

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eferox, 25 mikrogramów, tabletki
Eferox, 50 mikrogramów, tabletki
Eferox, 100 mikrogramów, tabletki
Eferox, 200 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eferox, 25 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 25 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 50 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 50 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 100 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 100 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 200 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Eferox tabletki są białe, okrągłe, niepowlekane, do podziału przez nacisk, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem cyfrowym odpowiadającym mocy (25, 50, 100 lub 200) wytłoczonym po drugiej stronie. Tabletki mają średnicę około 7 mm i wysokość około 3 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Uwaga dotycząca podziału tabletki

Tabletkę umieścić na twardej, płaskiej powierzchni rowkiem dzielącym do góry. Aby podzielić tabletkę, należy nacisnąć kciukiem bezpośrednio na środek tabletki.



4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Wrodzona niedoczynność tarczycy u niemowląt.
- Nabyta niedoczynność tarczycy u dzieci, młodzieży i dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podane zalecenia dotyczące dawkowania są jedynie wytycznymi. Indywidualną dawkę dobową należy określić na podstawie wyników badań laboratoryjnych i badań klinicznych. U pacjentów z zachowaną resztkową czynnością tarczycy mniejsza dawka substytucyjna może być wystarczająca.

Ze względu na to, że u niektórych pacjentów stwierdza się zwiększone stężenia T_4 i fT_4 , lepszym punktem odniesienia dla dalszego leczenia jest stężenie TSH w surowicy.

Nabyta niedoczynność tarczycy

Dorośli

Dawka początkowa to 25 mikrogramów do 50 mikrogramów na dobę, zwiększana o 25 do 50 mikrogramów, w odstępach od 2 do 4 tygodni, aż do uzyskania prawidłowego metabolizmu. Docelowa dawka dobową powinna być w zakresie od 100 mikrogramów do 200 mikrogramów.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą wieńcową serca oraz u pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy, na początku leczenia hormonami tarczycy należy prowadzić ze szczególną ostrożnością. U tych pacjentów leczenie należy zacząć od małej dawki początkowej (na przykład 12,5 mikrogramów na dobę), która następnie powinna być zwiększana powoli w dłuższych odstępach czasu (na przykład stopniowe zwiększanie dawki o 12,5 mikrogramów co dwa tygodnie), z jednoczesnym częstym monitorowaniem stężenia hormonów tarczycy. Doświadczenie wskazuje, że mniejsze dawki są również wystarczające u osób o małej masie ciała.

Dzieci i młodzież

U dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy, zalecana początkowa dawka to od 12,5 do 50 mikrogramów na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach od 2 do 4 tygodni na podstawie oceny obrazu klinicznego i wartości stężeń hormonów tarczycy oraz TSH, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej. Dawka podtrzymująca to od 100 mikrogramów do 150 mikrogramów na m^2 powierzchni ciała.

Wrodzona niedoczynność tarczycy u niemowląt

U noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, u których ważna jest szybka substytucja, zalecana dawka początkowa wynosi od 10 mikrogramów do 15 mikrogramów na kg masy ciała na dobę przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie na podstawie oceny klinicznej oraz stężenia hormonów tarczycy i TSH.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, jako pojedynczą dawkę dobową stosowaną rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, najlepiej z niewielką ilością płynu (na przykład połową szklanki wody).

Niemowlętom należy podawać pełną dawkę dobową jednorazowo, co najmniej pół godziny przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, z niewielką ilością wody, aby ułatwić połknięcie. Jeśli to konieczne, tabletkę można podzielić. Nie zaleca się kruszenia tabletek i przygotowywania zawiesiny w wodzie lub innych płynach, ponieważ może to prowadzić do niedokładnego dawkowania.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieleczona nadczynność tarczycy, nieleczona tyreotoksykoza.
- Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy.
- Nieleczona niedoczynność przysadki.
- Leczenia produktem leczniczym Eferox nie wolno rozpoczynać po ostrym zawale mięśnia sercowego, w przypadku ostrego zapalenia mięśnia sercowego oraz podczas ostrego zapalenia wszystkich warstw serca (*pancarditis*).
- Leczenie skojarzone nadczynności tarczycy lewotyroksyną z lekami przeciwtarczycowymi nie

