

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Novtirox 25 mikrogramov tablete
Novtirox 50 mikrogramov tablete
Novtirox 100 mikrogramov tablete
Novtirox 150 mikrogramov tablete
Novtirox 200 mikrogramov tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Novtirox 25 mikrogramov vsebuje 27,8 mikrogramov natrijevega levotiroksinata pentahidrata, kar ustreza 25 mikrogramom natrijevega levotiroksinata.

Ena tableta zdravila Novtirox 50 mikrogramov vsebuje 55,6 mikrogramov natrijevega levotiroksinata pentahidrata, kar ustreza 50 mikrogramom natrijevega levotiroksinata.

Ena tableta zdravila Novtirox 100 mikrogramov vsebuje 111,3 mikrogramov natrijevega levotiroksinata pentahidrata, kar ustreza 100 mikrogramom natrijevega levotiroksinata.

Ena tableta zdravila Novtirox 150 mikrogramov vsebuje 166,9 mikrogramov natrijevega levotiroksinata pentahidrata, kar ustreza 150 mikrogramom natrijevega levotiroksinata.

Ena tableta zdravila Novtirox 200 mikrogramov vsebuje 222,5 mikrogramov natrijevega levotiroksinata pentahidrata, kar ustreza 200 mikrogramom natrijevega levotiroksinata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Tablete zdravila Novtirox 25 mikrogramov so okrogle, s premerom 6,5 mm, bele barve, ploščate, s posnetimi robovi in vtisnjeno oznako »25« na eni ter razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Tablete zdravila Novtirox 50 mikrogramov so okrogle, s premerom 6,5 mm, bele barve, ploščate, s posnetimi robovi in vtisnjenima oznakama »50« na eni ter »L01« na drugi strani.

Tablete zdravila Novtirox 100 mikrogramov so okrogle, s premerom 6,5 mm, bele barve, ploščate, s posnetimi robovi in vtisnjenima oznakama »100« na eni ter »L10« na drugi strani.

Tablete zdravila Novtirox 150 mikrogramov so okrogle, s premerom 6,5 mm, bele barve, ploščate, s posnetimi robovi in vtisnjenima oznakama »150« na eni ter »L17« na drugi strani.

Tablete zdravila Novtirox 200 mikrogramov so okrogle, s premerom 6,5 mm, bele barve, ploščate, s posnetimi robovi in vtisnjenima oznakama »200« na eni ter »L21« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Natrijev levotiroksinat 25–200 mikrogramov

- hipotiroza,
- preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše,
- zdravljenje benigne evtirotične golše,
- supresijsko in nadomestno zdravljenje pri maligni tvorbi na ščitnici, zlasti po tiroidektomiji.

Natrijev levotiroksinat 25–100 mikrogramov

- sočasno zdravljenje pri zdravljenju prekomernega delovanja ščitnice (hipertiroze) s tirostatiki, po tem ko je bilo doseženo evtirotično stanje.

Natrijev levotiroksinat 100/150/200 mikrogramov

- pri supresijskem testu ščitnice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s ščitničnimi hormoni/nadomestno zdravljenje

Odmerjanje

Informacije o odmerjanju se uporabljajo kot smernice. Priporočen dnevni odmerek določi osebni zdravnik na podlagi laboratorijskih diagnostičnih testov in kliničnih preiskav. Če obstaja rezidualno delovanje ščitnice, bo morda zadostoval manjši nadomestni odmerek.

Pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in bolnikih s hudo ali kronično hipotirozo je treba zdravljenje s ščitničnimi hormoni uvesti s posebno pozornostjo, in sicer je treba izbrati manjši začetni odmerek, ki ga je treba počasi in v daljših presledkih povečevati, pri tem pa ves čas spremljati ravni ščitničnih hormonov. Izkušnje kažejo, da manjši odmerek zadostuje tudi pri bolnikih z nižjo telesno maso in bolnikih z večjo golšo. Ker je tablete zdravila Novtirox 25 mikrogramov mogoče razdeliti na enaki polovici, lahko uporabite začetni odmerek 12,5 mikrogramov.

