.

Med nosečnostjo je sočasno zdravljenje z levotiroksinatom in tirostatikom kontraindicirano.

Za informacije o uporabi zdravila med nosečnostjo in dojenjem, glejte poglavje 4.6.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja s ščitničnimi hormoni je treba izključiti ali zdraviti naslednje bolezni ali zdravstvena stanja:

- koronarna srčna bolezen,
- angina pectoris,
- hipertenzija,
- insuficienca hipofize in/ali nadledvične žleze,
- avtonomija ščitnice.

Pred izvedbo supresijskega testa ščitnice je potrebno izključiti ali zdraviti zgoraj naštetih bolezni ali zdravstvena stanja, z izjemo avtonomije ščitnice, saj je slednje lahko razlog za izvedbo supresijskega testa ščitnice.

Pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, srčnim popuščanjem, tahikardno motnjo ritma, kroničnim hipotiroidizmom ali pri bolnikih s srčnim infarktom v anamnezi, se moramo izogniti tudi najmanjši stopnji hipertiroidnega delovanja, ki ga lahko povzroči zdravilo, čeprav je blago. Med zdravljenjem s ščitničnimi hormoni je pri teh bolnikih zato potrebno bolj pogosto preverjati vrednosti ščitničnih hormonov (glejte poglavje 4.2).

Pri sekundarnem hipotiroidizmu je potrebno ugotoviti, če je prisotna tudi insuficienca nadledvične žleze. V tem primeru, je potrebno najprej izvesti nadomestno zdravljenje (hidrokortizon).

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

Pri ženskah po menopavzi, pri katerih je tveganje za osteoporozo povečano, je pri zdravljenju z levotiroksinatom potrebno pogostejše spremljanje delovanja ščitnice, v izogib višjim ravnom levotiroksinata v krvi, kot je to običajno.

Zaradi nadomestnega zdravljenja ščitnice je lahko potreben večji odmerek inzulina ali druge oblike zdravljenja diabetesa. Pri zdravljenju bolnikov z diabetes mellitusom in insipidusnim diabetesom je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Starše otrok, ki prejema ščitnična zdravila, je potrebno opozoriti, da se v prvih nekaj mesecih zdravljenja lahko pojavi delno izpadanje las, vendar pa je ta učinek običajno prehodne narave in kasneje pride do ponovne rasti las.

Pri zdravljenju z levotiroksinatom pri bolnikih z epilepsijo v anamnezi je potrebna previdnost. Redko so poročali o pojavu napadov, povezanih z uvedbo zdravljenja z natrijevim levotiroksinatom, kar je lahko povezano z učinkom ščitničnega hormona na prag za napade.

Ščitničnih hormonov se ne sme uporabljati za zmanjševanje telesne mase. Pri evtiroičnih bolnikih, normalni odmerki ne povzročajo zmanjševanja telesne mase. Pri večjih odmerkih se lahko pojavijo resni ali celo življenjsko nevarni neželeni učinki, kot so hipotiroidizem in/ali slabše obvladovanje hipotiroidizma, zlasti v kombinaciji z nekaterimi snovmi za zmanjševanje telesne mase kot je orlistat. To je lahko posledica zmanjšane absorpcije jodovih soli in/ali levotiroksinata.

Če se med zdravljenjem z levotiroksinatom bolnik preide na drugo zdravilo, je priporočljivo odmerek prilagoditi glede na klinični odziv bolnika in vrednosti laboratorijskih testov.

Za bolnike s sladkorno boleznijo in tiste, ki prejemajo antikoagulacijska sredstva, glejte poglavje 4.5.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antidiabetična zdravila:

Levotiroksinat lahko zmanjša antihyperglikemični učinek antidiabetikov. Zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo redno nadzorovati raven glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni. Če je potrebno, je treba odmerek antihyperglikemičnega sredstva prilagoditi.

Derivati kumarina:

Levotiroksinat lahko okrepi učinek derivatov kumarina zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na plazemskih proteinih. Pri sočasnem zdravljenju je zato potrebno redno spremljanje koagulacije krvi, odmerek antikoagulant pa je treba prilagoditi, če je potrebno (zmanjšanje odmerka).

Ionske izmenjevalne smole:

Ionske izmenjevalne smole, kot so holestiramin, kolestipol, kalcijeve soli in natrijeve soli polistiren sulfonske kisline, zavirajo absorpcijo levotiroksinata, zato se jih ne sme uporabljati 4 do 5 ur po uporabi zdravila Dicitrox.