jest wskazane w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hormonów tarczycy nie powinno się podawać w celu zmniejszenia masy ciała. U pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy, leczenie lewotyroksyną nie powoduje zmniejszenia masy ciała. Większe dawki mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane, takie jak objawy nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.9), zwłaszcza z niektórymi substancjami, stosowanymi w celu redukcji masy ciała, zwłaszcza z aminami sympatykomimetycznymi (patrz punkt 4.5).

Jeśli konieczna jest zmiana na inny produkt leczniczy zawierający lewotyroksynę, konieczne jest ściśle monitorowanie, w tym monitorowanie kliniczne i biologiczne w okresie przejściowym, ze względu na potencjalne ryzyko zaburzenia równowagi czynności tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki.

W celu utrzymania równowagi czynności tarczycy konieczne jest zachowanie ostrożności w następujących przypadkach:

- u pacjentek w ciąży lub planujących zajść w ciążę (patrz punkt 4.6),
- w przypadku wrodzonej lub nabytej w dzieciństwie niedoczynności tarczycy,
- w terapii supresyjnej u pacjentów z rakiem tarczycy w wywiadzie, w szczególności w przypadku pacjentów o słabej kondycji zdrowotnej lub w podeszłym wieku,
- u pacjentów z ośrodkową niedoczynnością tarczycy,
- u pacjentów z objawami ze strony serca,
- u pacjentów z cukrzycą lub moczówką prostą, jak również u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem terapii hormonalnej tarczycy należy najpierw wykluczyć lub leczyć następujące choroby lub stany:

- chorobę wieńcową serca,
- dusznicę bolesną,
- miażdżycę,
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- niedoczynność przysadki i (lub) kory nadnerczy,
- autonomiczną czynność tarczycy.

W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zastosować odpowiednią terapię zastępczą przed rozpoczęciem stosowania lewotyroksyny, aby zapobiec ostrej niewydolności kory nadnerczy (patrz punkt 4.3).

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy lub uogólnionego niedoboru hormonów przysadki należy ustalić, czy występuje również niedoczynność kory nadnerczy. Leczenie lewotyroksyną pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy, może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, osłabienie, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, niedociśnienie tętnicze krwi i przełom nadnerczowy. U takich pacjentów przed podaniem lewotyroksyny sodowej zalecane jest wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami.

Jeśli podejrzewa się autonomiczną czynność tarczycy, zaleca się wykonanie testu TRH lub scyntygrafii supresyjną.

Bezwzględnie należy unikać indukcji nadczynności tarczycy, nawet stosunkowo łagodnym produktem leczniczym w przypadku: choroby wieńcowej, niewydolności serca, tachyarytmii, przewlekłej niedoczynności tarczycy lub u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Należy starannie dobrać dawkę początkową, jak również ostrożnie ją zwiększać, ponieważ zbyt duża dawka początkowa bądź zbyt gwałtowne jej zwiększenie może spowodować lub pogorszyć objawy duszniczy,

zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub może doprowadzić do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy częściej kontrolować u tych pacjentów stężenia hormonów tarczycy (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z podejrzeniem choroby sercowo-naczyniowej lub z grupy wysokiego ryzyka, zaleca się przeprowadzenie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia lewotyroksyną, w celu wykrycia zmian odpowiadających chorobie niedokrwiennej, ponieważ wymaga to rozpoczynania leczenia lewotyroksyną od małej dawki, a następnie ostrożnego jej zwiększania, aby uniknąć pogorszenia objawów niedokrwienia lub zawału serca.

