

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eferox, 25 mikrogramów, tabletki
Eferox, 50 mikrogramów, tabletki
Eferox, 75 mikrogramów, tabletki
Eferox, 88 mikrogramów, tabletki
Eferox, 100 mikrogramów, tabletki
Eferox, 112 mikrogramów, tabletki
Eferox, 125 mikrogramów, tabletki
Eferox, 137 mikrogramów, tabletki
Eferox, 150 mikrogramów, tabletki
Eferox, 175 mikrogramów, tabletki
Eferox, 200 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eferox, 25 mikrogramów, tabletki

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

Eferox, 50 mikrogramów, tabletki

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

Eferox, 75 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 75 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 88 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 88 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 100 mikrogramów, tabletki

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

Eferox, 112 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 112 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 125 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 125 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 137 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 137 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 150 mikrogramów, tabletki

Każda tabletką zawiera 150 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 175 mikrogramów, tabletki

Każda tabletki zawiera 175 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*Levothyroxinum natricum*).

Eferox, 200 mikrogramów, tabletki

Każda tabletki zawiera 200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej bezwodnej (*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, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 lub 200) wytłoczonym po drugiej stronie. Tabletki mają średnicę około 7 mm i wysokość około 3 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eferox, 25-200 mikrogramów, tabletki

- Niedoczynność tarczycy
- Zapobieganie nawrotom wola po resekcji wola u pacjentów w stanie eutyreozy
- Łagodne wole u pacjentów w stanie eutyreozy
- Terapia supresyjna i substytucyjna w raku tarczycy, zwłaszcza po tyreoidektomii.

Produkt leczniczy Eferox, 25-100 mikrogramów, tabletki

- Terapia skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtruczycowych w nadczynności tarczycy, po osiągnięciu stanu eutyreozy.

Produkt leczniczy Eferox, 100/150/200 mikrogramów, tabletki

- Test hamowania czynności tarczycy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie hormonami tarczycy/terapia substytucyjna

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.

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 i u pacjentów z dużym wolem guzkowym.

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.

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 na dobę.

Wrodzona niedoczynność tarczycy u noworodków i 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.

<u>Wskazanie</u>	<u>Zalecane dawkowanie</u> (mikrogramy lewotyroksyny sodowej na dobę)	
Niedoczynność tarczycy u pacjentów dorosłych – dawka początkowa – dawka podtrzymująca (zwiększenie dawki o 25 do 50 mikrogramów w odstępach od 2 do 4 tygodni)	25-50 100-200	
Niedoczynność tarczycy u dzieci – dawka początkowa – dawka podtrzymująca (zwiększenie dawki w odstępach od 2 do 4 tygodni)	12,5-50 100-150 mikrogramów/ m^2 powierzchni ciała	
Niedoczynność tarczycy u noworodków i niemowląt – dawka początkowa przez pierwsze 3 miesiące – dawka podtrzymująca	10-15 mikrogramów na kg mc. dawkowanie indywidualnie dostosowane do stanu klinicznego oraz wartości hormonów tarczycy i TSH	
Zapobieganie nawrotom wola po resekcji wola	75–200	
Wole łagodne u pacjentów w stanie eutyreozy	75 – 200	
Terapia supresyjna i substytucyjna w raku tarczycy	150 – 300	
Terapia skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtarczycowych w nadczynności tarczycy	50-100	
Zastosowanie diagnostyczne w testach hamowania czynności tarczycy	Eferox, 100 mikrogramów, tabletki	200 mikrogramów (co odpowiada 2 tabletkom) na dobę (przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym)

	Eferox, 150 mikrogramów, tabletki	150 mikrogramów (co odpowiada 1 tabletkę) na dobę (przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym)
	Eferox, 200 mikrogramów, tabletki	200 mikrogramów (co odpowiada 1 tabletkę) na dobę (przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym)

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, jako pojedynczą dawkę dobową stosowaną rano, na czczo, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, 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.

Uwaga dotycząca podziału tabletki

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



Czas trwania leczenia

W większości przypadków, leczenie trwa przez całe życie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy i po tyroidektomii z powodu raka tarczycy; kilka miesięcy lub lat, a nawet przez całe życie u pacjentów z wolem w stanie eutyreozy i w przypadku profilaktyki nawrotu wola lub w przypadku terapii wspomagającej leczenie nadczynności tarczycy, czas trwania leczenia zależy od długości leczenia tyreostatycznego.

