

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medithyrox, 13 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 25 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 50 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 62 mikrogramy, tabletki
Medithyrox, 75 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 88 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 100 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 112 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 125 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 137 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 150 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 175 mikrogramów, tabletki
Medithyrox, 200 mikrogramów, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki Medithyrox, 13 mikrogramów zawiera 13 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 25 mikrogramów zawiera 25 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 50 mikrogramów zawiera 50 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 62 mikrogramy zawiera 62 mikrogramy lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 75 mikrogramów zawiera 75 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 88 mikrogramów zawiera 88 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 100 mikrogramów zawiera 100 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 112 mikrogramów zawiera 112 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 125 mikrogramów zawiera 125 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 137 mikrogramów zawiera 137 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 150 mikrogramów zawiera 150 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 175 mikrogramów zawiera 175 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.
1 tabletki Medithyrox, 200 mikrogramów zawiera 200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Medithyrox, 13 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „13” po jednej stronie.

Medithyrox, 25 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „25” po jednej stronie.

Medithyrox, 50 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „50” po jednej stronie.

Medithyrox, 62 mikrogramy, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „62” po jednej stronie.

Medithyrox, 75 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „75” po jednej stronie.

Medithyrox, 88 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „88” po jednej stronie.

Medithyrox, 100 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie.

Medithyrox, 112 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „112” po jednej stronie.

Medithyrox, 125 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „125” po jednej stronie.

Medithyrox, 137 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „137” po jednej stronie.

Medithyrox, 150 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „150” po jednej stronie.

Medithyrox, 175 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „175” po jednej stronie.

Medithyrox, 200 mikrogramów, tabletki to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,5 mm i średniej grubości 3,5 mm, z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie łagodnego wola obojętnego, szczególnie u dorosłych, u których stosowanie jodu nie jest wskazane.
- Zapobieganie nawrotom po chirurgicznym usunięciu wola obojętnego, w zależności od stopnia zachowanej czynności tarczycy po operacji.
- Terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy.
- Terapia supresyjna w raku tarczycy
- Suplementacja skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtarczycowych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy
- Zastosowanie diagnostyczne w testach supresji tarczycy (dawki 75, 100, 150 i 200 mikrogramów)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W celu umożliwienia leczenia każdego pacjenta zgodnie z jego indywidualnymi potrzebami, dostępne są tabletki zawierające sól sodową lewotyroksyny w dawkach od 13 do 200 mikrogramów. Z tego względu zazwyczaj pacjenci muszą przyjmować tylko jedną tabletkę na dobę.

Podane zalecenia dotyczące dawkowania są jedynie ogólnymi wskazówkami.

Indywidualną dawkę dobową należy określić na podstawie wyników badań laboratoryjnych i badania klinicznego. W związku z tym, że u wielu pacjentów stwierdza się zwiększone stężenia T_4 i fT_4 , lepszym punktem odniesienia dla dalszej poniższej terapii jest wyjściowe stężenie w surowicy hormonu pobudzającego tarczycę.

Z wyjątkiem noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, u których szybka terapia zastępcza jest ważna, leczenie hormonem tarczycy należy rozpoczynać od małych dawek i zwiększać je stopniowo co 2-4 tygodnie, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej.

Leczenie trwa zazwyczaj całe życie, jeśli jest to terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy i po strumektomii lub tyreoidektomii lub profilaktyka nawrotów po usunięciu wola obojętnego. Leczenie skojarzone z leczeniem w nadczynności tarczycy po uzyskaniu eutyreozy jest wskazane w okresie stosowania leków przeciwtarczycowych.

W łagodnym wolu obojętnym konieczne jest leczenie trwające od 6 miesięcy do 2 lat. Aby uniknąć nawrotu wola zaleca się stosowanie w profilaktyce małych dawek jodu (100-200 $\mu\text{g}/\text{dobę}$). Jeśli leczenie farmakologiczne nie przyniesie w tym czasie spodziewanych wyników, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub podanie jodu radioaktywnego.