Długotrwałe stosowanie terapii lewotyroksyną sodową wiązało się ze zwiększoną resorpcją kości i powodowało zmniejszenie mineralnej gęstości kości. Podczas leczenia lewotyroksyną kobiet w wieku pomenopauzalnym, które są bardziej narażone na osteoporozę, należy częściej kontrolować czynność tarczycy w celu uniknięcia nadmiernych stężeń lewotyroksyny we krwi, a dawkę lewotyroksyny należy zmniejszyć do najmniejszego możliwego stężenia.

Należy zachować ostrożność podczas podawania lewotyroksyny pacjentom z padaczką w wywiadzie. Rzadko zgłaszano występowanie napadów padaczkowych w związku z rozpoczynaną terapią lewotyroksyną sodową i mogą one mieć związek z oddziaływaniem hormonów tarczycy na próg drgawkowy.

Na początku stosowania lewotyroksyny u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychicznych należy rozpoczynać leczenie od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać. Zaleca się monitorowanie takich pacjentów. W przypadku pojawienia się objawów psychicznych, należy rozważyć dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Rozpoczynając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy.

Należy poinformować rodziców dzieci otrzymujących hormony tarczycy o możliwości wystąpienia częściowego łysienia w ciągu kilku pierwszych miesięcy terapii; działanie to jest zazwyczaj przemijające i zwykle włosy odrastają.

Pacjentów z obrzękiem śluzowatym cechuje większa wrażliwość na hormony tarczycy; u tych pacjentów dawka początkowa powinna być mała i należy ją zwiększać powoli.

Lewotyroksyna jest wchłaniana w mniejszym stopniu u pacjentów z zespołem złego wchłaniania. Zalecane jest leczenie nieprawidłowego wchłaniania, aby zapewnić skuteczne leczenie lewotyroksyną przy zastosowaniu właściwej dawki lewotyroksyny.

Eferox zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wpływające na inne produkty lecznicze

Pochodne kumaryny

Lewotyroksyna może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, ponieważ lewotyroksyna wypiera leki przeciwzakrzepowe z ich połączeń z białkami. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków konieczne jest regularne monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi i w razie konieczności należy dostosować dawkę leku przeciwzakrzepowego (zmniejszenie dawki).

Leki przeciwcukrzycowe

Lewotyroksyna może osłabiać działanie leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. Dlatego

u pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy należy często kontrolować, zwłaszcza na początku leczenia hormonalnego tarczycy. W razie potrzeby należy zmodyfikować dawkowanie leków przeciwcukrzycowych. Zmniejszenie dawki lewotyroksyny może powodować hipoglikemię, jeśli nie zostanie zmienione dawkowanie insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Lewotyroksyna zwiększa wrażliwość na katecholaminy, przyspieszając przez to reakcję na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylinę, imipraminę, dosulepinę). Jednoczesne stosowanie leków może nasilać zaburzenia rytmu serca.

Leki sympatykomimetyczne

Lewotyroksyna nasila działanie leków sympatykomimetycznych (np. adrenaliny lub fenylefryny).

Produkty naparstnicy

Jeśli leczenie lewotyroksyną rozpoczyna się u pacjentów przyjmujących produkty naparstnicy, konieczne może być skorygowanie dawki produktu naparstnicy. Pacjenci z nadczynnością tarczycy mogą wymagać stopniowego zwiększania dawki digoksyny w miarę leczenia, ponieważ początkowo są oni stosunkowo wrażliwi na digoksynę.

Fenytoina

Lewotyroksyna może zwiększać stężenia fenytoiny.

Interakcje wpływające na lewotyroksynę

Propylotiouracyl, glikokortykoidy, propranolol, lit, jodek, doustne środki kontrastowe i leki beta-adrenolityczne

Substancje te hamują przekształcanie się T_4 w T_3 i w związku z tym zmniejszają działanie terapeutyczne lewotyroksyny.