Ker so ravni hormona T₄ ali fT₄ pri nekaterih bolnikih povišane, je določanje koncentracije tirotropnega hormona (TSH - *thyroid stimulating hormone*) v serumu bolj primerno pri spremljanju poteka zdravljenja.

Pediatrična populacija

Vzdrževalni odmerek je običajno od 100 do 150 mikrogramov na m² telesne površine na dan.

Pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojeno hipotirozo, pri katerih je zlasti pomembno hitro nadomestno zdravljenje, je priporočeni začetni odmerek 10 do 15 mikrogramov na kg telesne mase na dan v prvih 3

mesecih. Nato je treba odmerek prilagoditi glede na klinične podatke ter vrednosti ščitničnega hormona in hormona TSH.

Za otroke s pridobljeno hipotirozo je priporočeni začetni odmerek 12,5–50 mikrogramov na dan. Odmerek je treba zvečati postopoma vsaka 2 do 4 tedne glede na klinične ugotovitve ter vrednosti ščitničnega hormona in hormona TSH, dokler ni dosežen celoten nadomestni odmerek.

Dojenčkom je treba dati celoten dnevni odmerek naenkrat, vsaj pol ure pred prvim dnevnim obrokom.

Način uporabe

Celoten dnevni odmerek jemljite zjutraj na tešče, vsaj pol ure pred zajtrkom. Tablete je treba pogoltniti cele, brez žvečenja in z nekaj tekočine.

Dojenčkom dajemo celoten dnevni odmerek naenkrat, vsaj pol ure pred prvim dnevnim obrokom. Tableto lahko raztopimo v majhni količini vode (10–15 ml). Sveže pripravljeno raztopino (ki jo je treba vedno pripraviti sproti za posamezen odmerek) otrok popije skupaj z dodatno tekočino (5–10 ml).

Indikacije		Odmerek (mikrogrami zdravila Novtirox /dan)
Hipotiroza:		
Odrasli	začetni odmerek	25–50
	naslednji odmerek	100–200
(zvečanje odmerkov v presledkih od 2 do 4 tednov z večanjem od 25–50 mikrogramov)		
Preprečevanje ponovitve golše:		75–200
Benigna evtirotična golša:		75–200
Sočasno zdravljenje pri zdravljenju hipertiroze s tirostatiki:		50–100
Zdravljenje pri maligni tvorbi na ščitnici po tiroidektomiji:		150–300
Pri supresijskem testu ščitnice s scintigrafijo:	natrijev levotiroksinat 100 mikrogramov tablete	200 mikrogramov (ustreza 2 tabletama)/dan (14 dni, dokler ni opravljena scintigrafija)
	natrijev levotiroksinat 150 mikrogramov tablete	150 mikrogramov (ustreza 1 tableti)/dan (14 dni, dokler ni opravljena scintigrafija)
	natrijev levotiroksinat 200 mikrogramov tablete	200 mikrogramov (ustreza 1 tableti)/dan (14 dni, dokler ni opravljena scintigrafija)

Trajanje zdravljenja

V večini primerov traja zdravljenje pri hipotirozi in po tiroidektomiji zaradi maligne tvorbe na ščitnici vse življenje; pri evtirotični golši in pri preprečevanju ponovitve golše pa več mesecev/let ali celo vse življenje oziroma je odvisno od trajanja zdravljenja s tirostatiki pri sočasnem zdravljenju hipertiroze.

Pri zdravljenju evtirotične golše je nujno obdobje zdravljenja od 6 mesecev do 2 let. Če zdravljenje z zdravilom Novtirox v navedenem obdobju ni prineslo zelenega rezultata, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Supresijski test ščitnice

Pri supresijskem testu ščitnice se uporablja 150–200 mikrogramov zdravila Novtirox na dan, 14 dni zapored.