Jeśli leczenie powoduje zbyt gwałtowne zwiększenie metabolizmu (powodując biegunkę, nerwowość, przyspieszone tętno, bezsenność, drżenie, a czasami ból dławicowy, u pacjentów z utajonym niedokrwieniem serca), dawkę należy zmniejszyć lub wstrzymać jej podanie przez dzień lub dwa, a następnie ponownie rozpocząć leczenie od mniejszej dawki.

Dzieci i młodzież

W przypadku noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, u których szybka substytucja jest ważna, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mikrogramów do 15 mikrogramów/kg masy ciała na dobę przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawka powinna być indywidualnie dostosowana zgodnie z wynikami klinicznymi oraz wartościami stężenia hormonu tarczycy i TSH.

U dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy, początkowa zalecana dawka wynosi 12,5-50 mikrogramów na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo co 2-4 tygodnie zgodnie z wynikami klinicznymi oraz wartościami stężenia hormonu tarczycy i TSH, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobą wieńcową i u pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy, rozpoczynając leczenie hormonami tarczycy należy zachować szczególną ostrożność, to znaczy należy zastosować małą dawkę początkową (np. 12,5 $\text{mg}/\text{dobę}$), a następnie zwiększać ją stopniowo w dłuższych odstępach czasu (np. o 12,5 $\text{mg}/\text{dobę}$ co dwa tygodnie), często kontrolując stężenie hormonów tarczycy. Może zaistnieć potrzeba rozważenia dawek mniejszych niż optymalne dawki zapewniające pełną substytucję, czego wynikiem będzie brak pełnego wyrównania stężeń TSH.

Z praktyki wynika, że pacjentom o małej masie ciała i dużym wolu guzkowym wystarczają małe dawki leku.

Wskazanie	Zalecana dawka (mikrogramów lewotyroksyny sodowej na dobę)				
Leczenie łagodnego wola obojętnego	75 - 200				
Zapobieganie nawrotom po chirurgicznym usunięciu wola obojętnego	75 - 200				
Terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy u dorosłych dawka początkowa dawka podtrzymująca	25 - 50 100 - 200				
Terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy noworodków, niemowląt i dzieci dawka początkowa we wrodzonej niedoczynności tarczycy dawka początkowa w nabytej niedoczynności tarczycy dawka podtrzymująca	10-15 na kg masy ciała 12,5 - 50 100 - 150 mikrogramów/m ² powierzchni ciała				
Suplementacja skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtarczycowych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy	50 - 100				
Terapia supresyjna w raku tarczycy	150 - 300				
Zastosowanie diagnostyczne w testach supresji tarczycy		4 tygodnie przed badanie m	3 tygodnie przed badanie m	2 tygodnie przed badanie m	1 tydzień przed badanie m
	Medithyrox 200 mikrogramów	-----	-----	1 tabletki/ dobę	1 tabletki/ dobę
	Medithyrox 100 mikrogramów	-----	-----	2 tabletki/ dobę	2 tabletki/ dobę
	Medithyrox 150 mikrogramów	-----	-----	1 tabletki/ dobę	1 tabletki/ dobę
	Medithyrox 75 mikrogramów	1 tabletki/ dobę	1 tabletki/ dobę	2 tabletki/ dobę	2 tabletki/ dobę

Sposób podawania

Dawki dobowe można przyjmować jednorazowo.

Doustnie: w pojedynczej dawce dobowej, rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, najlepiej z niewielką ilością płynu (np. pół szklanki wody).