Amiodaron i środki kontrastowe zawierające jod

Z powodu dużej zawartości jodu, środki te mogą inicjować zarówno nadczynność jak i niedoczynność tarczycy. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z wolem guzkowym, z ewentualną niewykrytą czynnością autonomiczną tarczycy. W wyniku oddziaływania amiodaronu na czynność tarczycy konieczne może być skorygowanie dawki lewotyroksyny.

Leki przeciwzapalne, furosemid, klofibrat

Salicylany, fenylobutazon, duże dawki furosemidu (250 mg), klofibrat i inne substancje mogą powodować wypieranie lewotyroksyny z jej połączeń z białkami osocza. Prowadzi to do zwiększenia stężenia wolnej lewotyroksyny (ft_4) w osoczu.

Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwpadaczkowe, takie jak: karbamazepina i fenytoina, poprawiają metabolizm hormonów tarczycy i mogą powodować ich wypieranie z białek osocza. Rozpoczęcie lub przerwanie leczenia przeciwpadaczkowego może wymagać zmodyfikowania dawki lewotyroksyny.

Sertralina, chlorochina/proguanil

Substancje te zmniejszają skuteczność lewotyroksyny i zwiększają stężenie TSH w surowicy.

Żywyce jonowymienne

Cholestyramina, sole wapnia, glinu, magnezu, żelaza, sulfoniany polistyrenu, sukralfat, lantan, żywyce wiążące kwasy żółciowe (np. kolestypol), żywyce jonowymienne anionowe/kationowe (np. sulfonian polistyrenu, sewelamer), cymetydyna oraz inhibitory pompy protonowej zmniejszają wchłanianie lewotyroksyny. Należy zachować możliwie jak najdłuższy odstęp czasowy, tj. co najmniej od 4 do 5 godzin, pomiędzy podaniem dawki lewotyroksyny i wyżej wymienionych leków, aby zapobiec interakcjom w żołądku lub jelicie cienkim.

Produkty lecznicze o właściwościach pobudzających aktywność enzymów

Barbiturany, ryfampicyna, prymidon oraz inne produkty lecznicze o właściwościach pobudzających enzymy wątrobowe mogą zwiększać wątrobowy klirens lewotyroksyny.

Inhibitory proteazy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na potencjalną interakcję między produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. Należy monitorować hormon stymulujący tarczycę (TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.

Metadon, 5-fluorouracyl

Substancje te mogą zwiększać stężenie globuliny wiążącej tyroksynę w surowicy, a tym samym zwiększać zapotrzebowanie na lewotyroksynę.

Inhibitory kinazy tyrozynowej

Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynib i sunitynib) może być związane ze zwiększonym zapotrzebowaniem na lewotyroksynę u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

Środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie

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

Androgeny

Androgeny mogą zmniejszać stężenie globuliny wiążącej lewotyroksynę w surowicy.

Statyny

Raporty wskazują, że niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny), takie jak symwastatyna i lowastatyna, mogą zwiększać zapotrzebowanie na hormony tarczycy u pacjentów przyjmujących lewotyroksynę. Nie wiadomo, czy dotyczy to wszystkich statyn. W przypadku jednoczesnego stosowania lewotyroksyny i statyn może być konieczne ściśle monitorowanie czynności tarczycy i odpowiednie dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu otyłości (w tym orlistat)

Leki stosowane w leczeniu otyłości, takie jak orlistat, mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny i (lub) soli jodu, co może powodować niedoczynność tarczycy. Aby temu zapobiec, lewotyroksyna i leki wspomagające zmniejszenie masy ciała, takie jak orlistat, należy podawać w odstępie co najmniej 4 godzin. Konieczne jest regularne monitorowanie zmian w czynności tarczycy.

