

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki Oroxine 25 mikrogramów zawiera 27,8 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 25 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 50 mikrogramów zawiera 55,6 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 50 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 75 mikrogramów zawiera 83,4 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 75 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 88 mikrogramów zawiera 97,9 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 88 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 100 mikrogramów zawiera 111,3 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 100 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 112 mikrogramów zawiera 124,6 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 112 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 125 mikrogramów zawiera 139,1 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 125 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletki Oroxine 137 mikrogramów zawiera 152,4 mikrograma lewotyroksyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 137 mikrogramom lewotyroksyny sodowej.

Każda tabletka Oroxine 150 mikrogramów zawiera 166,9 mikrograma lewotyrosyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 150 mikrogramom lewotyrosyny sodowej.

Każda tabletka Oroxine 175 mikrogramów zawiera 194,7 mikrograma lewotyrosyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 175 mikrogramom lewotyrosyny sodowej.

Każda tabletka Oroxine 200 mikrogramów zawiera 222,5 mikrograma lewotyrosyny sodowej pięciowodnej, co odpowiada 200 mikrogramom lewotyrosyny sodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki Oroxine 25 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „25” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki Oroxine 50 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „50” po jednej stronie i “L01” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 75 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „75” po jednej stronie i “L02” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 88 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „88” po jednej stronie i “L07” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 100 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „100” po jednej stronie i “L10” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 112 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „112” po jednej stronie i “L11” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 125 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „125” po jednej stronie i “L12” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 137 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „137” po jednej stronie i “L15” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 150 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „150” po jednej stronie i “L17” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 175 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „175” po jednej stronie i “L20” po drugiej stronie.

Tabletki Oroxine 200 mikrogramów są okrągłymi, białymi, płaskimi tabletkami ze ściętymi krawędziami o średnicy 6,5 mm z wytłoczeniem „200” po jednej stronie i “L21” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewotyroksyna 25-200 mikrogramów

- Niedoczynność tarczycy.
- Zapobieganie nawrotom wola po chirurgicznym usunięciu wola obojętnego.
- Wole łagodne, obojętne.
- Terapia supresyjna i zastępcza w przypadku złośliwego nowotworu tarczycy, zwłaszcza po operacji usunięcia tarczycy.

Lewotyroksyna 25-100 mikrogramów

- Terapia skojarzona z lekami przeciwtruczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy, po uzyskaniu prawidłowej czynności tarczycy.

Lewotyroksyna 100/150/200 mikrogramów

- Test supresyjny tarczycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie hormonami tarczycy/terapia zastępcza

Dawkowanie

Podane informacje o dawkowaniu są jedynie ogólnymi wskazówkami. Indywidualną dawkę dobową należy określić na podstawie laboratoryjnych testów diagnostycznych i badań klinicznych. Przy zachowanej resztkowej czynności tarczycy może być wystarczająca mniejsza dawka zastępcza.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą wieńcową serca oraz u pacjentów z ciężką lub przewlekłą niedoczynnością tarczycy, leczenie hormonami tarczycy musi być rozpoczynane szczególnie ostrożnie, zaczynając od małej dawki początkowej i zwiększając ją potem powoli w coraz dłuższych odstępach czasu i często monitorując stężenie hormonu tarczycy. Doświadczenie wykazało, że mniejsza dawka jest wystarczająca również u pacjentów o małej masie ciała oraz u pacjentów z dużym wolem. Tabletki z lewotyroksyną 25 mikrogramów można dzielić na połowy i dlatego można zastosować dawkę początkową 12,5 mikrograma.

U niektórych pacjentów stężenie hormonów T₄ lub ft₄ może być zwiększone, dlatego w celu monitorowania przyjętego schematu leczenia, lepsze jest oznaczanie stężenia TSH w surowicy krwi.

Dzieci i młodzież

Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 100-150 mikrogramów na m² powierzchni ciała na dobę.