Niemowlęta mogą otrzymywać całą dobową dawkę leku co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu. Tabletki należy rozmieszać w niewielkiej ilości wody, a powstałą zawiesinę, którą za każdym razem należy na świeżo przygotować, podawać razem z niewielką, dodatkową ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy, nieleczona niedoczynność przysadki i nieleczona nadczynność tarczycy.
- Leczenia tabletkami Medithyrox nie wolno rozpoczynać w świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego, w czasie zapalenia mięśnia sercowego oraz w czasie ostrego zapalenia wszystkich warstw serca.
- Nie należy stosować leczenia skojarzonego lewotyroksyną i lekiem przeciwarczycowym w nadczynności tarczycy podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia hormonami tarczycy lub przed wykonaniem testu supresji należy wykluczyć następujące choroby lub rozpocząć ich leczenie: niewydolność wieńcowa, dławica piersiowa, miażdżycza naczyń, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy. Autonomiczną czynność tarczycy również należy wykluczyć lub leczyć przed rozpoczęciem leczenia hormonami tarczycy.

Podczas rozpoczynania leczenia lewotyroksyną u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych, zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki lewotyroksyny i powolne zwiększanie dawki na początku leczenia. Zaleca się monitorowanie pacjenta. Jeżeli wystąpią objawy zaburzeń psychiatrycznych, należy rozważyć dostosowanie dawki lewotyroksyny.

U pacjentów z niewydolnością wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami serca z tachykardią należy unikać nawet niewielkiej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W związku z tym w takich przypadkach należy często kontrolować stężenia hormonów tarczycy.

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy należy określić jej przyczynę przed włączeniem terapii substytucyjnej i, jeśli jest taka potrzeba, wdrożyć leczenie wyrównania niedoczynności nadnerczy.

W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy należy przed leczeniem przeprowadzić test z TRH lub wykonać scyntyografię supresyjną.

U kobiet po menopauzie z niedoczynnością tarczycy i zagrożonych zwiększonym ryzykiem osteoporozy należy unikać większych niż fizjologiczne stężeń lewotyroksyny w surowicy i w związku z tym należy bardzo starannie kontrolować parametry czynności tarczycy.

Lewotyroksyny nie należy podawać w stanach hipertyreozy poza tymi przypadkami kiedy jest stosowana jako suplementacja skojarzona ze stosowaniem leków przeciwarczycowych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy.

Po ustaleniu odpowiedniej dawki lewotyroksyny zaleca się, aby w razie zmiany leku odpowiednio modyfikować dawkę, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i wyników badań laboratoryjnych.

U pacjentów przyjmujących równocześnie orlistat i lewotyroksynę (patrz punkt 4.5) może wystąpić niedoczynność tarczycy i (lub) zmniejszona kontrola niedoczynności tarczycy. Pacjenci przyjmujący lewotyroksynę powinni zostać poinformowani, że należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem lub zaprzestaniem albo zmianą leczenia orlistatem, gdyż orlistat i lewotyroksyna mogą wymagać przyjmowania o innych porach a dawka lewotyroksyny może wymagać dostosowania. Ponadto zaleca się monitorowanie pacjenta poprzez sprawdzanie stężenia hormonów w surowicy krwi.

Nie należy podawać hormonów tarczycy w celu zmniejszenia masy ciała. U pacjentów w stanie eutyreozy leczenie lewotyroksyną nie powoduje zmniejszenia masy ciała. Duże dawki mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Lewotyroksyny w dużych dawkach nie należy stosować w skojarzeniu z pewnymi substancjami zmniejszającymi masę ciała, tj. sympatomimetykami (patrz punkt 4.9).

W przypadku pacjentów z cukrzycą oraz stosujących leczenie przeciwzakrzepowe - patrz punkt 4.5.

Zaleca się przeprowadzenie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia lewotyroksyną, ponieważ zmiany powodowane przez niedoczynność tarczycy mogą być mylone z potwierdzeniem w badaniu EKG choroby niedokrwiennej.

Należy poinstruować rodziców dzieci przyjmujących hormon tarczycy, że może wystąpić częściowe wypadanie włosów podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia, jednak takie działanie jest przemijające i zwykle następuje po nim odrastanie włosów.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania lewotyroksyny u pacjentów z potwierdzoną padaczką w wywiadzie. Napady padaczkowe obserwowano rzadko w związku z rozpoczęciem leczenia solą sodową lewotyroksyny i mogą mieć związek z wpływem hormonu tarczycy na próg wystąpienia napadów padaczkowych.