Produkty zawierające soję i diety bogate w błonnik

Produkty zawierające soję i diety bogate w błonnik mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny z jelita. U dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, na diecie bogatej w produkty sojowe, leczonych lewotyroksyną zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia TSH w surowicy. W celu uzyskania prawidłowych wartości stężenia T₄ i TSH konieczne może być podawanie niezwykle dużych dawek lewotyroksyny. W trakcie stosowania diety bogatej w produkty sojowe oraz po jej zakończeniu, należy dokładnie monitorować stężenia T₄ i TSH w surowicy; konieczne może być dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych

Wiele leków może wpływać na badania czynności tarczycy i należy brać to pod uwagę podczas monitorowania pacjentów poddawanych terapii lewotyroksyną.

Fałszywie małe stężenie w osoczu obserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania leczenia przeciwpalnego, np. fenylobutazonem lub kwasem acetylosalicylowym oraz leczenia lewotyroksyną. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i lewotyroksyny może początkowo powodować przemijające zwiększenie wolnej T₄ w surowicy. Kontynuacja podawania tych leków prowadzi do uzyskania prawidłowego stężenia wolnej T₄ i TSH, co oznacza, że pacjenci

osiągają klinicznie prawidłowy stan czynności tarczycy.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Leczenie lewotyroksyną należy prowadzić bez przerwy, szczególnie w czasie ciąży. Ze względu na zwiększone stężenie TSH w surowicy, które może wystąpić już w 4 tygodniu ciąży, kobiety w ciąży przyjmujące lewotyroksynę powinny kontrolować stężenie TSH w trakcie każdego trymestru ciąży, w celu potwierdzenia, że wartości TSH w surowicy matki mieszczą się w referencyjnym zakresie dla każdego trymestru ciąży. Zwiększone stężenie TSH w surowicy powinno zostać zmniejszone poprzez zwiększenie dawki lewotyroksyny. Po porodzie należy natychmiast przywrócić dawkowanie sprzed ciąży, ponieważ stężenie TSH po porodzie jest porównywalne do wartości sprzed ciąży. Stężenie TSH w surowicy powinno powrócić do wartości prawidłowych po 6 - 8 tygodniach po porodzie.

Doświadczenie wykazało, że nie ma dowodów na teratogenne i (lub) na toksyczne działanie leku na płód człowieka, jeśli lek stosuje się w zalecanych dawkach terapeutycznych. Zarówno niedoczynność jak i nadczynność tarczycy u matki mogą mieć niekorzystny wpływ na wyniki badań płodu i jego dobry stan zdrowia. Nadmiernie duże dawki lewotyroksyny w czasie ciąży mogą mieć negatywny wpływ na rozwój płodu i rozwój po urodzeniu.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie lewotyroksyny z lekami przeciwtarczycowymi jako terapii wspomagającej w leczeniu nadczynności tarczycy w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Takie leczenie skojarzone z lewotyroksyną może powodować konieczność zastosowania większych dawek leków przeciwtarczycowych, o których wiadomo, że przenikają przez łożysko i indukują niedoczynność tarczycy u niemowlęcia.

Karmienie piersią

Leczenie lewotyroksyną powinno być kontynuowane podczas karmienia piersią. Lewotyroksyna przenika do mleka matki podczas karmienia piersią, jednak stężenia osiągnięte przy zalecanych dawkach terapeutycznych nie są wystarczające do tego, aby spowodować rozwój nadczynności lub supresję wydzielania TSH u niemowlęcia. Niemniej jednak może mieć to wpływ na wyniki badań przesiewowych niedoczynności tarczycy u noworodka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewotyroksyna nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zwykle wskazują na zwiększone dawkowanie i zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia na kilka dni.