Zdravila, ki vežejo želodčno kislino in vsebujejo aluminij ter zdravila, ki vsebujejo železo in kalcijev karbonat:

Absorpcija levotiroksinata se lahko zmanjšana s sočasno uporabo zdravil, ki vežejo želodčno kislino in vsebujejo aluminij (antacidi, sukralfati) ter zdravil, ki vsebujejo železo in kalcijev karbonat. Zdravilo Dicitrox je zato potrebno uporabiti najmanj 2 uri pred zaužitjem teh zdravil.

Propiltiouracil, glukokortikoidi in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta:

Te snovi zavirajo periferno pretvorbo T4 v T3.

Amiodaron in kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod:

Zaradi velike vsebnosti joda lahko sredstva povzročijo hipertiroidizem in tudi hipotiroidizem. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nodozno golšo z morebitno neprepoznano avtonomijo. Zaradi tega učinka amiodarona na delovanje ščitnice, bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Dicitrox.

Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat, fenitoin:

Salicilati, dikumarol, furosemid v visokih odmerkih (250 mg), klofibrat, fenitoin in druge snovi lahko izrinejo levotiroksinat iz plazemskih beljakovin. To povzroča zvišanje plazemskih ravni prostega tiroksinata (fT4).

Kontraceptivi z estrogenom in nadomestna hormonsko terapija pri ženskah v obdobju po menopavzi:

Pri uporabi kontraceptivov z estrogenom ali med hormonsko nadomestno terapijo v obdobju po menopavzi, se potrebe po levotiroksinatu lahko povečajo.

Sertralin, klorokin/progvani:

Te snovi zmanjšujejo učinkovitost levotiroksinata in zvišujejo raven TSH v serumu.

Triciklični antidepresivi:

Levotiroksinat poveča občutljivost receptorjev za kateholamin in s tem pospeši odziv na triciklične antidepresive (npr. amitriptilin, imipramin).

Imatinib:

Imatinib lahko zmanjša plazemske koncentracije levotiroksinata (tiroksin).

Digitalisovi pripravki:

Pri uvedbi zdravljenja z levotiroksinatom pri digitaliziranih bolnikih, je lahko potrebno prilagoditi odmere digitalisa. Pri hipertiroidnih bolnikih bo sčasoma morda potrebno postopoma zvišati odmerek digoksina, saj so na začetku zdravljenja bolniki dokaj občutljivi na digoksin.

Simpatomimetična zdravila:

Poveča se učinek simpatomimetičnih zdravil (npr. adrenalina).

Zdravila, ki inducirajo encime:

Barbiturati, rifampicin, karbamazepin in druga zdravila, ki inducirajo encime jeter, lahko zvišajo jetrni očistek levotiroksinata.

Zaviralci proteaz:

Poročali so, da pri sočasnem zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem, levotiroksinat izgubi svoj terapevtski učinek. Zato je treba pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo levotiroksinat in zaviralce proteaz, pozorno spremljati klinične simptome in delovanje ščitnice.

Izdelki, ki vsebujejo sojo:

Ti izdelki lahko zmanjšajo absorpcijo levotiroksinata v črevesju. Pri otrocih so poročali o povečanju ravni TSH v serumu, ko so uživali prehrano s sojo in bili deležni zdravljenja z levotiroksinatom zaradi prirojenega hipotiroidizma. Lahko bodo potrebni nenavadno visoki odmerki levotiroksinata, da bi dosegli normalne serumske ravni T4 in TSH. Med in po koncu uživanja prehrane s sojo je potrebno skrbno spremljanje ravni T4 in TSH v serumu. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek levotiroksinata.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo in v obdobju dojenja, je treba zdravljenje s ščitničnimi hormoni izvajati še posebej dosledno. Kljub obsežni uporabi med nosečnostjo, do sedaj niso poročali o pojavu neželenih učinkov na nosečnost ali zdravje ploda/novorojenčka pri uporabi levotiroksinata. Tudi pri zdravljenju z visokimi odmerki levotiroksinata, je količina ščitničnih hormonov, ki se med dojenjem izloča v materino mleko, nezadostna, da bi povzročila razvoj hipertiroidizma ali supresijo izločanja TSH pri novorojenčku.

Zaradi estrogena, se med nosečnostjo lahko celo pojavi potreba po večjih odmerkih levotiroksinata. Zato je potrebno spremljati delovanje ščitnice med nosečnostjo in po njej ter prilagoditi odmerek ščitničnega hormona, če je to potrebno.