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.

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).

Ten 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

Leki przeciwcukrzycowe:

Lewotyroksyna może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Z tego powodu, na początku terapii hormonami tarczycy należy często kontrolować stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie leków przeciwcukrzycowych.

Pochodne kumaryny:

Skutki leczenia przeciwzakrzepowego mogą zostać zwiększone gdyż lewotyroksyna wypiera leki przeciwzakrzepowe z białek osocza, co może zwiększyć ryzyko krwotoku, np. krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego lub krwawienie żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym na początku leczenia i podczas równoczesnego leczenia tymi lekami należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia. W razie potrzeby należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Inhibitory proteazy:

Inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, lopinawir) mogą mieć wpływ na działanie lewotyroksyny. Zalecane jest ściśle monitorowanie parametrów hormonów tarczycy. W razie konieczności dawkę lewotyroksyny należy zmodyfikować.

Fenytoina:

Fenytoina może mieć wpływ na skuteczność lewotyroksyny poprzez wypieranie lewotyroksyny z białek surowicy, co skutkuje zwiększonym stężeniem fT4 oraz fT3. Z drugiej strony fenytoina zwiększa metabolizm lewotyroksyny w wątrobie. Zalecane jest ściśle monitorowanie parametrów hormonów tarczycy.

Kolestyramina, kolestypol:

Przyjmowanie żywic jonowymiennych takich jak cholestyramina i kolestypol hamuje absorpcję lewotyroksyny sodowej. Lewotyroksynę sodową należy więc przyjmować 4-5 godzin przed przyjęciem takich produktów.

Glin, żelazo i sole wapnia:

W odpowiednim piśmiennictwie podawano doniesienia o tym, że leki zawierające glin (leki zobojętniające, sukralfat) mogą osłabiać działanie lewotyroksyny. W związku z tym leki zawierające lewotyroksynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem leków zawierających glin.

To samo dotyczy produktów leczniczych zawierających żelazo i sole wapnia.

Salicylany, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicylany, dikumarol, furosemid w dużych dawkach (250 mg), klofibrat oraz inne substancje mogą wypierać lewotyroksynę sodową z białek surowicy, co skutkuje zwiększonym stężeniem fT4.

Orlistat:

Niedoczynność tarczycy i (lub) zmniejszona kontrola niedoczynności tarczycy może wystąpić u pacjentów przyjmujących równocześnie orlistat i lewotyroksynę. Może to być spowodowane zmniejszeniem wchłaniania soli jodu i (lub) lewotyroksyny.

Sewelamer:

Sewelamer może zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny. Dlatego zaleca się, aby pacjenci byli monitorowani pod kątem zmian czynności tarczycy, na początku i po zakończeniu leczenia skojarzonego. W razie konieczności dawkę lewotyroksyny należy zmodyfikować.

Inhibitory kinazy tyrozynowej:

Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. imatynib, sunitynib) mogą zmniejszać skuteczność lewotyroksyny. Dlatego zaleca się, aby pacjenci byli monitorowani pod kątem zmian czynności tarczycy, na początku i po zakończeniu leczenia skojarzonego. W razie konieczności dawkę lewotyroksyny należy zmodyfikować.

Propylotiouracyl, glikokortykosteroidy, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, amiodaron i środki kontrastowe zawierające jod:

Substancje te hamują obwodową konwersję T4 do T3.

Z uwagi na dużą zawartość jodu amiodaron może indukować nadczynność tarczycy lub niedoczynność tarczycy. Szczególną uwagę należy zwrócić na przypadki wola guzkowego z ewentualnym nierozpoznanym autonomicznym wydzielaniem hormonów tarczycy.