Starejši bolniki

V posameznih primerih, npr. ob prisotnosti težav s srcem, je pri starejših bolnikih priporočljivejše počasno večanje odmerka natrijevega levotiroksina s sočasnim rednim spremljanjem ravni hormona TSH.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nezdravljena hipertiroza,
- nezdravljena subklinična (z zmanjšano ravno hormona TSH in normalno ravno hormonov T₃ in T₄, zaradi kateregakoli vzroka) ali očitna tirotoksikoza,
- nezdravljena insuficienca nadledvične žleze,
- nezdravljena insuficienca hipofize,
- akutni miokardni infarkt,
- akutni miokarditis,
- akutni pankarditis.

Med nosečnostjo je sočasno uživanje levotiroksina in tirostatika kontraindicirano.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ščitničnih hormonov se ne sme predpisovati za zmanjševanje telesne mase. Pri bolnikih z evtirotično golšo običajni odmerki ne povzročijo zmanjšanja telesne mase. Večji odmerki lahko povzročijo resne ali življenjsko nevarne neželene učinke, kot so simptomi hipertiroze (glejte poglavje 4.9).

V kombinaciji z določenimi zdravili za zmanjševanje telesne mase, kot je orlistat, lahko pride do zmanjšane nadzora hipertiroze. Mogoče je, da je to posledica zmanjšane absorpcije jodovih soli in/ali levotiroksina. Da bi se temu izognili, je treba dajati levotiroksin in zdravilo za zmanjšanje telesne mase, kot je orlistat, vsaj 4 ure narazen. Redno je treba spremljati spremembe v delovanju ščitnice.

Štiri do šest tednov po zamenjavi zdravila, ki vsebuje levotiroksin, s tem zdravilom je treba izmeriti vrednosti hormonov TSH in T₄. Priporoča se, da je odmerek prilagojen skladno z bolnikovim kliničnim odzivom in laboratorijskimi vrednostmi.

Za ohranjanje ravnovesja ščitnice bodite pozorni v naslednjih okoliščinah:

- nosečnice in ženske, ki načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.6);
- hipertiroza, prirojena ali pridobljena v otroštvu;

- supresivno zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice v preteklosti, še posebej, če so slabotni ali starejši;
- bolniki s centralno hipotirozo;
- bolniki s srčnimi simptomi ali sladkorno boleznijo (diabetes mellitus) ali diabetes insipidusom.

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

- Koronarno srčno bolezen;
- Angino pectoris;
- Hipertenzijo;
- Insuficienco hipofize in/ali skorje nadledvične žleze;
- Avtonomijo ščitnice.

Pred začetkom izvajanja supresijskih testov ščitnice je treba prav tako izključiti ali zdraviti zgoraj navedene bolezni, razen avtonomijo ščitnice, ki je lahko razlog za izvajanje supresijskega testa.

Pri koronarni srčni bolezni, srčnem popuščanju, tahiaritmiji, kronični hipotirozi ali pri bolnikih s predhodnim miokardnim infarktom se je treba strogo izogniti tudi najmanjši stopnji hipertiroze, ki bi jo lahko povzročilo zdravlilo. Začetni odmerek in vsako povečanje odmerka je treba skrbno izbrati, saj lahko prevelik začetni odmerek ali prehitro povečanje povzroči ali poslabša simptome angine pectoris, aritmije, miokardni infarkt, srčno popuščanje ali nenaden dvig krvnega tlaka. Pri zdravljenju s ščitničnimi hormoni je treba pogosteje spremljati parametre ščitničnih hormonov pri navedenih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Pri sekundarni hipotirozi ali panhipopituitarizmu je treba ugotoviti, ali je prisotna tudi insuficienca skorje nadledvične žleze. Zdravljenje bolnikov z adrenalno insuficienco z levotiroksinom lahko povzroči reakcije, vključno z omotico, šibkostjo, splošnim slabim počutjem, izgubo telesne mase, hipotenzijo in adrenalno krizo. V teh primerih je priporočljivo pred dajanjem natrijevega levotiroksinata uvesti zdravljenje s kortikosteroidi.

