

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev levotiroksinat Norpharm Regulatory Services 100 mikrogramov/5 ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 ml peroralne raztopine vsebuje 100 mikrogramov natrijevega levotiroksinata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrijev metil parahidroksibenzoat (E219): 9,0 mg na 5 ml

Glicerin: 3,780 mg na 5 ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina
bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Natrijev levotiroksinat Norpharm Regulatory Services peroralna raztopina se uporablja za:

- zdravljenje benigne evtirotične golše,
- preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše, odvisno od postoperativnega hormonskega statusa,
- nadomestno zdravljenje pri hipotirozi,
- supresijsko zdravljenje raka na ščitnici.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

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, kot določanje koncentracije T₄ in fT₄, ker imajo nekateri bolniki povečane koncentracije T₄ in fT₄.

Zdravljenje s ščitničnimi hormoni je potrebno začeti z majhnim odmerkom in ga postopoma povečati vsake 2 do 4 tedne, dokler se ne doseže celotnega nadomestnega odmerka.

Pediatrična populacija

Vzdrževalni odmerek je običajno 100-150 mikrogramov na m² telesne površine.

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 potrebno dnevni 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 potrebno postopoma zvečati vsake 2 do 4 tedne, glede na klinične rezultate in vrednost ščitničnega hormona ter TSH, dokler se ne doseže celotni nadomestni odmerek.

Dojenčkom je potrebno dati celoten odmerek naenkrat, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom.

Z natrijevim levotiroksinom se lahko zdravi bolnike z netoksično difuzno golšo in normalno koncentracijo hormonov T₄ ter TSH. Če ni opaziti zmanjšanja velikosti golše v 6 do 12 mesecih, se zdravljenje s tiroksini prekine.

Starejši

Pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno hipotirozo, je potrebna posebna previdnost na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni: zdravljenje je potrebno začeti z majhnim začetnim odmerkom (na primer 12,5 mikrogramov na dan), ki se nato počasi in v dolgih presledkih povečuje (na primer postopno povečanje po 12,5 mikrogramov na dan, na dva tedna) pri tem pa je potrebno redno spremljati koncentracije ščitničnih hormonov. V določenih primerih je treba razmisliti tudi o vzdrževalnem odmerku, ki je manjši od odmerka potrebnega za celotno uravnavanje koncentracije TSH, kar posledično pomeni, da dosežena koncentracija TSH ne bo optimalna.

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 na dan)
zdravljenje benigne evtirotične golše	75 - 200
preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše	75 - 200
nadomestno zdravljenje hipotiroze pri odraslih: - začetni odmerek - vzdrževalni odmerek	25 - 50 100 - 200
nadomestno zdravljenje hipotiroze pri otrocih - začetni odmerek - vzdrževalni odmerek	12,5 - 50 100 - 150 mikrogram/m ² telesne površine
supresijsko zdravljenje raka na ščitnici	150 - 300

Način uporabe

Dnevni odmerki se lahko dajejo kot enkratni odmerki.

Bolnike, ki prehajajo s peroralne raztopine na tablete ali s tablet na peroralno raztopino, je potrebno skrbno spremljati.

Natrijev levotiroksinat se jemlje kot enkraten odmerek na prazen želodec, običajno pred zajtrkom.

Dojenčkom se daje celoten odmerek naenkrat, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom.

V primeru substitucije pri hipotirozi, po strumektomiji ali tiroidektomiji ter pri preprečevanju ponovitve bolezni po odstranitvi evtirotične golše je zdravljenje običajno doživljenjsko.

Pri benigni evtirotični golši mora zdravljenje trajati 6 mesecev do 2 leti. Če zdravljenje s tem zdravilom v omenjenem obdobju ne zadostuje, je potrebno razmisliti o kirurškem posegu ali pa o zdravljenju golše z radioaktivnim jodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Nezdravljena insuficienca nadledvične žleze, nezdravljena insuficienca hipofize, nezdravljena tirotoksikoza.

- Zdravljenja z natrijevim levotiroksinatom se ne sme pričeti pri akutnem miokardnem infarktu, akutnem miokarditisu in akutnem pankarditisu.
- Sočasno zdravljenje z levotiroksinom in tirostatikom pri zdravljenju hipertiroze ni indicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju s ščitničnimi hormoni je potrebna previdnost pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi, vključno z miokardno insuficienco in hipertenzijo.

Nadomestno zdravljenje pri starejših bolnikih in bolnikih z dolgotrajnim hipotiroidizmom je potrebno začeti postopoma. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s simptomi miokardne insuficience ali z EKG znaki miokardnega infarkta. Iz podobnih razlogov je zdravljenje hipotiroidizma pri starejših bolnikih potrebno začeti previdno.

Bolniki z insuficienco nadledvične žleze, se lahko negativno odzovejo na zdravljenje z natrijevim levotiroksinom, zato je priporočljivo, da se zdravljenje začne s kortikosteroidi, pred levotiroksinom.