W leczeniu wola w stanie eutyreozy konieczny okres leczenia wynosi od 6 miesięcy do 2 lat. Jeśli leczenie lewotyroksyną nie przyniosło pożądanego efektu w tym czasie, należy rozważyć inne możliwości terapeutyczne.

W celu przeprowadzenia testów supresyjnych tarczycy, należy przyjmować 150 lub 200 mikrogramów lewotyroksyny na dobę przez 14 dni.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieleczona nadczynność tarczycy.
- Nieleczona subkliniczna (zmniejszone stężenie TSH w surowicy przy prawidłowych stężeniach T₃ i T₄ o dowolnej etiologii) lub jawna tyreotoksykoza.
- Nieleczona niedoczynność 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).

U pacjentów stosujących jednocześnie lewotyroksynę z niektórymi lekami odchudzającymi, takimi jak orlistat, może wystąpić zmniejszona kontrola niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.5). Aby tego uniknąć, lewotyroksynę i leki zmniejszające masę ciała, takie jak orlistat, należy podawać w odstępie co najmniej 4 godzin. Konieczne jest regularne monitorowanie czynności tarczycy.

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,
- dławicę piersiową,
- miażdżycę,
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- niedoczynność przysadki i (lub) kory nadnerczy,
- autonomiczną czynność tarczycy.

Przed wykonaniem testów supresyjnych tarczycy, powyższe stany lub choroby należy także wykluczyć lub leczyć, z wyjątkiem autonomicznej czynności tarczycy, która może być powodem wykonania testu supresyjnego tarczycy.

W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zastosować odpowiednią terapię substytucyjną przed rozpoczęciem stosowania lewotyroksyny, aby zapobiec ostrej niewydolności kory nadnerczy (patrz punkt 4.3). 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 zalecane jest wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami.

Terapia substytucyjna tarczycy może spowodować konieczność zastosowania większych dawek insuliny lub innej terapii przeciwcukrzycowej (patrz punkt 4.5). Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z cukrzycą i moczówką prostą.

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

testu hamowania czynności tarczycy przed wykonaniem scyntygrafii.

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 dławicy piersiowej, 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 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 (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas podawania lewotyroksyny pacjentom z padaczką w wywiadzie. Rzadko zgłaszano występowanie napadów padaczkowych w związku z rozpoczynaną terapią lewotyroksyną lub kiedy dawkę lewotyroksyny gwałtownie zwiększono i mogą one mieć związek z działaniem hormonów tarczycy na próg drgawkowy.

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Biotyna może wpływać na wyniki badań immunologicznych tarczycy opartych na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywego zmniejszenia lub fałszywego zwiększenia wartości wyników badań. Ryzyko takiego wpływu zwiększa się wraz z dawką biotyny.

Podczas interpretacji wyników badań laboratoryjnych należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu biotyny, zwłaszcza jeśli stwierdzi się brak spójności wyników z obrazem klinicznym.

Jeśli przeprowadza się badania czynności tarczycy u pacjentów przyjmujących produkty zawierające biotynę, należy poinformować o tym pracowników laboratorium. Należy zastosować alternatywne metody oznaczania, nie ulegające wpływowi biotyny, jeśli są one dostępne (patrz punkt 4.5).

Eferox zawiera sól

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

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zmniejszające wchłanianie lewotyroksyny

Żywiec jonowymienne

Cholestyramina, sole wapnia, glinu, magnezu, żelaza, sulfonian polistyrenu, sukralfat, lantan, żywice wiążące kwasy żółciowe (np. kolestypol), żywice jonowymiennne 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 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 T_4 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 T_4 i TSH w surowicy; konieczne może być dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu otyłości (w tym orlistat)

Niedoczynność tarczycy i (lub) zmniejszona kontrola niedoczynności tarczycy może wystąpić u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewotyroksynę i orlistat. Może to być spowodowane zmniejszonym wchłanianiem lewotyroksyny i (lub) soli jodu (patrz punkt 4.4).

Inhibitory pompy protonowej (IPP)

Jednoczesne podawanie z IPP może spowodować zmniejszenie wchłaniania hormonów tarczycy ze względu na zwiększenie pH soku żołądkowego wywołane przez IPP.