Če obstaja sum na avtonomijo ščitnice, se priporoča izvajanje testa TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) ali supresijskega testa s scintigrafijo.

Pri ženskah je bilo dolgotrajno zdravljenje z natrijevim levotiroksinatom povezano s povečano resorpcijo kosti in posledičnim zmanjšanjem mineralne gostote kosti. Pri zdravljenju z levotiroksinom pri ženskah v obdobju po menopavzi – pri katerih obstaja povečano tveganje za osteoporozo - je treba pogosteje spremljati delovanje ščitnice, da bi preprečili povišane ravni levotiroksina v krvi, odmerek levotiroksina pa je treba titrirati na najmanjši mogoči odmerek.

Nadomestno zdravljenje ščitnice lahko povzroči povečanje zahtevanih odmerkov insulina ali drugega antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.5). Posebna previdnost je potrebna pri sladkorni bolezni (diabetes mellitus) in diabetes insipidusu.

Starše otrok, ki se zdravijo z zdravili za bolezni ščitnice, je treba obvestiti, da se lahko v prvih mesecih jemanja zdravila pojavi delna izguba las, vendar je to običajno prehodno in lasje ponavadi ponovno zrastejo.

Pri začetku zdravljenja z levotiroksinom pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo je treba spremljati hemodinamične parametre, saj se lahko zaradi nezrelega delovanja nadledvičnih žlez pojavi kolaps krvnega obtoka.

Pri uporabi levotiroksina pri bolnikih z znano anamnezo epilepsije je potrebna previdnost. Redko so poročali o epileptičnih napadih v povezavi z začetkom zdravljenja z natrijevim levotiroksinom, kar je lahko povezano z učinkom ščitničnih hormonov na prag pojavov epileptičnih napadov.

Za bolnike, ki se zdravijo z antikoagulantami, glejte poglavje 4.5.

Bolniki z miksedemom imajo povečano občutljivost za ščitnične hormone; pri teh bolnikih mora biti začetni odmerek majhen, njegovo povečevanje pa počasno.

Pri bolnikih s sindromom malabsorpcije je absorpcija levotiroksina zmanjšana. Priporočljivo je zdraviti stanje malabsorpcije, da zagotovite učinkovito zdravljenje z rednim odmerkom levotiroksina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki zmanjšajo absorpcijo levotiroksina

Smole ionskega izmenjevalca:

Holestiramin, kalcij, aluminij, magnezij, nadomestki železa, polistirenski sulfonati, sukralfat, lantan, sekvestri žolčne kisline (npr. holestipol), smole anionskega/kationskega izmenjevalca (npr. natrijev polistiren sulfonat, sevelamer) in zaviralci protonske črpalke zmanjšajo absorpcijo levotiroksina. Ločite odmerke levotiroksina od zgoraj navedenih zdravil, kolikor je to mogoče, da preprečite interakcijo v želodcu ali tankem črevesu.

Izdelki iz soje in prehrana z veliko vlakninami:

Izdelki iz soje in prehrana z veliko vlakninami lahko zmanjšajo absorpcijo levotiroksina v črevesju. Pri otrocih so poročali o povišanju ravni TSH v serumu, kadar so prejeli dieto, ki vsebovala sojo, in zdravljenje z levotiroksinom zaradi kongenitalne hipotiroze. Za doseganje normalnih ravni T4 in TSH v serumu bodo morda potrebni neobičajno veliki odmerki levotiroksina. Med dieto, ki vsebuje sojo, in ob njeni prekinitvi, je potrebno natančno spremljanje ravni T4 in TSH v serumu; morda bo potrebna prilagoditev odmerka levotiroksina.