W przypadku noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, kiedy szybka terapia zastępcza jest ważna, początkowa zalecana dawka wynosi 10-15 mikrogramów na kg masy ciała na dobę, przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawkę należy skorygować indywidualnie, w zależności od ustaleń klinicznych i stężeń hormonu tarczycy i TSH.

W przypadku dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy początkowa zalecana dawka wynosi 12,5-50 mikrogramów na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać co 2-4 tygodnie, w zależności od ustaleń klinicznych i stężeń hormonu tarczycy i TSH, aż do osiągnięcia pełnej dawki zastępczej.

Niemowlętom należy podawać całkowitą dobową dawkę co najmniej pół godziny przed pierwszym karmieniem w ciągu dnia.

Sposób podawania

Całkowitą dobową dawkę przyjmuje się rano na czczo, co najmniej na pół godziny przed śniadaniem. Tabletki połyka się w całości, nie żując ich i popijając płynem.

Niemowlętom należy podawać całkowitą dobową dawkę, co najmniej pół godziny przed pierwszym karmieniem w ciągu dnia. W tym celu tabletkę można rozpuścić w niewielkiej ilości wody (10-15 ml) i powstałą w ten sposób zawiesinę (uwaga: każdą dawkę należy przygotować tuż przed podaniem) podaje się z niewielką ilością płynu (5-10 ml).

Wskazanie		Dawka (mikrogramów lewotyroksyny sodowej/dobę)
Niedoczynność tarczycy:		
Dorośli	dawka początkowa	25-50
	dawka podtrzymująca	100-200
(zwiększanie dawki w odstępach 2-4 tygodniowych, o 25-50 mikrogramów)		
Zapobieganie nawrotom wola:		75-200
Wole obojętne:		75-200
W skojarzeniu z lekami przeciwarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy:		50-100
Po usunięciu tarczycy z powodu raka tarczycy:		150-300
Scyntygrafia supresyjna tarczycy:	Tabletki lewotyroksyny 100 mikrogramów	200 mikrogramów (co odpowiada 2 tabletkom na dobę, przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym)
	Tabletki lewotyroksyny 150 mikrogramów	150 mikrogramów (co odpowiada 1 tabletki na dobę, przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym)
	Tabletki lewotyroksyny 200 mikrogramów	200 mikrogramów (co odpowiada 1 tabletki na dobę przez 14 dni przed badaniem scyntygraficznym))

Czas trwania leczenia

W większości przypadków leczenie trwa przez całe życie jeśli dotyczy niedoczynności tarczycy i usunięcia tarczycy z powodu raka tarczycy, kilka miesięcy lub lat i nawet przez całe życie jeśli dotyczy wola obojętnego i zapobiegania nawrotowi wola, lub zależy od okresu podawania przeciwarczycowego

produktu leczniczego w przypadku, gdy lewotyroksyna stosowana jest wraz z nim w celu leczenia nadczynności tarczycy.

W przypadku wola obojętnego niezbędny okres leczenia wynosi od 6 miesięcy do 2 lat. Jeśli leczenie lewotyroksyną sodową kończy się niepowodzeniem w ciągu tego okresu czasu, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

Test supresyjny tarczycy

Przy wykonywaniu testów supresyjnych tarczycy codziennie przyjmuje się 150-200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej przez 14 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

W indywidualnych przypadkach, np. przy zaburzeniach serca, u osób w podeszłym wieku, należy wolniej zwiększać dawkę z jednoczesną regularną kontrolą stężenia TSH.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w p. 6.1.
- Nieleczona nadczynność tarczycy.
- Nieleczona podkliniczna (zmniejszone stężenie TSH w surowicy przy prawidłowych stężeniach T₃ i T₄ o dowolnej etiologii) lub objawowa nadczynność tarczycy.
- Nieleczona niedoczynność nadnerczy.
- Nieleczona niedoczynność przysadki.
- Ostry zawał mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie mięśnia sercowego.
- Ostre zapalenie całego serca.

W okresie ciąży niewskazane jest równoczesne przyjmowanie lewotyroksyny i leku przeciwtarczycowego.

