

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Letrox 50 mikrograma tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Letrox 50 mikrograma tableta sadrži 50 mikrograma levotiroksinnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do bež, okrugle, blago ispupčene tablete, s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Supstitucija hormona štitne žlijezde kod hipotireoze bilo koje etiologije.
- Profilaksa recidiva strume nakon resekcije strume s eutiroidnim funkcionalnim statusom.
- Benigna struma s eutiroidnim funkcionalnim statusom.
- Adjuvantno liječenje uz tireostatsko liječenje hipertireoze nakon postizanja eutiroidnog funkcionalnog stanja.
- Supresijsko i supstitucijsko liječenje maligne tiroidne bolesti, posebice nakon tiroidektomije.

Primjena ovog lijeka indicirana je u svim dobnim skupinama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Liječenje hormonima štitne žlijezde/supstitucija

##### Doziranje

Navedene preporuke za doziranje služe kao smjernica. Individualnu dnevnu dozu treba odrediti na temelju dijagnostičkih laboratorijskih testova i kliničkog pregleda.

Kod preostale funkcije štitne žlijezde, može biti dostatna niža supstitucijska doza.

Liječenje hormonima štitne žlijezde mora se započeti uz poseban oprez u starijih bolesnika, bolesnika s koronarnom bolesti srca i bolesnika s teškom i dugotrajnom hipotireozom, tj. mora se odabrati niska početna doza koju će se zatim, postupno i u duljim vremenskim intervalima, povećavati uz često praćenje razine hormona štitne žlijezde. Iskustvo je pokazalo da je niža doza prikladna u bolesnika niske tjelesne težine i u bolesnika s velikom strumom.

Obzirom da u nekih bolesnika mogu biti povišene vrijednosti  $T_4$  i  $fT_4$ , određivanje koncentracije tirootropin-stimulirajućeg hormona (TSH) u serumu prikladnije je za praćenje režima liječenja.

<b>Indikacija</b>	<b>Preporučena doza (mikrograma/dan) u odraslih</b>
Supstitucija hormona štitne žlijezde kod hipotireoze bilo koje etiologije  (povećanje od 25 – 50 mikrograma u intervalima od 2 do 4 tjedna)	početna: 25 - 50  doza održavanja: 100 - 200
Profilaksa recidiva nakon resekcije strume s eutiroidnim funkcionalnim statusom	75 - 200
Benigna struma s eutiroidnim funkcionalnim statusom	75 – 200
Adjuvantno liječenje uz tireostatsko liječenje hipertireoze	50 - 100
Supresijsko i supstitucijsko liječenje maligne tiroidne bolesti, posebice nakon tiroidektomije	150 - 300

#### *Pedijatrijska populacija*

Općenito, doza održavanja iznosi 100-150 mikrograma levotiroksinnatrija po  $m^2$  tjelesne površine na dan.

Za novorođenčad i dojenčad s kongenitalnom hipotireozom kod kojih je važna brza supstitucija levotiroksina, preporučena početna doza je 10 do 15 mikrograma levotiroksinnatrija po kilogramu tjelesne težine dnevno, tijekom prva tri mjeseca. Nakon toga, dozu treba prilagoditi individualno, u skladu s kliničkim nalazima te hormonima štitne žlijezde i TSH vrijednostima.

Preporučena početna doza u djece sa stečenom hipotireozom iznosi 12,5 do 50 mikrograma levotiroksinnatrija dnevno. Dozu treba povećavati postupno svaka 2 do 4 tjedna u skladu s kliničkim nalazima te hormonima štitne žlijezde i vrijednostima TSH sve dok se ne postigne doza potpune supstitucije.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Ukupnu dnevnu dozu najbolje je primijeniti ujutro na prazan želudac, najmanje pola sata prije doručka, najbolje uz mnogo tekućine (npr. čaša vode).

Dojenčadi i djeci treba dati ukupnu dnevnu dozu najmanje pola sata prije prvog obroka u danu. Tablete se mogu primijeniti i u obliku suspenzije. Tabletu valja razmrviti u malo vode (10-15 ml), a nastalu suspenziju koja mora uvijek biti svježije pripremljena, potrebno je primijeniti s dodatnom tekućinom (5-10 ml).