Učinkovine za zmanjševanje telesne mase (vključno z orlistatom):

Pri kombinaciji z nekaterimi učinkovinami za zmanjševanje telesne mase, kot je orlistat, lahko pride do zmanjšane nadzora hipotiroze. To je lahko posledica zmanjšane absorpcije jodovih soli in/ali levotiroksina. Da bi se temu izognili, je treba dajati levotiroksin in zdravilo za zmanjšanje telesne mase, kot je orlistat, vsaj 4 ure narazen. Redno je treba spremljati spremembe v delovanju ščitnice.

Interakcije, ki vplivajo na levotiroksin

Propiltiouracil, glukokortikoidi, propranolol, litij, jodid, peroralna kontrastna sredstva in zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev:

Te učinkovine lahko zavirajo konverzijo T₄ v T₃, kar zmanjša tudi terapevtski učinek.

Amiodaron in jodirana kontrastna sredstva:

Zaradi velike vsebnosti joda lahko kontrastno sredstvo sproži tako hipertiroidizem kot hipotiroidizem. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nodozno golšo z morebitno neodkrito avtonomijo. Kot posledica učinka amiodarona na delovanje ščitnice bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila Novtirox.

Salicilati, furosemid, klofibrat:

Salicilati, veliki odmerki (250 mg) furosemid, klofibrat in druge učinkovine lahko levotiroksin izpodrinejo z vezavnih mest na proteinih. To povzroči zvišanje prostega tiroksina (fT₄) v plazmi.

Antikonvulzivi:

Antikonvulzivi, kot sta karbamazepin in fenitoin, okrepijo presnovo ščitničnih hormonov in jih lahko izpodrinejo z vezavnih mest na proteinih. Začetek ali prekinitvev antiepileptične terapije lahko spremeni odmerek natrijevega levotiroksinata.

Estrogenski kontraceptivi, zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje v obdobju po menopavzi:

Zahteve po levotiroksinu se lahko povečajo med jemanjem estrogenskih kontraceptivov ali med nadomestnim hormonskim zdravljenjem v obdobju po menopavzi.

Statini:

Poročali so, da lahko nekateri zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini), kot sta simvastatin in lovastatin, pri bolnikih, ki se zdravijo s levotiroksinom, povečajo potrebo po ščitničnih hormonih. Ni znano, ali se to pojavlja pri vseh statinih. Pri sočasni uporabi levotiroksina in statinov bosta morda potrebna pozorno spremljanje delovanja ščitnice in ustrezna prilagoditev odmerka levotiroksina.

Sertralin, klorokin/progvnil:

Te učinkovine zmanjšajo učinkovitost levotiroksina in povišajo raven TSH v serumu.

Zaviralci tirozin kinaze :

Zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze (npr. imatinibom in sunitinibom) je bilo pri bolnikih s hipotirozo povezano s potrebo po povečanem odmerku levotiroksina.

Zdravila, ki inducirajo encime:

Barbiturati, rifampicin in druga zdravila z lastnostmi indukcije jetrnih encimov lahko povečajo jetrni očistek levotiroksina.

Zaviralci proteaze:

V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na morebitno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir, in levotiroksinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z ritonavirjem spremljati tirotropin (TSH).

Metadon in 5-fluorouracil lahko povečata koncentracijo globulina, ki veže tiroksin, v serumu in posledično povečata potrebo po levotiroksinu.

Interakcije, ki vplivajo na druga zdravila

Antidiabetiki:

Levotiroksin lahko zmanjša antihiperglikemični učinek antidiabetikov. Zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo redno spremljati ravni glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s ščitničnim hormonom. Odmerek antihiperglikemičnih učinkovin je treba ustrezno prilagoditi. Če ne spremenite odmerka insulina ali peroralnih antidiabetikov, lahko zmanjšanje odmerka levotiroksina povzroči hipoglikemijo.