Sertralina, chlorochina/proguanil:

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

Produkty lecznicze o właściwościach pobudzających aktywność enzymów:

Produkty lecznicze o właściwościach pobudzających enzymy wątrobowe, takie jak barbiturany, karbamazepina, leki zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum L.*), mogą zwiększać wątrobowy klirens lewotyroksyny, co prowadzi do zmniejszenia 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.

Estrogeny:

U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny lub u kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą zapotrzebowanie na lewotyroksynę może być zwiększone.

Produkty zawierające soję:

Produkty zawierające soję mogą zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny w jelitach. Konieczne może być więc zmodyfikowanie dawkowania tabletek Medithyrox, w szczególności u pacjentów rozpoczynających lub przerywających przyjmowanie produktów spożywczych zawierających soję.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

Lewotyroksyna zwiększa wrażliwość receptorów na katecholaminy, powodując przyspieszenie reakcji na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina).

Inhibitory pompy protonowej (PPI)

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

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 PPI.

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 (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Leczenie lewotyroksyną powinno być stale kontynuowane szczególnie w trakcie ciąży i karmienia piersią. W okresie ciąży zapotrzebowanie na lek może być nawet większe. Ze względu na to, że w surowicy krwi może zwiększyć się stężenie hormonu TSH już w 4 tygodniu ciąży, kobiety ciężarne przyjmujące lewotyroksynę powinny mieć oznaczane stężenie TSH w każdym trymestrze, aby potwierdzić, że wartości TSH w surowicy krwi matki mieszczą się w zakresach referencyjnych dla poszczególnych trymestrów ciąży. Ze względu na to że stężenie TSH w surowicy po porodzie jest podobne do wartości sprzed poczęcia, dawki lewotyroksyny powinny powrócić do dawek sprzed ciąży niezwłocznie po porodzie. Stężenie TSH w surowicy należy zbadać po upływie 6-8 tygodni po porodzie.

Ciąża

Doświadczenie wykazuje, że nie ma dowodów na teratogenność i (lub) działanie toksyczne dla płodu ludzkiego przy zalecanych dawkach terapeutycznych. Nadmiernie duże dawki lewotyroksyny podczas ciąży mogą mieć negatywny wpływ na rozwój płodu oraz rozwój po porodzie.

Leczenie skojarzone lewotyroksyną i lekami przeciwarczycowymi w nadczynności tarczycy nie jest wskazane w okresie ciąży. Takie leczenie skojarzone wymagałoby stosowania większych dawek leków przeciwarczycowych, o których wiadomo, że przenikają przez łożysko i powodują niedoczynność tarczycy u dziecka.

Testy diagnostyczne supresji tarczycy nie powinny być wykonywane w trakcie ciąży, gdyż istnieją przeciwwskazania dla podawania substancji radioaktywnych kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią lewotyroksyna przenika w małych stężeniach do mleka kobiecego, jednak stężenia uzyskiwane przy zalecanych dawkach terapeutycznych nie są wystarczające, aby powodować rozwój nadczynności tarczycy lub supresję wydzielania TSH u noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn. Jednak ze względu na to, że lewotyroksyna zawarta w produkcie leczniczym ma identyczne działanie jak występujący naturalnie hormon wydzielany przez tarczycę, nie oczekuje się, że produkt leczniczy Medithyrox będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku przekroczenia indywidualnego progu tolerancji lewotyroksyny sodowej lub po przedawkowaniu możliwe jest wystąpienie następujących objawów klinicznych typowych dla nadczynności tarczycy, zwłaszcza jeżeli dawka jest zwiększana zbyt szybko na początku leczenia: arytmie serca (np. migotanie przedsionków i skurcze dodatkowe), tachykardia, kołatanie serca, dusznice, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zawał serca, zmniejszenie masy ciała, drżenie, niepokój, pobudliwość, bezsenność, łagodne podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego u dzieci, duszność, zwiększony apetyt, bóle brzucha, nudności, biegunka, wymioty, skurcze, przemijające wypadanie włosów u dzieci, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, kraniostenozja i przedwczesne zarośnięcie nasad kości długich u dzieci, zaburzenia menstruacji, ból głowy, nagłe zaczerwienienie, gorączka i pocenie się, nietolerancja wysokiej temperatury u dzieci.