Med nosečnostjo in v obdobju dojenja se supresijskega testa ščitnice ne sme izvajati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker je levotiroksinat identičen naravnemu ščitničnemu hormonu, ne pričakujemo nobenega vpliva zdravila Dicitrox na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z zdravilom Dicitrox se ob pravilni uporabi ter spremljanju kliničnih ugotovitev in laboratorijskih rezultatov, pojava neželenih učinkov ne pričakuje. Če individualni bolnik jakosti odmerka ne prenaša ali v primeru prevelikega odmerjanja, se lahko pojavijo tipični simptomi hipertiroidizma, zlasti ob prehitrem povečanju odmerka na začetku zdravljenja.

Ti simptomi vključujejo:

Splošno:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): glavobol, rdečica, povišana telesna temperatura in potenje

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, srbenjem in edemom

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): zmanjšanje telesne mase

Bolezni živčevja:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): tremor, nemir, razdražljivost, nespečnost

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): benigna intrakranialna hipertenzija pri otrocih

Srčne bolezni:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): anginalna bolečina, srčne aritmije, palpitacije, tahikardija, hipertenzija, srčno popuščanje, miokardni infarkt

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): dispneja

Bolezni prebavil:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): povečan apetit, bolečine v trebuhu, navzea, diareja, bruhanje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): mišični krči, šibkost mišic, kraniostenoz pri dojenčkih in prezgodnje zaprtje epifiz pri otrocih

Motnje reprodukcije in dojk:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): neredne menstruacije

Poročali so tudi o neprenašanju visokih temperatur in prehodni izgubi las pri otrocih.

V primeru prekomerne občutljivosti na levotiroksinat ali katerokoli pomožno snov zdravila Dicitrox, se lahko pojavijo alergijske reakcije kože in v predelu dihal.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Zvišana raven T3 je bolj zanesljiv pokazatelj prevelikega odmerjanja kot povišane vrednosti T4 ali fT4.

Pri prekomernem odmerjanju in zastrupitvi se pojavijo znaki zmerno do znatno pospešenega metabolizma (glejte poglavje 4.8). Odvisno od stopnje prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da se zdravljenje prekine in testira delovanje ščitnice.

V primerih zastrupitve pri ljudeh (poskus samomora), so bolniki dobro in brez zapletov prenašali odmerke do 10 mg levotiroksinata. Resnih zapletov, kot so ogroženost življenjskih funkcij (dihanje, obtok), ni pričakovati, razen ob prisotnosti koronarne bolezni srca. Kljub temu so poročali o primerih

tirotoksične krize, napadov, srčnega popuščanja in kome. Poročali so posameznih primerih nenadne smrti zaradi zastoja srca pri bolnikih, ki so več let zlorabljali levotiroksin.

Zdravljenje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja, je mogoče zmanjšati absorpcijo v prebavilih z uvedbo medicinskega oglja. Zdravljenje je predvsem simptomatsko in podporno.

Resne beta-simpatikomimetične simptome, kot so tahikardija, tesnoba, vznemirjenje in hiperkinezija, se lahko ublaži z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Antitiroidna sredstva niso indicirana, saj ščitnica že v povsem mirujočem stanju.

Pri zelo velikih odmerkih (poskus samomora) je lahko indicirana plazmafereza.

Pri prevelikem odmerjanju levotiroksinata je potrebno dolgotrajno spremljanje. Simptomi se lahko pojavijo tudi do šest dni kasneje, zaradi postopnega preoblikovanja levotiroksinata v liotironinat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: ščitnični hormoni, oznaka ATC: H03AA01

Mehanizem delovanja

Zdravilo Dicitirox vsebuje sintetični levotiroksinat, ki je enak kot naravno nastajajoči hormon, ki se izloča predvsem v ščitnici. Telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinatom.

Po delnem preoblikovanju v liotironinat (T3), zlasti v jetrih in ledvicah, in po prehodu v telesne celice, so opazili značilno delovanje ščitničnega hormona na razvoj, rast in presnovo, prek aktivacije T3 receptorjev.

Nadomestitev ščitničnega hormona vodi do normalizacije procesa presnove. Posledično, na primer, je z uporabo levotiroksinata pomembno zmanjšano povišanje ravni holesterola zaradi hipotiroidizma.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Do $\leq 80\%$ levotiroksinata vzete peroralno na tešče se absorbira predvsem v zgornjem delu tankega črevesa, kar je v veliki meri odvisno od farmacevtske oblike. Absorpcija je zelo zmanjša, če je zdravilo zaužito skupaj s hrano. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene približno 2 do 3 ure po zaužitju.