Kumarinski derivati:

Levotiroksin lahko poveča učinek kumarinskih derivatov zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih. Pri sočasnem zdravljenju je zato treba redno spremljati koagulacijo krvi ter ustrezno prilagoditi odmerek antikoagulantov (zmanjšanje odmerka).

Pripravki digitalisa

Ob začetku zdravljenja z levotiroksinom pri bolnikih, ki jemljejo digitalis, bo morda treba prilagoditi odmerek digitalisa. Pri bolnikih s hipertirozo bo morda v nadaljevanju zdravljenja treba postopoma povečevati odmerek digoksina, saj so bolniki na začetku zdravljenja precej občutljivi na digoksin.

Triciklični antidepresivi

Levotiroksin poveča občutljivost receptorjev na kateholamine in tako pospeši odziv na triciklične antidepresive (npr. amitriptilin, imipramin).

Simpatomimetične učinkovine

Učinek simpatomimetičnih učinkovin (npr. adrenalina) je povečan.

Fenitoin

Levotiroksin lahko poviša ravni fenitoina.

Interakcije pri laboratorijskih preiskavah

Mnoga zdravila lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo globulina, ki veže tiroksin, in posledično zmanjšajo potrebo po levotiroksinu, vključno z androgeni in anaboličnimi steroidi. Opažali so lažno nizke koncentracije v plazmi pri sočasnem zdravljenju s protivnetnimi zdravili, kot sta fenilbutazon ali acetilsalicilna kislina in levotiroksinom. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in levotiroksina povzroča prvotno prehodno povečanje koncentracije prostega T4 v serumu. Ob nadaljevanju zdravljenja se znova vzpostavijo normalne koncentracije T4 in TSH, zato bolniki postanejo klinično evtiroični.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Levotiroksin je jemalo večje število nosečnic in žensk v rodni dobi brez kakršnega koli do sedaj opaženega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Hipo- ali hiperaktivnost ščitnice pri materi pa lahko neugodno vpliva na razvoj ploda/njegovo zdravje.

V nosečnosti se lahko zahteve po levotiroksinu povečajo zaradi zvišanih ravni hormona estrogena. Delovanje ščitnice je zato treba spremljati tako med nosečnostjo kot po njej ter ustrezno prilagoditi odmerke ščitničnega hormona. Pri bolnicah, ki jemljejo levotiroksin, je treba raven TSH izmeriti med

vsakim trimesečjem. Povišano raven TSH v serumu je treba korigirati s povečanjem odmerka levotiroksina. Ker so ravni TSH v serumu po porodu podobne vrednostim pred spočetjem, se lahko odmerek levotiroksina zmanjša na odmerek pred nosečnostjo.

Zlasti v nosečnosti in med dojenjem je treba dosledno izvajati zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Glejte poglavje 4.3 za informacije v zvezi s sočasnim jemanjem levotiroksina in tirostatikov v nosečnosti.

Dojenje

Tudi pri zdravljenju z velikimi odmerki levotiroksina je količina ščitničnega hormona, ki preide v materino mleko med dojenjem, premajhna, da bi povzročila nastanek hipertiroze ali supresijo izločanja hormona TSH pri dojenčku. Vendar je ta lahko zadostna, da ovira presejanje za hipotirozo pri novorojenčku.

Supresijskih testov se ne sme opravljati med nosečnostjo ali dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni razpoložljivih študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ker je levotiroksin enak naravnemu ščitničnemu hormonu, ni pričakovati, da bi zdravilo Novtirox imelo vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti: redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) 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 katerokoli pomožno snov v tabletah zdravila Novtirox se lahko pojavijo alergijske reakcije na koži (eritem) in na predelu dihalnih poti (dispneja)
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	Hipertiroza (glejte poglavje 4.9)
Presnovne in prehranske motnje	Neznana	Povečan apetit, osteoporoza pri supresivnih odmerkih levotiroksina, predvsem pri ženskah po menopavzi, večinoma ob dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.9)
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	Alopecija pri otrocih, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana	Mišični krči, šibkost mišic, prezgodnje zapiranje epifiz pri otrocih
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana	Neredna menstruacija
Prirojene in dedne genetske okvare	Neznana	Kraniostenoz pri dojenčkih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana	Povišana telesna temperatura, preobčutljivost na toploto pri otrocih
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 Javno agencijo 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