Previdnost je potrebna tudi pri dajanju levotiroksina bolnikom s sladkorno boleznijo ali bolnikom, ki jemljejo glikozide.

Subklinična hipertiroidizma je lahko povezana z izgubo kostne mase. Da bi zmanjšali tveganje za nastanek osteoporoze, je treba odmerek natrijevega levotiroksina titrirati na najmanjši še učinkovit odmerek.

Starše otrok, ki so prejeli zdravilo za ščitnico, je treba opozoriti, da se lahko pojavi delna izguba las v prvih nekaj mesecih zdravljenja, vendar je ta učinek po navadi prehodni in rast las se s časom obnovi.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, srčno insuficienco ali tahikardno motnjo ritma, se je potrebno izogniti tudi najmanjši stopnji hipertiroze, ki jo lahko povzroči zdravilo. Zato je v teh primerih potrebno redno spremljati vrednosti ščitničnih hormonov.

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

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

Natrijevega levotiroksinata se ne priporoča v primeru hipertirotičnih stanj, razen kot sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroze s tirostatiki.

Ščitnični hormoni niso primerni za zmanjšanje telesne teže. Fiziološki odmerki ne povzročajo izgube teže pri evtirotičnih bolnikih. Suprafiziološki odmerki lahko povzročijo hude ali celo smrtno nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.9).

Pred začetkom zdravljenja je nujno izvesti EKG, saj se lahko spremembe, ki jih povzroča hipotiroidizem zamenjajo z znaki ishemije. Če se presnova prehitro poveča (povzroči

drisko, nervozo, pospešen srčni utrip, nespečnost, tremor in včasih anginalne bolečine, kadar obstaja prikrita miokardna ishemija), je potrebno odmerek zmanjšati ali pa ga zadržati za 1-2 dni ter začeti znova z manjšim odmerkom.

To zdravilo vsebuje:

- parahidroksibenzoate, ki lahko povzročijo alergijske reakcije (lahko zapoznele).
- glicerol, ki lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila za zdravljenje diabetesa:

Levotiroksin lahko zmanjša učinek zdravil za zdravljenje diabetesa. Zato je na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni potrebno redno spremljati 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 in med sočasnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni potrebno redno spremljati parametre koagulacije. Če je potrebno, se mora odmerek antikoagulantna prilagoditi.

Zaviralci proteaz:

Zaviralci proteaz (npr. ritonavir, indinavir, lopinavir) lahko vplivajo na učinek levotiroksina. Priporoča se skrbno spremljanje parametrov ščitničnih hormonov. Če je potrebno, se mora 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 potrebno vzeti 4-5 ur pred zaužitjem teh snovi.

Zdravila, ki vsebujejo aluminij in zdravila, ki vsebujejo železo in kalcijev karbonat:

Literatura navaja, da zdravila, ki vsebujejo aluminij (antacidi, sukralfati), lahko zmanjšajo učinek levotiroksina. Zato je levotiroksin potrebno vzeti vsaj 2 uri pred zaužitjem zdravila, ki vsebuje aluminij. Enako velja za zdravila, ki vsebujejo železo in za kalcijev karbonat.

Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicilati, dikumarol, furosemid v velikih odmerkih (250 mg), klofibrat in druge substance lahko izrinejo levotiroksin iz plazemskih beljakovin, kar povzroča zvišanje fT₄.

Sevelamer:

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

Zaviralci tirozin kinaze:

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

Propiltiouracil, glukokortikoidi, betasimpatikolitiki, amiodaron in kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod:

Te snovi zavirajo periferno pretvorbo T₄ v T₃.

Zaradi velike vsebnosti joda, amiodaron lahko povzroči hipertirozo in tudi hipotirozo. Posebna previdnost je potrebna pri nodozni golši z morebitno neprepoznano avtonomijo.

Sertralin, klorokin/progvnil:

Te snovi 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 v pomenopavzi, ki prejemajo hormonsko nadomestno terapijo, imajo lahko povečane potrebe po levotiroksinu.

Izdelki, ki vsebujejo sojo:

Izdelki, ki vsebujejo sojo lahko zmanjšajo absorpcijo levotiroksina v črevesju, zato je predvsem na začetku ali po koncu uživanja prehrane s sojo potrebno prilagoditi odmerek zdravila Natrijev levotiroksinat Norpharm Regulatory Services.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo, še posebej pa v obdobju dojenja, se zdravljenje z levotiroksinom izvaja dosledno. Med nosečnostjo se lahko celo pojavi potreba po večjih odmerkih.

Pri uporabi priporočenih terapevtskih odmerkov ni dokazov o teratogenih in/ali fetotoksičnih učinkih, ki bi jih zdravilo povzročilo pri ljudeh. Izredno veliki odmerki levotiroksina med nosečnostjo pa imajo lahko negativen vpliv na razvoj ploda in novorojenčka.

Sočasno zdravljenje hipertiroze z levotiroksinom in tirostatiki ni indicirano med nosečnostjo, saj bi takšna kombinacija zahtevala večje odmerke tirostatikov, za katere je znano, da prehajajo placento in izzovejo hipotirozo pri novorojenčku.