#### Trajanje liječenja

- Kod hipotireoze i nakon tiroidektomije kod maligne tiroidne bolesti: obično doživotno.
- Kod profilakse recidiva strume te kod eutiroidne strume: nekoliko mjeseci ili godina do doživotno. Inicijalno liječenje eutiroidne strume traje od 6 mjeseci do dvije godine. Ukoliko terapija lijekovima provedena u navedenom razdoblju ne bi bila dostatna, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti (npr. kirurški zahvat ili terapiju strume radioaktivnim jodom).
- Kod adjuvantne terapije uz liječenje hipertireoze: ovisno o trajanju tireostatskog liječenja.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- neliječena hipertireoza
- neliječena adrenokortikalna insuficijencija
- neliječena insuficijencija hipofize
- akutni infarkt miokarda
- akutni miokarditis
- akutni pankarditis

Istodobna primjena levotiroksina i tireostatika je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja hormonom štitne žlijezde valja isključiti postojanje sljedećih bolesti ili stanja ili ih liječiti:

- koronarna bolest srca,
- angina pectoris,
- hipertenzija,
- ateroskleroza,
- insuficijencija hipofize i/ili adrenokortikalna insuficijencija.
- Prije primjene ovog lijeka potrebno je liječiti ili isključiti mogućnost tiroidne autonomije.

U slučaju adrenokortikalne disfunkcije, potrebno ju je liječiti primjerenom nadomjesnom terapijom prije početka terapije levotiroksinom kako bi se prevenirala akutna adrenalna insuficijencija (vidjeti dio 4.3).

Čak i blaga, farmakološki uzrokovana hipertiroidna funkcija svakako se mora izbjeći kod koronarne bolesti srca, zatajenja srca, tahiaritmija, miokarditisa koji nema akutni tijek, dugotrajne hipotireoze ili u bolesnika koji su već preboljeli infarkt miokarda. Pri liječenju hormonima štitne žlijezde, moraju se češće kontrolirati parametri hormona štitne žlijezde kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Kod sekundarne hipotireoze, mora se utvrditi da li je istodobno prisutna adrenokortikalna insuficijencija. U tom slučaju, prvo valja provesti nadomjesnu terapiju (hidrokortizon).

Levotiroksin je potrebno vrlo postupno uvoditi u terapiju u bolesnika dobi 50 godina i starijih (vidjeti dio 4.2.) te bolesnika s dugotrajno prisutnom hipotireozom kako bi se izbjegao nagli porast metaboličkih zahtjeva organizma.

Kada se započne s terapijom levotiroksinom u prijevremeno rođene novorođenčadi vrlo niske porođajne težine, potrebno je nadzirati hemodinamičke parametre jer može nastati cirkulacijski kolaps uslijed nezrele funkcije nadbubrežnih žlijezda (vidjeti i dio 4.8).

Ukoliko se sumnja na autonomnu funkciju štitne žlijezde, potrebno je prije liječenja provesti TRH test (*Thyrotropin Releasing Hormone test*) ili supresijski scintigram štitne žlijezde.

Kod liječenja hipotireoze levotiroksinom žena u postmenopauzi, koje imaju povećan rizik od osteoporoze, potrebno je titrirati dozu levotiroksinnatrija na najnižu učinkovitu dozu i potrebna je češća kontrola funkcije štitne žlijezde kako bi se izbjegle suprafiziološke razine levotiroksina u krvi (vidjeti dio 4.8.).

Hormoni štitne žlijezde ne smiju se davati za smanjivanje tjelesne težine. Normalne doze ne rezultiraju gubitkom tjelesne težine u eutiroidnih bolesnika. Više doze mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave, čak i one opasne po život, osobito u kombinaciji s nekim pripravcima za redukciju tjelesne težine, i posebice sa simpatomimetskim aminima.

Pri početku primjene ovog lijeka u bolesnika s rizikom razvoja psihotičnih poremećaja, preporučuje se primjena niže početne doze te postepeno titriranje doze uz redovit nadzor bolesnika. Ukoliko se pojave simptomi psihotičnog poremećaja, potrebno je razmotriti prilagodbu doze levotiroksina.

Tijekom primjene Letroxa 50 prijavljene su reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem) koje su ponekad bile ozbiljne. Ako se pojave znakovi i simptomi alergijske reakcije, liječenje Letroxom 50 mora se prekinuti te započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Ukoliko je potrebno prijeći na drugi lijek koji sadrži levotiroksin, tijekom prijelaznog perioda je potrebno pažljivo praćenje uključujući kliničko i biološko praćenje zbog mogućeg rizika od neravnoteže hormona štitne žlijezde. U nekih pacijenata može biti potrebna prilagodba doze.