W takich przypadkach należy zmniejszyć dobową dawkę produktu leczniczego lub wyczołać produkt leczniczy na kilka dni. Leczenie można ostrożnie wznowić po zaniknięciu reakcji niepożądanej.

W przypadku nadwrażliwości na jakikolwiek składnik produktu Medithyrox mogą wystąpić reakcje alergiczne, szczególnie skórne oraz oddechowe. Zgłoszono przypadki obrzęku naczynioruchowego.

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, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zwiększone stężenie T_3 jest wiarygodnym wskaźnikiem przedawkowania, bardziej niż zwiększone stężenie T_4 lub fT_4 .

Po przedawkowaniu występują objawy ostrego wzrostu wskaźnika przemiany materii (patrz punkt 4.8)

W zależności od stopnia przedawkowania, zaleca się przerwanie leczenia tabletkami i przeprowadzenie badań.

Objawy intensywnego działania leków beta-sympatomimetycznych, jak tachykardia, niepokój, pobudzenie i hiperkineza można złagodzić podając leki beta-adrenolityczne. Po skrajnym przedawkowaniu pomocna może być plazmafereza.

U podatnych pacjentów zgłaszano odosobnione przypadki napadów drgawkowych, gdy dawka przekraczała indywidualny próg tolerancji.

Przedawkowanie lewotyroksyny może skutkować objawami nadczynności tarczycy i może prowadzić do ostrej psychozy, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje ryzyko zaburzeń psychiatrycznych.

Opisano kilka przypadków nagłych zgonów sercowych u pacjentów z wieloletnim nadużywaniem lewotyroksyny w wywiadzie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony tarczycy

Kod ATC: H03A A01

Syntetyczna lewotyroksyna zawarta w produkcie leczniczym Medithyrox ma działanie identyczne z naturalnie występującym głównym hormonem wydzielanym przez tarczycę. Jest przekształcana do liotyroniny (T₃) w narządach obwodowych i tak jak hormony endogenne, wywiera specyficzne działanie na receptory T₃. Organizm nie jest w stanie odróżnić lewotyroksyny egzogennej od endogennej.

Lewotyroksyna po częściowej konwersji do liotyroniny (T₃), głównie w wątrobie i nerkach, i po przeniknięciu do wnętrza komórek, aktywuje receptory T₃ wywierając specyficzny dla hormonów tarczycy wpływ na rozwój, wzrost i metabolizm.

Terapia zastępcza hormonu 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

Lewotyroksyna podawana doustnie jest wchłaniana prawie wyłącznie w górnym odcinku jelita cienkiego. W znacznym stopniu w zależności od postaci galenowej, do 80% lewotyroksyny podanej doustnie na czczo wchłania się, głównie w jelicie cienkim. Wchłanianie ulega znacznemu zmniejszeniu, jeśli lek jest podawany z posiłkiem. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po upływie 2 do 3 godzin po przyjęciu leku.

Po podaniu doustnym rozpoczęcie działania leku można zaobserwować po 3-5 dniach. Lewotyroksyna charakteryzuje się szczególnie wysokim stopniem wiązania ze specyficznymi białkami transportującymi, wynoszącym ok. 99,97%. Wiązanie hormonu z białkami nie jest kowalencyjne, a więc hormon związany w osoczu przechodzi ciągłą i bardzo szybką wymianę z frakcją wolnego hormonu.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami lewotyroksyna nie podlega ani hemodializie ani hemoperfuzji.