Po uvedbi peroralnega zdravljenja, je učinek opažen po 3 do 5 dnevih.

Porazdelitev

Volumen distribucije je približno 10 do 12 l. Levotiroksinat se v 99,9 % veže na specifične transportne proteine. Ker vezava protein-hormon ni kovalentna, prihaja do stalne in zelo hitre izmenjave prostega in vezanega hormona.

Levotiroksinat prehaja skozi placento v zelo omejenem obsegu. Pri zdravljenju z običajnimi odmerki, se v materino mleko izloča zelo majhna količina levotiroksinata.

Zaradi obsežne vezave na proteine, levotiroksinata ni možno izločiti s hemodializo ali hemoperfuzijo.

Biotransformacija in izločanje

Presnovni očistek levotiroksinata je približno 1,2 l plazme/dan. Presnavljajo se pretežno v jetrih, ledvicah, možganih in mišicah. Presnovki se izločijo z urinom in blatom.

Razpolovni čas levotiroksinata je približno 7 dni. Pri hipertiroidizmu je krajši (3 do 4 dni), pri hipotiroidizmu pa daljši (približno 9 do 10 dni).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti enkratnih in ponavljajočih odmerkov, so se pojavili zgolj pri velikih odmerkih.

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksinata je zelo majhna.

Kronična toksičnost

Klinične toksične študije so bile izvedene na različnih živalskih vrstah (podgane, psi). Pri velikih odmerkih so pri podganah opazili znake hepatopatije, večjo pojavnost spontane nefroze in spremembe v masi organov. Pri psih niso opazili nobenih pomembnih neželenih reakcij.

Mutagenost

Na voljo ni nobenih podatkov o mutagenem potencialu levotiroksinata. Do sedaj ni bilo suma ali dokazov, da zdravilo škoduje zarodu zaradi morebitnih sprememb v genomu povzročenih s ščitničnimi hormoni.

Mišji mikronukleusni test ni pokazal mutagenosti levotiroksinata.

Karcinogenost

Opravili niso nobene dolgoročne študije na živalih, da bi preverili tumorogen potencial levotiroksinata.

Reproduktivna toksičnost

Ščitnični hormoni prehajajo skozi posteljico v zelo majhnih količinah.

Pri uporabi levotiroksinata med zgodnjo brejostjo pri podganah, so se neželeni učinki, vključno s smrtjo ploda in novorojenih mladičev, pojavili zgolj pri zelo visokih odmerkih. Poročali so o pojavu nekaterih učinkov na oblikovanje udov pri miših in na razvoj centralnega živčnega sistema pri činčilah, toda študije teratogenosti pri morskih prašičkih in kuncih pa niso pokazale povečanja prirojenih nepravilnosti.

Ni znanih študij na živalih o učinkih na plodnost. Podatkov o poslabšanju plodnosti pri moških in ženskah, ni na voljo. Ni suma ali dokazov za pojav teh učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
koruzni škrob, predgelirani
celuloza, mikrokristalna
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Za pretisne omote:

18 mesecev

Za plastenke:

2 leti

Tablete je treba uporabiti v 12 mesecih po prvem odpiranju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PA/Al/PVC/Al – aluminijski pretisni omot

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

PVC/PVDC, beli – aluminijski pretisni omot

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Plastenka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25 mikrogramov: PA/Al/PVC/Al – aluminijski pretisni omot

50 mikrogramov: PVC/PVDC, beli – aluminijski pretisni omot

100 mikrogramov: PVC/PVDC, beli – aluminijski pretisni omot

150 mikrogramov: PVC/PVDC, beli – aluminijski pretisni omot

Velikosti pakiranj: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 in 250 tablet.

PA/Al/PVC/Al – aluminijski perforirani enoodmerni pretisni omoti

Velikost pakiranja: 50

PVC/PVDC bel – aluminijski perforirani enoodmerni pretisni omoti

Velikost pakiranja: 50

PA/Al/PVC/Al – aluminijski pretisni omoti, koledarsko pakiranje

Velikost pakiranja: 98

PVC/PVDC bel – aluminijski pretisni omoti, koledarsko pakiranje

Velikost pakiranja: 98

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z varno polipropilensko (PP) zaporko za otroke.

Velikosti pakiranj: 28, 50, 56, 100, 112, 250, 500 in 1000 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/14/00465/001-092

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05.03.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.06.2016