Potrebno je pratiti funkciju štitne žlijezde u bolesnika koji istodobno uzimaju levotiroksin i druge lijekove koji mogu utjecati na štitnu žlijezdu (npr. amiodaron, inhibitori tirozin kinaze, salicilati i visoke doze furosemda) (vidjeti i dio 4.5.).

Potreban je oprez kada se levotiroksin daje bolesnicima s anamnezom epilepsije jer ti bolesnici imaju veći rizik od pojave napadaja.

Za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti i one koji primjenjuju antikoagulacijsku terapiju, vidjeti dio 4.5.

Vrlo rijetki slučajevi hipotireoze zabilježeni su u bolesnika koji su istovremeno uzimali sevelamer i levotiroksin. Stoga je preporučeno pažljivo praćenje razine TSH u bolesnika koji se liječe s oba lijeka (vidjeti i dio 4.5.).

#### Interferencije s laboratorijskim pretragama:

Biotin može utjecati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga. Rizik od interferencije povećava se s većim dozama biotina.

Pri tumačenju rezultata laboratorijskih pretraga potrebno je uzeti u obzir moguću interferenciju biotina, osobito ako se uoči nedostatak dosljednosti s kliničkom slikom.

U bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadržavaju biotin laboratorijsko osoblje treba biti obaviješteno o zahtjevu za pretragu za provjeru funkcije štitnjače. Ako je to moguće, potrebno je koristiti alternativne pretrage koje nisu osjetljive na interferenciju biotina. (vidjeti dio 4.5.).

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Antidijabetici*

Levotiroksin može smanjiti hipoglikemijski učinak antidijabetika. Zbog toga je potrebno redovito kontrolirati razinu glukoze u krvi u dijabetičkih bolesnika, posebice na početku i kraju liječenja hormonom štitne žlijezde, te ako ustreba, prilagoditi dozu hipoglikemijskih lijekova.

#### *Derivati kumarina*

Levotiroksin može pojačati učinak derivata kumarina, budući da ih istiskuje iz veze na proteine u plazmi. Zato su, u slučaju istodobnog liječenja, potrebne redovite kontrole faktora koagulacije krvi te, ukoliko je potrebno, prilagodba doze antikoagulansa (sniženje doze).

#### *Ion-izmjenjivačke smole*

Ion-izmjenjivačke smole kao što su kolestiramin, kolestipol ili kalcijeve i natrijeve soli polistiren sulfonske kiseline, inhibiraju apsorpciju levotiroksina vežući hormone štitne žlijezde u gastrointestinalnom traktu, te ih je stoga potrebno primijeniti 4 – 5 sati nakon primjene ovog lijeka.

### *Inhibitori protonske pumpe*

Istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe može prouzročiti smanjenje apsorpcije hormona štitnjače zbog povećanja želučanog pH-a uzrokovanog inhibitorima protonske pumpe.

Tijekom istodobnog liječenja preporučuje se redovito praćenje funkcije štitnjače i kliničko praćenje. Možda će biti potrebno povećati dozu hormona štitnjače.

Također je potreban oprez nakon završetka liječenja inhibitorom protonske pumpe.

### *Lijekovi koji vežu žučne kiseline*

Kolesevelam veže levotiroksin i tako smanjuje apsorpciju levotiroksina iz gastrointestinalnog trakta. Nije primijećena interakcija kada se levotiroksin uzeo najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga je ovaj lijek potrebno uzeti najmanje 4 sata prije kolesevelama.

### *Lijekovi koji vežu želučanu kiselinu i sadrže aluminij, lijekovi koji sadrže željezo, lijekovi koji sadrže kalcij*

Apsorpcija levotiroksina može biti smanjena istodobnom primjenom lijekova koji vežu želučanu kiselinu i sadrže aluminij (antacidi, sukralfat), lijekova koji sadrže željezo i lijekova koji sadrže kalcij. Stoga je ovaj lijek potrebno uzeti najmanje 2 sata prije uzimanja navedenih lijekova.