Podczas jednoczesnego leczenia zaleca się regularne kontrolowanie czynności tarczycy oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Konieczne może być zwiększenie dawki hormonów tarczycy.

Należy również zachować ostrożność podczas kończenia leczenia IPP.

Interakcje wpływające na lewotyroksynę

Propylotiouracyl, glikokortykosteroidy, 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 działania amiodaronu na czynność tarczycy konieczne może być skorygowanie dawki lewotyroksyny.

Leki przeciwzapalne, furosemid, kłofibrat

Salicylany, fenylobutazon, duże dawki furosemidu (250 mg), kłofibrat i inne substancje mogą powodować wypieranie lewotyroksyny z jej połączeń z białkami osocza. Prowadzi to do zwiększenia stężenia wolnej lewotyroksyny (fT₄) 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.

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

Podczas stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny oraz w trakcie pomenopauzalnej hormonalnej terapii substytucyjnej, 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 ścisłe monitorowanie czynności tarczycy i odpowiednie dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Sertralina, chlorochina/proguanil

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej

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

Działanie leków będących induktorami enzymów cytochromu P-450

Leki indukujące enzymy, takie jak barbiturany, ryfampicyna, prymidon oraz produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum* L.), mogą zwiększać wątrobowy klirens lewotyroksyny, powodując zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy w surowicy.

Dlatego u pacjentów stosujących leczenie hormonalne w związku z chorobami tarczycy może być konieczne zwiększenie dawki hormonu tarczycy, jeśli leki te są podawane jednocześnie.

Inhibitory proteazy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na potencjalną interakcję między produktami leczniczymi 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.

Interakcje wpływające na inne produkty lecznicze

Leki przeciwcukrzycowe

Lewotyroksyna może osłabiać działanie leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. Dlatego u pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy we krwi należy regularnie 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.

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).

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.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

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

Leki sympatykomimetyczne

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

Fenytoina

Lewotyroksyna może zwiększać stężenia fenytoiny.

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 przeciwzapalnego, 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.

Biotyna może wpływać na wyniki badań immunologicznych tarczycy, opartych na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywego zmniejszenia lub fałszywego zwiększenia wartości wyników badań (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Leczenie lewotyroksyną należy prowadzić bez przerwy w czasie ciąży. Zapotrzebowanie na lewotyroksynę może zwiększyć się w okresie ciąży z powodu zwiększonego stężenia estrogenu.

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 ludzki, 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 wskazane 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.

Podczas ciąży nie wolno przeprowadzać testów supresyjnych.

Karmienie piersią

Leczenie lewotyroksyną powinno być kontynuowane w okresie karmienia piersią. Lewotyroksyna przenika do mleka kobiecego w okresie 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.

W okresie karmienia piersią nie wolno przeprowadzać testów supresyjnych.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na to, że lewotyroksyna jest identyczna z naturalnie występującym hormonem tarczycy nie oczekuje się, że będzie miała 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 (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 którąkolwiek z substancji pomocniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne skóry (rumień) oraz zaburzenia układu oddechowego (duszność).
Zaburzenia endokrynologiczne	Przełom tarczycowy ¹ , nadczynność tarczycy (patrz punkt 4.9)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, pobudzenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie, ból głowy, drgawki

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze krwi, zacierwienie
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, głównie w przypadku leczenia przez długi okres)
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, żółtaczka, 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 temperatury

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

Nadczynność tarczycy może być wynikiem niezrównoważonego leczenia lub przedawkowania lewotyroksyną. Zwiększone stężenie T_3 jest wiarygodnym wskaźnikiem przedawkowania, lepszym niż zwiększone stężenie T_4 lub fT_4 .

Objawy przedawkowania mogą obejmować (oprócz zaostrzenia się działań niepożądanych): pobudzenie, dezorientację, drażliwość, gorączkę, ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), bardzo szybkie lub nieregularne bicie serca, szybkie oddychanie, skurcze mięśni, ból głowy, niepokój, nadpobudliwość, nagłe zaczerwienienie, pocenie się, rozszerzenie źrenic, biegunkę, drżenie, bezsenność, bardzo wysoką gorączkę, chwiejność emocjonalną, zmęczenie, lęki i nerwowość. U predysponowanych pacjentów zgłaszano pojedyncze przypadki napadów padaczkowych, w przypadku przekroczenia indywidualnego progu tolerancji.