Simptomi:

Neuravnovešeno zdravljenje ali preveliko odmerjanje levotiroksina lahko povzroči hipertirozo. Zvišana raven hormona T₃ je zanesljivejši znak prevelikega odmerjanja kot zvišane ravni hormonov T₄ ali fT₄. Poleg izrazitih neželenih učinkov se lahko pojavijo naslednji simptomi: nemir, zmedenost, razdražljivost, hiperaktivnost, glavobol, potenje, midriaza, tahikardija, aritmije, tahipneja, pireksija, pogostejše odvajanje blata in konvulzije. Pojavijo se lahko tudi psihiatrični simptomi, povezani s hipertirozo, vključno s

čustveno labilnostjo, utrujenostjo, anksioznostjo in nervoznostjo. Do pojava klinične hipertiroze lahko pride z zakasnitvijo do pet dni.

Priporoča se prekinitev zdravljenja in kontrolni pregled glede na obseg prevelikega odmerjanja.

V primerih zastrupitve (poskusi samomora) pri ljudeh so slednji dobro prenašali odmerke do 10 mg levotiroksina brez zapletov. Resni zapleti, kot je ogroženost življenjsko pomembnih funkcij (dihanje in pretok krvi), niso pričakovani, razen ob prisotnosti koronarne srčne bolezni. Vendar pa so po masivni ali kronični zastrupitvi občasno poročali o primerih tirotoksične krize, ki privede do epileptičnih napadov, srčnih aritmij, srčnega popuščanja in kome. Poročali so o posameznih primerih nenadne smrti zaradi odpovedi srca pri bolnikih, ki so več let zlorabljali levotiroksin.

O izjemnih primerih epileptičnih napadov so poročali pri epileptičnih bolnikih ob začetku zdravljenja z levotiroksinom, zlasti ob hitrem povečanju odmerka levotiroksina.

Čezmerna uporaba levotiroksina lahko povzroči zmanjšano mineralno gostoto kosti, predvsem pri ženskah po menopavzi.

Zdravljenje:

Zdravljenje je večinoma simptomatsko in podporno.

Cilj zdravljenja je ponovna vzpostavitev kliničnega in biokemičnega evtirotičnega stanja z ukinitvijo ali zmanjšanjem odmerka levotiroksina ter drugimi ukrepi, potrebnimi glede na klinično stanje.

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je mogoče črevesno absorpcijo zmanjšati z uporabo medicinskega oglja. Pri hudih beta-simpatikomimetičnih učinkih, kot so tahikardija, anksioznost, nemir in hiperkinezija, je mogoče simptome blažiti z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (propranololom), diazepamom in/ali klorpromazinom. Tirostatiki niso indicirani, saj je ščitnica že v povsem mirujočem stanju.

Pri izjemno velikih odmerkih (poskusih samomora) lahko uporabite plazmaferezo.

Prekomerno odmerjanje levotiroksina zahteva daljše obdobje spremljanja. Pri pojavu simptomov lahko pride do zakasnitve do 6 dni zaradi postopne pretvorbe levotiroksina v liotironin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni ščitnice; Ščitnični hormoni. *Oznaka ATC: H03AA01*

Mehanizem delovanja

Učinek sintetičnega levotiroksina, ki ga vsebuje zdravilo Novtirox, je enak naravnemu ščitničnemu hormonu, ki ga pretežno proizvaja ščitnica. Telo ne razlikuje med endogenim levotiroksinom in eksogenim levotiroksinom.