### *Sevelamer i lantanov karbonat*

Sevelamer i lantanov karbonat mogu smanjiti bioraspoloživost levotiroksina. Preporučuje se praćenje funkcije štitne žlijezde na početku i na kraju istodobne primjene navedenih lijekova (vidjeti također dio 4.4.).

### *Propiltiouracil, glukokortikoidi, blokatori beta receptora (osobito propranolol)*

Ove tvari inhibiraju konverziju  $T_4$  u  $T_3$  i mogu dovesti do snižene koncentracije  $T_3$  u serumu.

### *Amiodaron i kontrastna sredstva koja sadržavaju jod*

Amiodaron i kontrastna sredstva koja sadržavaju jod mogu, zbog visokog sadržaja joda, ubrzati pojavu kako hipertireoze tako i hipotireoze. Zato valja obratiti posebnu pozornost kod nodularne strume s moguće neotkrivenom autonomijom. Amiodaron inhibira konverziju  $T_4$  u  $T_3$  s posljedično sniženom koncentracijom  $T_3$  i povišenom razinom TSH u serumu. Prilagodba doze ovog lijeka može biti potrebna zbog ovog učinka amiodarona na funkciju štitne žlijezde.

### *Glikozidi digitalisa*

Ako se započinje liječenje levotiroksinom u bolesnika koji uzimaju digitalis, može biti potrebna prilagodba doze digitalisa. Bolesnicima s hipertireozom može biti potrebno postepeno povećanje doze digoksina kako liječenje napreduje, jer su u početku bolesnici relativno osjetljivi na digoksin.

### *Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat*

Levotiroksin može biti istisnut s mjesta vezivanja na proteine u plazmi salicilatima, dikumarolom, visokim dozama (250 mg) furosemida, klofibratom i drugim supstancama. To može prouzročiti početni, privremeni porast razine slobodnog tiroksina u plazmi, nakon čega slijedi pad ukupnih razina hormona štitne žlijezde.

### *Kontraceptivi koji sadrže estrogen, lijekovi za postmenopauzalno hormonsko nadomjesno liječenje*

Potreba za levotiroksinom može se povećati tijekom uzimanja kontraceptiva koji sadržavaju estrogen ili tijekom postmenopauzalnog hormonskog nadomjesnog liječenja. Može biti povećano vezanje levotiroksina, što može dovesti do dijagnostičkih i terapijskih pogrešaka.

### *Sertralin i klorokin/progvaniil*

Ove tvari smanjuju učinkovitost levotiroksina i povisuju razinu TSH u serumu.

### *Učinak lijekova koji induciraju citokrom P-450*

Lijekovi koji induciraju enzime kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, barbiturati i pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum L.*) mogu povećati jetreni klirens levotiroksina, što rezultira smanjenom koncentracijom hormona štitnjače u serumu. Stoga će za bolesnike koji primaju nadomjesnu terapiju za štitnjaču možda biti potrebno povećanje doze hormona štitnjače ako se ti proizvodi primjenjuju istodobno.

#### *Inhibitori proteaze*

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji upućuju na moguću interakciju između lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina. U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti razinu tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) najmanje tijekom prvih mjesec dana nakon početka i/ili završetka liječenja ritonavikom.

#### *Inhibitori tirozin-kinaze*

Inhibitori tirozin-kinaze (npr. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) mogu smanjiti učinkovitost levotiroksina. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje kliničkih simptoma i funkcije štitne žlijezde u bolesnika koji istodobno uzimaju levotiroksin i inhibitore tirozin-kinaze. Može biti potrebno prilagoditi dozu levotiroksina.

#### *Orlistat*

Hipotireoza i/ili smanjena kontrola hipotireoze može se pojaviti prilikom istodobne primjene levotiroksina i orlistata. Do toga može doći zbog smanjene apsorpcije levotiroksina.

#### *Proizvodi od soje*

Proizvodi od soje mogu smanjiti apsorpciju levotiroksina u crijevima. Porast razine TSH u serumu prijavljen je u djece kada su dobivala hranu koja sadrži soju, a liječe se levotiroksinom zbog kongenitalne hipotireoze. Mogu biti potrebne neobično visoke doze levotiroksina kako bi se postigle normalne razine T<sub>4</sub> i TSH u serumu. Potrebno je pomno praćenje razina T<sub>4</sub> i TSH u serumu tijekom i nakon prekida uzimanja hrane koja sadrži soju; može biti potrebna prilagodba doze levotiroksina.