W przypadkach zatrucia (próby samobójcze) u ludzi, tolerowane były dawki lewotyroksyny wynoszące do 10 mg bez jakichkolwiek powikłań. Ciężkie powikłania, takie jak: zagrożenie podstawowych czynności życiowych (oddychanie i krążenie) są mało prawdopodobne, chyba że przedawkowanie dotyczy osoby z chorobą wieńcową serca. Niemniej jednak po ciężkim lub przewlekłym zatruciu zgłaszano sporadyczne przypadki wystąpienia przełomu tarczycowego, prowadzącego do napadów drgawek, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca i śpiączki. Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłej śmierci sercowej u pacjentów nadużywających przez wiele lat lewotyroksynę.

Wystąpienie klinicznej nadczynności tarczycy może być opóźnione do 6 dni.

Postępowanie

Leczenie najczęściej jest objawowe i podtrzymujące.

Celem terapii jest przywrócenie stanu klinicznego i biochemicznego prawidłowej czynności tarczycy, poprzez pomijanie lub zmniejszanie dawek lewotyroksyny, jak również zastosowanie innych środków zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku ostrego przedawkowania wchłanianie z przewodu pokarmowego można ograniczyć przez podanie węgla leczniczego. W przypadku ciężkich objawów beta-sympatykomimetycznych, takich jak: tachykardia, stan niepokoju, pobudzenie i ruchy mimowolne, objawy te można złagodzić przez podanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (propranolol), diazepam i (lub) chloropromazynę. Nie są wskazane leki przeciwtarczycowe, ponieważ czynność tarczycy jest już w pełni zahamowana.

W razie krańcowo dużych dawek (próby samobójcze) pomocna może się okazać plazmafereza.

Przedawkowanie lewotyroksyny wymaga dłuższego okresu monitorowania. Pojawienie się objawów przedawkowania może się opóźnić nawet o 6 dni ze względu na stopniowe przekształcanie się lewotyroksyny w liotyroninę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach tarczycy, 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 substytucyjna hormonami tarczycy prowadzi do normalizacji procesów metabolicznych. Na przykład, zwiększone stężenie cholesterolu na skutek niedoczynności tarczycy znacząco zmniejsza 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 leczniczy podaje się z posiłkiem.

Maksymalne stężenie w osoczu 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 kobiecego.

Ze względu na duży stopień wiązania lewotyroksyny z białkami, lewotyroksyna nie daje się usuwać w zabiegach dializy i hemoperfuzji.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie wydaje się, aby choroba nerek miała jakikolwiek znaczący wpływ na losy lewotyroksyny w organizmie.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenie czynności wątroby może spowodować ograniczenie przekształcania się lewotyroksyny w T_3 i może zmienić losy lewotyroksyny w organizmie w zależności od stopnia zmniejszenia czynności wątroby.

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 dotyczących działania rakotwórczego lewotyroksyny 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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

Eferox, 25 mikrogramów, 50 mikrogramów, 75 mikrogramów, 88 mikrogramów, 112 mikrogramów, 125 mikrogramów, 137 mikrogramów, 150 mikrogramów i 175 mikrogramów
2 lata

Eferox, 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 z folii PVC/Aluminium i w tekturowe pudełko.

Eferox, 25 mikrogramów, 50 mikrogramów, 100 mikrogramów i 200 mikrogramów, tabletki dostępne są w opakowaniach po 15, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90 i 100 tabletek.

Eferox, 75 mikrogramów, 125 mikrogramów i 150 mikrogramów, tabletki dostępne są w opakowaniach po 20, 25, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Eferox, 88 mikrogramów, 112 mikrogramów, 137 mikrogramów i 175 mikrogramów, tabletki dostępne są w opakowaniach po 25, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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, 75 mikrogramów: 28224
Eferox, 88 mikrogramów: 28276
Eferox, 100 mikrogramów: 25927
Eferox, 112 mikrogramów: 28277
Eferox, 125 mikrogramów: 28225
Eferox, 137 mikrogramów: 28278
Eferox, 150 mikrogramów: 28226
Eferox, 175 mikrogramów: 28279
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:

Eferox, 25/50/100/200 mikrogramów – 03.07.2020

Eferox, 75/125/150 mikrogramów – 31.01.2024

Eferox, 88/112/137/175 mikrogramów – 26.02.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

luty 2024