Stosowanie podczas ciąży i w okresie laktacji omówiono w punkcie 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hormonów tarczycy nie wolno podawać w celu odchudzenia się. U pacjentów z wolem obojętnym prawidłowe dawki nie powodują zmniejszenia masy ciała. Większe dawki mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane, takie jak objawy nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.9).

W skojarzeniu z niektórymi lekami odchudzającymi, takimi jak orlistat, mogą spowodować osłabienie kontroli niedoczynności tarczycy. Może to być spowodowane przez zmniejszenie wchłaniania soli jodu i (lub) lewotyroksyny. Aby temu zapobiec, należy co najmniej 4 godziny wcześniej podać lewotyroksynę i środek zmniejszający masę ciała, taki jak orlistat. Konieczne jest regularne monitorowanie czynności tarczycy.

Przy zamianie innego produktu lewotyroksyny na ten produkt, po upływie czterech do sześciu tygodni należy oznaczyć stężenia TSH i T4. Zaleca się skorygowanie dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i wyników badań laboratoryjnych.

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

- u kobiet będących w ciąży lub zamierzających zajść w ciążę (patrz punkt 4.6),
- we wrodzonej lub nabytej w dzieciństwie niedoczynności tarczycy,
- w terapii supresyjnej u pacjentów z rakiem tarczycy w wywiadzie, w szczególności o słabym zdrowiu lub w podeszłym wieku,
- u pacjentów z ośrodkową niedoczynnością tarczycy,
- u pacjentów z objawami ze strony serca, cukrzycą lub moczówką prostą.

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

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

Stany te lub choroby należy także wykluczyć lub leczyć przed wykonaniem testów supresyjnych tarczycy, z wyjątkiem autonomicznej czynności tarczycy, która może być powodem wykonania testu supresyjnego tarczycy.

Bezwzględnie unikać należy indukcji nadczynności tarczycy, nawet stosunkowo łagodnym produktem leczniczym w przypadku choroby wieńcowej serca, niewydolności serca, tachyarytmii, przewlekłej niedoczynności tarczycy lub u pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego. Należy starannie dobrać dawkę początkową, jak również ostrożnie ją zwiększać, albowiem zbyt duża dawka początkowa bądź zbyt gwałtowne jej zwiększenie może spowodować lub pogorszyć objawy dusznicy, zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub może doprowadzić do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego. Podczas hormonalnej terapii tarczycy u pacjentów tych należy częściej sprawdzać stężenia hormonów tarczycy (patrz punkt 4.2).

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy lub wielohormonalnej niedoczynności przysadki należy ustalić, czy występuje również niedoczynność kory nadnerczy. Leczenie pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy lewotyroksyną, może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, osłabienie, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, niedociśnienie tętnicze 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 scyntyografię supresyjną.

Długotrwałe stosowanie terapii lewotyroksyną sodową u kobiet wiązało się ze zwiększoną resorpcją kości, powodującej 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.

Terapia zastępcza tarczycy może spowodować konieczność zastosowania większych dawek insuliny lub innej terapii przeciwcukrzycowej (patrz punkt 4.5). Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku cukrzycy i moczówki prostej.

Rodziców dzieci przyjmujących leki tarczycowe powinno się informować o możliwości częściowej utraty włosów w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia, ale to działanie jest zwykle przemijające i potem następuje odrastanie włosów.

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

Informacje dotyczące pacjentów stosujących leczenie przeciwzakrzepowe zamieszczono w punkcie 4.5.

Pacjentów z obrzękiem śluzowatym cechuje większa wrażliwość na hormony tarczycy; u tych pacjentów dawka początkowa powinna być małą 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 normalnej dawki lewotyroksyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zmniejszające wchłanianie lewotyroksyny

Żywyce jonowymiennie:

Cholestyramina, suplementy wapnia, glinu, magnezu, żelaza, sulfoniany polistyrenu, sukralfat, lantan, żywyce wiążące kwasy żółciowe (np. kolestypol), żywyce jonowymiennie anionowe/kationowe (np. sulfonian polistyrenu Kayexalate, sewelamer) oraz inhibitory pompy protonowej ograniczają wchłanianie lewotyroksyny. Należy możliwie jak najbardziej oddzielić dawki lewotyroksyny i wyżej wymienionych leków, aby zapobiec interakcjom w żołądku lub jelicie cienkim.