Okres półtrwania lewotyroksyny wynosi średnio 7 dni. W przypadku nadczynności tarczycy jest to krótszy czas (3 do 4 dni), natomiast w przypadku niedoczynności tarczycy czas ten wydłuża się (około 9-10 dni). Objętość dystrybucji wynosi około 10-12 l. Wątroba zawiera 1/3 całej pozataarczycowej puli lewotyroksyny, która podlega szybkiej wymianie z lewotyroksyną w surowicy. Hormony tarczycy są metabolizowane głównie w wątrobie, nerkach, mózgu i mięśniach. Metabolity są wydalane z moczem i kałem. Całkowity klirens metaboliczny lewotyroksyny wynosi około 1,2 l osocza/dobę.

Lewotyroksyna przenika przez łożysko jedynie w niewielkim stopniu. Podczas terapii zwykle zalecanymi dawkami, jedynie niewielkie ilości lewotyroksyny przenikają do mleka kobiecego.

5.3 **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność ostra:

Lewotyroksyna ma bardzo niewielką toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła (po podaniu wielokrotnym):

Toksyczność przewlekła lewotyroksyny badano na różnych gatunkach zwierząt (szczury, psy). U szczurów otrzymujących duże dawki lewotyroksyny zaobserwowano objawy hepatopatii, zwiększenie częstości występowania zespołu nerczycowego i zmiany masy narządów wewnętrznych. U psów nie zauważono istotnych działań niepożądanych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Hormony tarczycy przenikają przez łożysko w bardzo małych ilościach.

Po podaniu lewotyroksyny we wczesnym okresie ciąży u szczurów, działania niepożądane, w tym śmierć płodów lub noworodków, występowały jedynie w przypadku 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 rozwojowych.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na płodność nie są znane.

Mutagenność:

Brak dostępnych informacji na ten temat. Dotychczas nie poznano żadnych wskazówek sugerujących uszkodzenie potomstwa ze względu na zmiany w genomie spowodowane hormonami tarczycy.

Karcynogenność:

Nie przeprowadzono długoterminowych badań lewotyroksyny na zwierzętach.

6 **DANE FARMACEUTYCZNE**

6.1 **Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza, proszek (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Magnezu stearynian (E572)

6.2 **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

6.3 **Okres ważności**

3 lata.

6.4 **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrów:

Tabletki są pakowane w blistry z przezroczystego PVC/TE/PVDC/Aluminium. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka. Jedno tekturowe pudełko zawiera 30, 50, 60 lub 100 tabletek zapakowanych w blistry po 15 lub 25 tabletek z dołączoną „Ulotką dla pacjenta”.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1

GR-145 64 Kifissia

Grecja

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medithyrox, 13 mikrogramów, tabletki: 26233

Medithyrox, 25 mikrogramów, tabletki: 23446

Medithyrox, 50 mikrogramów, tabletki: 23447

Medithyrox, 62 mikrogramy, tabletki: 26234

Medithyrox, 75 mikrogramów, tabletki: 23448

Medithyrox, 88 mikrogramów, tabletki: 26235

Medithyrox, 100 mikrogramów, tabletki: 23449

Medithyrox, 112 mikrogramów, tabletki: 26236

Medithyrox, 125 mikrogramów, tabletki: 26237

Medithyrox, 137 mikrogramów, tabletki: 26238

Medithyrox, 150 mikrogramów, tabletki: 26239

Medithyrox, 175 mikrogramów, tabletki: 26240

Medithyrox, 200 mikrogramów, tabletki: 26241

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Medithyrox, 13 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 25 mikrogramów, tabletki: 29.09.2016

Medithyrox, 50 mikrogramów, tabletki: 29.09.2016

Medithyrox, 62 mikrogramy, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 75 mikrogramów, tabletki: 29.09.2016

Medithyrox, 88 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 100 mikrogramów, tabletki: 29.09.2016

Medithyrox, 112 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 125 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 137 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 150 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 175 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

Medithyrox, 200 mikrogramów, tabletki: 01.02.2021

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

23 luty 2023