Farmakodinamični učinki

Po delni pretvorbi v liotironin (T_3), zlasti v jetrih in ledvicah ter po prehodu v telesne celice, je opaziti značilen vpliv ščitničnega hormona na razvoj, rast in presnovo, ki je uravnavan preko aktivacije receptorjev hormona T_3 .

Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni povzroča normalizacijo presnovnih procesov. Tako se na primer zvišana vrednost holesterola zaradi hipotiroze po uporabi levotiroksina znatno zniža.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Do $\leq 80\%$ peroralno zaužitega levotiroksina se absorbira pri jemanju na tešče večinoma iz zgornjega dela tankega črevesa, kar je v veliki meri odvisno od farmacevtske oblike. Absorpcija se znatno zmanjša, če je zdravilo zaužito s hrano. Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno po 2 do 3 urah 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 razpade v jetrih, ledvicah, možganih in mišicah.

Izločanje

Razpolovna doba levotiroksina je približno 7 dni, čeprav je krajša pri hipertirozi (3 do 4 dni) in daljša pri hipotirozi (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 samo majhna količina levotiroksina preide v materino mleko.

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

Posebne populacije bolnikov

Ledvična okvara

Zdi se, da ledvična bolezen nima nobenega pomembnega učinka na dispozicijo levotiroksina.

Jetrna okvara

Poslabšano jetrno delovanje lahko zmanjša konverzijo v T_3 in spremeni dispozicijo levotiroksina, kar je odvisno od resnosti zmanjšane delovanja jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so bili zaznani v študijah toksičnosti enkratnih odmerkov in s ponavljajočimi odmerki, so se pojavili samo pri velikih odmerkih.

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je zelo nizka.

Kronična toksičnost

Študije kronične toksičnosti so izvajali v različnih skupinah živali (podgane, psi). Pri velikih odmerkih so bili znaki hepatopatije, povečana pojavnost spontane nefroze in spremembe v masi organov opaženi pri podganah. Pri psih niso opazili pomembnih neželenih učinkov.

Mutagenost

Podatki o mutagenem potencialu levotiroksina niso na voljo. Doslej niso navajali suma ali dokaza o posledicah na potomstvo zaradi sprememb genoma, povzročenih s ščitničnimi hormoni. Levotiroksin ni bil mutagen v mišjem mikronukleusnem testu.

Kancerogenost

Dolgoročnih študij za ovrednotenje tumorogenega potenciala levotiroksina na živalih niso opravili.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Ščitnični hormoni prehajajo placento v zelo majhnih količinah.

Po dajanju levotiroksina v zgodnji brejosti podganam so se neželeni učinki, vključno s smrtjo ploda in novorojenih podgan, pojavili samo pri izjemno velikih odmerkih. Poročali so o nekaterih učinkih na oblikovanje okončin pri miših in učinkih na razvoj osrednjega živčevja pri činčilah, toda teratološke študije na morskih prašičkih in kuncih niso razkrile povečanega tveganja za kongenitalne anomalije.

Študije na živalih glede vpliva na plodnost niso znane. Ni podatkov o zmanjšanju plodnosti pri obeh spolih. Suma ali dokaza, da bi do tega lahko prišlo, ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza PH101 (E460)
predgelirani koruzni škrob
smukec (E553b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju HDPE plastenke je treba tablete porabiti v 2 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zdravilo Novtirox 25 mikrogramov tablete:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za zdravilo Novtirox 50 mikrogramov in 100 mikrogramov tablete:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za zdravilo Novtirox 150 mikrogramov in 200 mikrogramov tablete:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki je zaprta z belo polipropilensko (PP) navojno zaporko in zaščitnim indukcijskim tesnilom ter vsebuje 1-gramski bel polipropilenski vsebnik z absorbentom kisika. Ne odstranite vsebnika (ki vsebuje absorbent kisika) iz plastenke med uporabo zdravila.

Velikost pakiranja: 28, 50, 60, 84, 90, 100, 112 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02188/001-035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 6. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.01.2020