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu i podano je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania oceniano zgodnie z poniższą konwencją:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych jest **nieznana**:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę na skórze, świąd i obrzęk. W przypadku nadwrażliwości na lewotyroksynę lub

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
	którąkolwiek z substancji pomocniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne skóry (rumień) oraz zaburzenia układu oddechowego (duszności).
Zaburzenia endokrynologiczne	Przełom tarczycowy ¹ , nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, pobudzenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie, ból głowy, drgawki
Zaburzenia serca	Dusznicza bolesna, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze krwi, zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, osteoporoza (w czasie stosowania dawek supresyjnych lewotyroksyny, szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie, obrzęk
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała

¹ U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane spowodowane dużymi stężeniami hormonów tarczycy. Jest to tak zwany „przełom tarczycowy” z którymkolwiek z następujących objawów: bardzo wysoka gorączka, tachykardia, arytmia, niedociśnienie tętnicze krwi, niewydolność serca, żółtaczką, splątanie, drgawki i śpiączka.

Dzieci i młodzież

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Przemijająca utrata włosów
Zaburzenie mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Przedwczesne zarastanie nasad kości u dzieci
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana	Zmniejszenie objętości czaszki u niemowląt
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Nietolerancja gorąca

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Zwiększone stężenie T_3 jest wiarygodnym wskaźnikiem przedawkowania, lepszym niż zwiększone stężenie T_4 lub f T_4 .

W większości przypadków objawy kliniczne nie występują. Objawy przedawkowania mogą obejmować: gorączkę, ból w klatce piersiowej (dusznicą), bardzo szybkie lub nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, ból głowy, niepokój, nagłe zaczerwienienie, pocenie się, biegunkę, drżenie, bezsenność, bardzo wysoką gorączkę. U predysponowanych pacjentów zgłaszano pojedyncze przypadki napadów padaczkowych, w przypadku przekroczenia indywidualnego progu tolerancji. U pacjentów ze współistniejącą chorobą serca może wystąpić zwiększona toksyczność. Wystąpienie klinicznej nadczynności tarczycy może być opóźnione do 5 dni.

Postępowanie

Zaleca się przerwanie leczenia i przeprowadzenie badania kontrolnego, zależnie od stopnia przedawkowania.

Należy podać węgiel leczniczy, jeśli w ciągu 1 godziny pacjent dorosły połknął więcej niż 10 mg lub dziecko połknęło więcej niż 5 mg. Jeśli pacjent dorosły połknął więcej niż 10 mg lub dziecko połknęło więcej niż 5 mg, należy pobrać krew do badania w ciągu od 6 do 12 godzin, w celu oznaczenia stężenia wolnej tyroksyny. Nie ma pilnej potrzeby wykonania badania i można poczekać 1 dzień po incydencie. Pacjenci z prawidłowym stężeniem wolnej tyroksyny nie wymagają obserwacji. Pacjenci z dużymi stężeniami wolnej tyroksyny powinni być poddani badaniu po 3 - 6 dniach po połyknięciu w celu wykrycia opóźnionej nadczynności tarczycy. Cechy klinicznej nadczynności tarczycy powinny być kontrolowane z zastosowaniem beta-adrenolityków, np. propranololu. W przypadku zażycia bardzo dużych dawek, może być pomocne wykonanie plazmaferezy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony tarczycy

Kod ATC: H03AA01

Mechanizm działania

Syntetyczna lewotyroksyna wywiera identyczne działanie jak występujący naturalnie, główny hormon wydzielany przez tarczycę. Organizm nie jest w stanie odróżnić lewotyroksyny endogennej od egzogennej.

Działanie farmakodynamiczne

Po częściowej konwersji do liotyroniny (T_3), głównie w wątrobie i nerkach, i po przeniknięciu do wnętrza komórek, zauważa się charakterystyczny dla hormonów tarczycy wpływ na rozwój, wzrost i metabolizm, następujący po aktywacji receptorów T_3 . Terapia zastępcza hormonami tarczycy prowadzi do normalizacji procesów metabolicznych. Na przykład, zwiększone stężenie cholesterolu

na skutek niedoczynności tarczycy znacząco zmniejszy się po podaniu lewotyroksyny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, na czczo, w dużej zależności od postaci galenowej leku, lewotyroksyna wchłania się głównie w górnym odcinku jelita cienkiego w 80%. Wchłanianie to jest znacznie ograniczone, jeśli produkt podaje się z posiłkiem.