#### *Kava*

Treba izbjegavati istovremeni unos levotiroksina s kavom, jer to može smanjiti apsorpciju levotiroksina iz gastrointestinalnog trakta. Stoga se preporuča pridržavati se razdoblja od pola sata do jednog sata između uzimanja levotiroksina i konzumiranja kave kako bi se smanjio rizik od interakcija. Bolesnicima koji se već liječe levotiroksinom savjetuje se da ne mijenjaju svoje navike ispijanja kave bez provjere i praćenja razine levotiroksina od strane liječnika.

#### Interferencije s laboratorijskim pretragama:

Biotin može utjecati na imunotestove štitnjače koji se temelje na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata pretraga (vidjeti dio 4.4.).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Tijekom trudnoće i osobito tijekom dojenja liječenje hormonima štitne žlijezde treba dosljedno provoditi.

Supresijski test se ne smije provoditi tijekom trudnoće i dojenja.

#### Trudnoća

Održavanje razine hormona štitne žlijezde u normalnom rasponu od vitalne je važnosti za trudnice kako bi se osiguralo optimalno zdravlje majke i fetusa. Do danas, unatoč opsežnoj uporabi tijekom trudnoće, nisu utvrđeni štetni učinci levotiroksina na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodjenčeta.

Tijekom trudnoće se potreba za levotiroksinom može povećati zbog estrogena. Stoga treba kontrolirati funkciju štitne žlijezde tijekom i nakon trudnoće te po potrebi prilagoditi dozu hormona štitne žlijezde.

Budući da se porast razine TSH u serumu može pojaviti već u 4. tjednu trudnoće, trudnice koje uzimaju levotiroksin trebaju mjeriti razinu TSH tijekom svakog tromjesečja, kako bi se potvrdilo da su vrijednosti TSH u serumu majke unutar referentnih vrijednosti odgovarajućih za pojedino tromjesečje trudnoće. Povišenu razinu TSH u serumu treba korigirati povišenjem doze levotiroksina. Budući da su razine TSH nakon poroda slične vrijednostima prije začeća, doza levotiroksina treba se vratiti na onu prije trudnoće odmah nakon poroda. Razinu TSH u serumu potrebno je provjeriti 6 - 8 tjedana nakon poroda.

Levotiroksinnatrij kao dodatak liječenju hipertireoze antitiroidnim lijekovima tijekom trudnoće je kontraindiciran. Dodatni unos levotiroksina može povećati potrebnu dozu antitiroidnih lijekova. Antitiroidni lijekovi, za razliku od levotiroksina, prolaze placentarnu barijeru u učinkovitim dozama i stoga može doći do hipotireoze u fetusa. Stoga se hipertireoza tijekom trudnoće treba liječiti monoterapijom niskom dozom antitiroidnog lijeka.

#### Dojenje

Levotiroksin se tijekom dojenja izlučuje u majčino mlijeko, ali koncentracije postignute pri preporučenoj terapijskoj dozi nisu dostatne za razvoj hipertireoze ili supresiju sekrecije TSH u dojenčeta.

#### Plodnost

Hipotireoza ili hipertireoza će vjerojatno utjecati na plodnost. Tijekom liječenja hipotireoze Letroxom 50, doza se mora prilagoditi na temelju praćenja laboratorijskih parametara jer nedovoljna doza vjerojatno neće poboljšati hipotireozu, a predoziranje može dovesti do hipertireoze.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Ako u individualnim slučajevima bolesnik ne podnosi određenu dozu ili je došlo do predoziranja, mogu se pojaviti klinički simptomi tipični za hipertireozu, naročito kod prebrzog povećanja doze na početku liječenja. U ovim slučajevima potrebno je reducirati dnevnu dozu ili prekinuti primjenu lijeka na nekoliko dana. Čim se nuspojave povuku, terapija se može ponovno započeti, uz pažljivo doziranje.

U slučaju preosjetljivosti na levotiroksin ili bilo koji sastojak Letroxa 50 mogu se pojaviti alergijske reakcije na koži (npr. angioedem, kožni osip, urtikarija) i dišnim putovima. U individualnim slučajevima opisana je pojava anafilaktičkog šoka. U tom slučaju valja prekinuti uzimanje tableta.