Produkty zawierające soję i dieta bogatoreszkowa:

Produkty zawierające soję i dieta bogatoreszkowa mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny w jelitach. Informowano o zwiększeniu stężenia TSH w surowicy u dzieci, gdy podawano im dietę zawierającą soję i leczono je lewotyroksyną z powodu wrodzonej niedoczynności tarczycy. W celu uzyskania prawidłowych stężeń T4 i TSH w surowicy potrzebne mogą być niezwykle duże dawki lewotyroksyny. Podczas stosowania diety zawierającej soję i po jej zakończeniu konieczne jest dokładne monitorowanie stężeń T4 u TSH w surowicy; konieczne może być odpowiednie skorygowanie dawki lewotyroksyny.

Środki wspomagające odchudzanie (w tym orlistat):

W skojarzeniu z niektórymi lekami wspomagającymi odchudzanie, takimi jak orlistat, może dojść do osłabienia kontroli niedoczynności tarczycy. Może to być spowodowane przez zmniejszenie wchłaniania soli jodu i (lub) lewotyroksyny. Aby temu zapobiec, należy co najmniej 4 godziny wcześniej

podać lewotyroksynę i środek zmniejszający masę ciała, taki jak orlistat. Konieczne jest regularne monitorowanie czynności tarczycy.

Interakcje wpływające na lewotyroksynę

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

Te substancje hamują przekształcanie się T_4 w T_3 i w związku z tym zmniejszają jej działanie terapeutyczne.

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 takiego oddziaływania amiodaronu na czynność tarczycy konieczne może być skorygowanie dawki lewotyroksyny sodowej.

Salicylany, furosemid, klofibrat:

Salicylany, duże dawki (250 mg) furosemidu, klofibrat i inne substancje mogą powodować wypieranie lewotyroksyny z jej połączeń z białkami osocza, co prowadzi 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 modyfikację dawki lewotyroksyny sodowej.

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

Zapotrzebowanie na lewotyroksynę może wzrastać podczas stosowania estrogenowych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie.

Statyny:

Istnieją informacje wskazujące na to, że niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny), takie jak symwastatyna i lewostatyna, mogą zwiększać zapotrzebowanie na hormon tarczycy u pacjentów leczonych lewotyroksyną. Niewiadomo, czy takie działanie mają wszystkie statyny. Wskazanie do jednoczesnego stosowania lewotyroksyny i statyn może wymagać ścisłego monitorowania czynności tarczycy i odpowiedniego dostosowania dawki lewotyroksyny.

Sertralina, chlorochina/proguanil:

Te substancje zmniejszają skuteczność lewotyroksyny i zwiększają stężenie TSH w surowicy krwi.

Inhibitory kinaz tyrozynowych:

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. imatynib, sunitynib) było kojarzone z koniecznością zwiększenia dawki tyrozyny u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

Leki pobudzające enzymy:

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

Inhibitory proteaz:

Odnotowano, że lewotyroksyna traci swoje działanie lecznicze wtedy, kiedy podawana jest jednocześnie z lopinawirem/rytonawirem. Dlatego należy uważnie monitorować objawy kliniczne i czynność tarczycy u pacjentów przyjmujących równocześnie lewotyroksynę i inhibitory proteaz.

Metadon i 5-fluorouracyl może zwiększać w surowicy stężenie globuliny wiążącej tyroksynę i tym samym zwiększyć zapotrzebowanie na lewotyroksynę.

Interakcje mające wpływ na inne leki

Leki przeciwcukrzycowe:

Lewotyroksyna może osłabiać działanie leków zmniejszających stężenie cukru we krwi. U pacjentów z cukrzycą regularnie należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku terapii hormonami tarczycy. W razie konieczności należy odpowiednio skorygować dawkowanie leków przeciwcukrzycowych. Zmniejszenie dawki lewotyroksyny może doprowadzić do hipoglikemii, jeżeli dawka insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych pozostanie niezmienną.