Maksymalne stężenie w surowicy krwi jest osiągane po około 2-3 godzinach od podania.

Po rozpoczęciu terapii doustnej początek działania obserwuje się po upływie 3 do 5 dni.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 10-12 l. Stopień wiązania lewotyroksyny ze specyficznymi białkami transportowymi wynosi około 99,97%. Ponieważ wiązanie hormonu z białkami nie jest kowalencyjne, to związany hormon podlega stałej i bardzo szybkiej wymianie z frakcją wolnego hormonu.

Metabolizm

Klirens metaboliczny lewotyroksyny wynosi około 1,2 l osocza na dobę. Produkt leczniczy ulega rozkładowi głównie w wątrobie, w nerkach, w mózgu i w mięśniach.

Eliminacja

Okres półtrwania lewotyroksyny wynosi około 7 dni, aczkolwiek w nadczynności tarczycy jest krótszy (3-4 dni), zaś w niedoczynności tarczycy dłuższy (około 9-10 dni). Około 20 do 40% lewotyroksyny jest wydalane z kałem i 30 do 55% dawki lewotyroksyny jest wydalane z moczem.

Lewotyroksyna przenika przez łożysko tylko w niewielkich ilościach. Podczas leczenia prawidłowymi dawkami tylko niewielkie ilości lewotyroksyny przenikają do mleka matki. Ze względu na duży stopień wiązania lewotyroksyny z białkami, lewotyroksyna nie daje się usuwać w zabiegach dializy i hemoperfuzji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i podaniu wielokrotnym występowały tylko przy dużych dawkach.

Toksyczność ostra

Toksyczność ostra lewotyroksyny jest bardzo mała.

Toksyczność przewlekła

Badanie toksyczności przewlekłej przeprowadzono na zwierzętach różnych gatunków (szczury, psy). U szczurów, otrzymujących duże dawki lewotyroksyny, zaobserwowano objawy uszkodzenia wątroby, wzrost częstości występowania spontanicznego obumierania kłębuszków nerkowych, a także zmiany masy narządów wewnętrznych. U psów nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych.

Działanie mutagenne

Brak dostępnych danych dotyczących działania mutagennego lewotyroksyny. Dotychczas nie zgłoszono podejrzenia, że hormony tarczycy powodują w czasie ciąży uszkodzenie genomu u potomstwa.

Lewotyroksyna nie wykazała działania mutagennego w testach mikrojądrowych u szczurów.

Działanie karcynogenne

Nie prowadzono długotrwałych badań z lewotyroksyną na zwierzętach.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Hormony tarczycy przenikają przez łożysko w niewielkich ilościach.

Po podaniu lewotyroksyny we wczesnym okresie ciąży u szczurów, działania niepożądane, w tym

śmierć płodów lub noworodków, występowały tylko w przypadku podawania bardzo dużych dawek. Zaobserwowano pewien wpływ na rozwój kończyn u myszy i na rozwój ośrodkowego układu nerwowego u szynszyli, jednak badania nad teratogennością u świnek morskich i królików nie wykazały zwiększenia występowania wad wrodzonych.

Dane dotyczące wpływu na płodność są ograniczone. Badania na myszach przy zastosowaniu dużych dawek lewotyroksyny wykazały zmniejszenie aktywności seksualnej samców i wystąpienie laktacji u samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Magnezu tlenek, ciężki
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian, pochodzenia roślinnego

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

25 mikrogramów, 50 mikrogramów – 18 miesięcy
100 mikrogramów, 200 mikrogramów – 27 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry PVC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 15, 20, 30, 50, 60, 84, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eferox, 25 mikrogramów: 25925
Eferox, 50 mikrogramów: 25926
Eferox, 100 mikrogramów: 25927
Eferox, 200 mikrogramów: 25928

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.09.2020