Diagnostičnemu supresijskemu testu ščitnice je potrebno med nosečnostjo izogibati, saj je dajanje radioaktivnih snovi nosečnicam kontraindicirano.

Dojenje

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

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 levotiroksin identičen naravnemu ščitničnemu hormonu, ne pričakujemo nobenega vpliva zdravlila Natrijev levotiroksinat Norpharm Regulatory Services na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, če se ga uporablja v skladu s priporočili.

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so po navadi posledica prekomernega odmerka in ustrezajo simptomom hipertiroidizma:

- srčne aritmije, anginalne bolečine, tahikardija, cefalagija, neredne menstruacije, pseudotumor cerebri, krči in mišična oslabelost, glavobol, nemirnost, razdražljivost, rdečica, potenje, driska, izguba telesne mase in mišična šibkost, nespečnost, tremor, povišana telesna temperatura, bruhanje, pospešeno bitje srca in neprenašanje visokih temperatur okolja.

Ti neželeni učinki navadno minejo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščaji, srbenjem in endemi.

Občasno so poročali o ščitnični krizi po masivni ali kronični zastrupitvi ali o motnjah srčnega ritma, o srčnem popuščanju, komi in smrti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Povečana koncentracija T₃ je bolj zanesljiv pokazatelj prevelikega odmerjanja kot povečane koncentracije 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 prekine in izvede teste delovanja ščitnice.

Beta-simpatikomimetične simptome, kot so tahikardija, tesnoba, vznemirjenje in hiperkinezija, se lahko ublaži z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pri zelo velikih odmerkih se lahko indicira plazmafereza.

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

Znanih je nekaj primerov nenadne smrti zaradi zastoja srca pri bolnikih, ki so več let zlorabljali levotiroksin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Ščitnični hormoni
Oznaka ATC: H03AA01

Zdravilo Natrijev levotiroksinat Norpharm Regulatory Services vsebuje sintetični levotiroksin, ki ima enak učinek kot glavni naravni hormon, ki ga izloča ščitnica. V perifernih organih se pretvori v T_3 in tako kot endogeni hormon razvije svoje specifične učinke na T_3 receptorjih. Telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Levotiroksin, ki ga zaužijemo peroralno, se skoraj v celoti absorbira v zgornjem delu tankega črevesa. Absorpcija doseže do 80 %, kar je odvisno od farmacevtske oblike. Največjo koncentracijo v plazmi (t_{max}) doseže po približno 5 do 6 urah.

Porazdelitev

Po peroralnem jemanju je učinek opažen po 3-5 dnevih. Levotiroksin se izjemno dobro veže na specifične transportne beljakovine (približno 99,97 %). Vezava beljakovina-hormon ni kovalentna, zato se hormon, ki je vezan v plazmi, nenehno in hitro izmenjuje z delom prostega hormona.

Biotransformacija

Zaradi velikega obsega vezave na beljakovine plazme, levotiroksina ni možno izločiti s hemodializo, niti ne s hemoperfuzijo.

Izločanje

Razpolovna doba levotiroksina je v povprečju 7 dni. Pri hipertirozi je krajša (3-4 dni) in pri hipotirozi daljša (približno 9-10 dni). Volumen porazdelitve je okrog 10-12 litrov. Jetra vsebujejo 1/3 celotne količine levotiroksina, ki se nahaja izven ščitnice in se hitro izmenjuje z levotiroksinom v serumu.

Ščitnični hormoni se presnavljajo pretežno v jetrih, ledvicah, možganih in mišicah.

Presnovki se izločijo z urinom ali blatom. Celotni očistek levotiroksina je okrog 1,2 litra plazme na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost: Akutna toksičnost levotiroksina je zelo majhna.

Kronična toksičnost: Kronično toksičnost levotiroksina so proučevali na različnih živalskih vrstah (podgana, pes). Pri podganah so pri velikih odmerkih opazili znake hepatopatije, večjo pojavnost spontane nefroze in spremembe v masi organov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih niso izvedli.

Mutagenost: O tem ni na voljo nobenih informacij. Do sedaj tudi ni dokazov, da zdravilo škoduje potomstvu zaradi morebitnih sprememb v genomu povzročenih s ščitničnimi hormoni.

Karcinogenost: Z levotiroksinom niso opravili nobene dolgoročne študije na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
citronska kislina monohidrat
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta steklenica: 18 mesecev
Po prvem odprtju: 8 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz stekla jantarne barve (hidrolitske odpornosti tipa III) z za otroke varno navojno zaporko.

Velikost pakiranja: 100 ml

Odmerna 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje (plastična merilna kapalka), ki omogoča stopenjsko odmerjanje v korakih po 0,1 ml, in je opremljena z adapterjem za steklenico ali dvojna plastična 2,5/5 ml žlička.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Norpharm Regulatory Services,
26 Laurence Street, Drogheda, Co. Louth,
Irska

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

5363-I-1108/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 01.07.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 03. 2013