Pochodne kumaryny:

Lewotyroksyna może potęgować działanie pochodnych kumaryny na skutek wypierania ich z połączeń z białkami w osoczu. Dlatego w przypadku leczenia skojarzonego z pochodnymi kumaryny należy regularnie kontrolować krzepnięcie krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkowanie leku przeciwwązkowego (zmniejszać dawkę).

Produkty naparstnicy:

Jeśli leczenie lewotyroksyną inicjuje się u pacjentów leczonych produktami naparstnicy, może być konieczne skorygowanie dawki tego produktu. 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 receptorową na katecholaminy, przyspieszając przez to reakcję na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylinę, imipraminę).

Leki sympatykomimetyczne:

Działanie leków sympatykomimetycznych (np. adrenaliny) ulega nasileniu.

Fenytoina:

Stężenie fenytoiny może się zwiększyć pod wpływem lewotyroksyny.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych

Wiele leków (w tym androgeny i sterydy anaboliczne) może zmniejszyć w surowicy stężenie globuliny wiążącej tyroksynę, powodując konieczność zmniejszenia dawki lewotyroksyny.

Fałszywe małe stężenie w osoczu obserwowano w przypadku równoległego zastosowania leczenia przeciwwązkowego, np. przy użyciu fenylobutazonu lub kwasu acetylosalicylowego, i leczenia lewotyroksyną. Równoległe podawanie kwasu salicylowego i lewotyroksyny powoduje wstępne przemijające zwiększenie wolnej T4 w surowicy. Kontynuacja ich podawania 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

Lewotyroksynę przyjmowało dużo kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym i dotychczas nie zaobserwowano jakichkolwiek zaburzeń procesu rozrodczego. Niedoczynność lub nadczynność tarczycy u matki może jednak niekorzystnie oddziaływać na rozwój płodu lub jego zdrowie.

Zapotrzebowanie na lewotyroksynę może zwiększyć się w czasie ciąży z powodu zwiększonego stężenia estrogeny. Dlatego należy monitorować czynność tarczycy zarówno w czasie ciąży, jak i po niej i odpowiednio korygować dawkę hormonu tarczycy. U pacjentek przyjmujących lewotyroksynę należy sprawdzać stężenie TSH w każdym trymestrze. Zwiększone stężenie TSH w surowicy należy skorygować poprzez zwiększenie dawki lewotyroksyny. Ze względu na to, że stężenie TSH w surowicy po porodzie jest podobne do stężenia przed poczęciem, dawkę lewotyroksyny można zmniejszyć do wartości dawki stosowanej przed zajściem w ciążę.

Szczególnie w czasie ciąży i laktacji leczenie hormonami tarczycy musi być stosowane w sposób konsekwentny.

W punkcie 4.3 zamieszczono informacje dotyczące równoczesnego przyjmowania lewotyroksyny i leków przeciwtarczycowych podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nawet podczas leczenia dużymi dawkami lewotyroksyny ilość hormonu tarczycy, jaka przenika do mleka matki podczas karmienia piersią, jest niewystarczająca 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 ciąży i karmienia piersią nie należy wykonywać testów supresyjnych.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dostępnych wyników badań na temat wpływu lewotyroksyny na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lewotyroksyna jest identyczna z naturalnie występującym hormonem tarczycy, dlatego nie powinna mieć jakiegokolwiek wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wszystkie działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania; rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
---------------------------------	----------	-----------------------

Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę na skórze, świąd i obrzęk. W przypadku nadwrażliwości na lewotyroksynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych zawartych w tabletkach Oroxine, mogą wystąpić reakcje alergiczne skóry (rumień) oraz zaburzenia układu oddechowego (duszności).
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nadczynność tarczycy (patrz punkt 4.9).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Wzmożony apetyt, osteoporoza przy zastosowaniu dawek supresyjnych lewotyroksyny, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, w szczególności w przypadku długofalowego leczenia (patrz punkt 4.9).
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Pobudzenie, bezsenność, niepokój.
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadkie	Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe u dzieci.
	Częstość nieznana	Drżenie, drgawki, ból głowy.
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Dusznicza bolesna, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, przyspieszona czynność serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zaczerwienienie, nadciśnienie tętnicze.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Duszności.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Częstość nieznana	bóle brzucha, nudności, biegunka, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Łysienie u dzieci, nadmierne pocenie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Kurcze mięśni, osłabienie mięśni, przedwczesne zarastanie nasad kości u dzieci.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Nieregularne miesiączki.
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana	Ścieśnienie czaszki u niemowląt.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leku	Częstość nieznana	Gorączka, nietolerancja temperatury u dzieci.
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zmniejszenie masy ciała.

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
 PL-02 222 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301
 Faks: + 48 22 49 21 309
 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nadczynność tarczycy może być wynikiem niezrównoważonego leczenia lub przedawkowania lewotyroksyną. Zwiększenie stężenia T_3 jest bardziej wiarygodną oznaką przedawkowania niż zwiększenie stężenia T_4 lub fT_4 .

Oprócz zaostrzenia się działań niepożądanych zauważyć można również następujące objawy: pobudzenie, stan dezorientacji, drażliwość, nadmierna ruchliwość, bóle głowy, pocenie się, rozszerzenie źrenicy, tachykardia, arytmie, szybkie oddychanie, gorączka, częstsze wypróżnienia i drgawki. Mogą pojawić się również zaburzenia psychiczne związane z nadczynnością tarczycy, takie jak chwiejność emocjonalna, zmęczenie, lęki i nerwowość. Oznaki klinicznej nadczynności tarczycy mogą ulec opóźnieniu nawet o pięć dni.

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

W przypadkach zatrucia (próby samobójcze) u ludzi tolerowane były dawki lewotyroksyny wynoszące do 10 mg bez jakichkolwiek powikłań. Ciężkie powikłania, takie jak zagrożenie dla podstawowych czynności życiowych (oddychania i krążenia) są mało prawdopodobne, chyba że przedawkowanie dotyczy osoby z chorobą wieńcową serca. Niemniej jednak po potężnym lub przewlekłym zatruciu zgłaszano okazjnie przypadki 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.

Zgłaszano wyjątkowe przypadki napadów drgawek u pacjentów z padaczką, kiedy rozpoczynano u nich leczenie lewotyroksyną, zwłaszcza wtedy, kiedy jej dawkę szybko zwiększano.

Nadmierne stosowanie lewotyroksyny może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, w szczególności u kobiet po menopauzie.

Leczenie:

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 chorego.

W przypadku ostrego przedawkowania wchłanianie z przewodu pokarmowego można ograniczyć przez podanie węgla leczniczego. W przypadku ciężkich objawów 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) chlorpromazynę. Nie są wskazane leki przeciwarczycowe, 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: leczenie tarczycy; hormony tarczycy. *Kod ATC: H03AA01*

Mechanizm działania

Działanie syntetycznej lewotyroksyny zawartej w lewotyroksynie sodowej jest identyczne z działaniem występującego w organizmie hormonu tarczycy, wytwarzanego głównie przez gruczoł tarczowy. Organizm nie jest w stanie odróżnić lewotyroksyny endogennej od egzogennej.

Działanie farmakodynamiczne

Po częściowym przekształceniu się w liotyroninę (T_3), zwłaszcza w wątrobie i nerkach, i po przeniknięciu do komórek organizmu, zauważa się charakterystyczne oddziaływanie hormonu tarczycy na rozwój, wzrost i metabolizm, następujące po aktywacji receptorów T_3 .

Terapia zastępcza hormonami tarczycy prowadzi do normalizacji procesów metabolizmu. W ten sposób na przykład zwiększenie stężenia cholesterolu z powodu niedoczynności tarczycy zostanie znacząco ograniczone przez podanie lewotyroksyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W dużej zależności od postaci galenowej leku, po podaniu doustnym na czczo wchłania się do 80% lewotyroksyny, głównie w górnym odcinku jelita cienkiego. Wchłanianie to jest znacznie ograniczone, jeśli produkt podaje się z posiłkiem. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 2-3 godzinach po przyjęciu leku.

Po rozpoczęciu terapii doustnej początek działania leku zauważa się po 3 do 5 dniach.

Dystrybucja

Obliczona objętość dystrybucji wynosi około 10 l do 12 l. Stopień wiązania się lewotyroksyny ze specyficznymi białkami transportowymi wynosi około 99,97%. Wiązanie hormonu z białkami nie jest kowalencyjne, dlatego następuje stała i bardzo szybka wymiana pomiędzy wolną i związaną frakcją hormonu.

Metabolizm

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

Eliminacja

Okres półtrwania lewotyroksyny wynosi około 7 dni, jest on jednak krótszy w przypadku nadczynności tarczycy (3 do 4 dni) oraz dłuższy przy niedoczynności tarczycy (około 9 do 10 dni). U człowieka około 20–40% tyrozyny jest wydalane z kałem i około 30–55% dawki tyrozyny 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 jej 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 ograniczenia czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, występowały tylko po dużych dawkach.

Toksyczność ostra

Ostra toksyczność lewotyroksyny jest bardzo niewielka.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej prowadzono na różnych gatunkach zwierząt (szczury, psy). U szczurów, którym podawano duże dawki, obserwowano oznaki uszkodzenia wątroby, częstsze występowanie zespołu nerczycowego oraz zmiany masy narządów. Nie zaobserwowano znaczących reakcji niepożądanych u psów.

Mutagenność

Nie ma dostępnych danych dotyczących mutagennego działania lewotyroksyny. Dotychczas nie było żadnych podejrzeń ani nie uzyskano żadnych dowodów szkodliwego oddziaływania hormonów tarczycy na potomstwo z powodu zmian genetycznych spowodowanych przez te hormony.

W teście mikrojądrowym u myszy lewotyroksyna nie wykazała działania mutagennego.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczego działania lewotyroksyny.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Hormony tarczycy przenikają przez łożysko w bardzo niewielkich ilościach.

Po podaniu lewotyroksyny szczurom we wczesnej ciąży obserwowano u nich działania niepożądane, w tym śmierć płodu lub noworodka, tylko w przypadku bardzo dużych dawek. Zaobserwowano pewien wpływ na kształtowanie się kończyn u myszy oraz na rozwój ośrodkowego układu nerwowego u szynszyli, ale badania nad teratogennością u świnek morskich i królików nie wykazały częstszego występowania wad wrodzonych.

Nie są znane żadne badania dotyczące wpływu na płodność u zwierząt. Nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących upośledzenia płodności u mężczyzn lub kobiet. Nie ma żadnych podejrzeń ani dowodów na to, że może to mieć miejsce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna PH101

Skrobia żelowana, kukurydziana

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Oroxine, 25 i 50 mikrogramów, tabletki

Po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

Oroxine, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 i 200 mikrogramów, tabletki

Po pierwszym otwarciu butelki: 112 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Oroxine, tabletki:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczająca przed dostępem dzieci, zawierająca pojemnik z PP z pochłaniaczem tlenu, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 50, 60, 84, 90, 100 i 112 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oroxine, tabletki 25 mikrogramów: 22291
Oroxine, tabletki 50 mikrogramów: 22292
Oroxine, tabletki 75 mikrogramów: 22293
Oroxine, tabletki 88 mikrogramów: 22294
Oroxine, tabletki 100 mikrogramów: 22295
Oroxine, tabletki 112 mikrogramów: 22296
Oroxine, tabletki 125 mikrogramów: 22297
Oroxine, tabletki 137 mikrogramów: 22298
Oroxine, tabletki 150 mikrogramów: 22299
Oroxine, tabletki 175 mikrogramów: 22300
Oroxine, tabletki 200 mikrogramów: 22301

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.02.2015.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 Listopad 2020.