Pri klasifikaciji nuspojave korištene su sljedeće konvencije učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

*Poremećaji imunološkog sustava*

Nepoznato: preosjetljivost

*Endokrini poremećaji*

Često: hipertireoza

*Psijatrijski poremećaji*

Vrlo često: nesаница  
Često: nervoza  
Nepoznato: nemir

*Poremećaji živčanog sustava*

Vrlo često: glavobolja  
Rijetko: pseudotumor cerebri (osobito u djece)  
Nepoznato: tremor

*Srčani poremećaji*

Vrlo često: palpitacije  
Često: tahikardija  
Nepoznato: aritmija, angina pectoris

*Poremećaji probavnog sustava*

Nepoznato: proljev, povraćanje i mučnina

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Nepoznato: angioedem, osip, urtikarija, hiperhidroza

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Nepoznato: mišićna slabost, mišićni grčevi, osteoporoza kod supresivne doze levotiroksina, osobito u postmenopauzalnih žena, uglavnom tijekom dugotrajnog liječenja.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Nepoznato: menstrualni poremećaji

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

Nepoznato: osjećaj vrućine, vrućica

*Pretrage*

Nepoznato: snižena tjelesna težina

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Vrijednost  $T_3$  je mnogo pouzdaniji pokazatelj predoziranja u odnosu na vrijednosti  $T_4$  i  $fT_4$ .

Nakon predoziranja i intoksikacije, pojavljuju se simptomi umjerenog do jakog pojačanja metabolizma (vidjeti dio 4.8.). Ovisno o stupnju predoziranja, preporučuje se prekidanje uzimanja lijeka i kontrolni pregled.

U slučajevima intoksikacije (pokušaji suicida) su se doze do 10 mg levotiroksina podnosile bez komplikacija. Ozbiljne komplikacije poput ugroženosti vitalnih funkcija (disanje i cirkulacija) nisu vjerojatne osim u slučaju prisutne koronarne srčane bolesti. Ipak, postoje izvještaji o slučajevima tirotoksične krize, konvulzija, zatajenja srca i kome. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi iznenadne srčane smrti bolesnika kod kojih je postojala zlouporaba levotiroksina tijekom mnogo godina.

U slučaju akutnog predoziranja, gastrointestinalna apsorpcija se može smanjiti primjenom aktivnog ugljena. Liječenje predoziranja je simptomatsko i suportivno. U slučaju izraženog beta-

simptomimetičkog djelovanja (poput tahikardije, anksioznosti ili hiperkinezije), simptomi se mogu ublažiti blokatorima beta-receptora. Tireostatici nisu odgovarajuće liječenje, jer je štitna žlijezda već u potpunoj supresiji.

Plazmafereza može biti korisna u slučaju primjene ekstremno visokih doza (pokušaj suicida).

Predoziranje levotiroksinom može rezultirati simptomima hipertireoze i može dovesti do akutne psihoze, osobito u bolesnika koji imaju rizik od nastanka psihotičnih poremećaja.

Bilo koje predoziranje levotiroksinom zahtjeva produženi period praćenja. Zbog postepene konverzije levotiroksina u liotironin, nastup simptoma može biti odgođen i do 6 dana.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za bolesti štitnjače, Hormoni štitnjače, ATK oznaka: H03AA01

#### Mehanizam djelovanja

Djelovanje sintetičkog levotiroksina sadržanog u Letroxu jednako je djelovanju prirodnog hormona štitne žlijezde koji se sintetizira pretežno u štitnoj žlijezdi. Tijelo ne razlikuje endogeni i egzogeni levotiroksin.

#### Farmakodinamički učinci

Nakon djelomične konverzije u liotironin ( $T_3$ ), posebno u jetri i bubrezima, i ulaska u tjelesne stanice, uočava se karakteristično djelovanje hormona štitne žlijezde na razvoj, rast i metabolizam, zbog aktivacije  $T_3$  receptora.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Supstitucijom hormonima štitne žlijezde dolazi do normalizacije metaboličkih procesa. Na primjer, povišeni kolesterol zbog hipertireoze značajno se snizi primjenom levotiroksina.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon primjene natašte, ovisno u velikoj mjeri o prirodi galenske formulacije, apsorbira se maksimalno do 80% peroralno primijenjene doze levotiroksina, pretežno iz tankog crijeva. Apsorpcija je značajno smanjena ukoliko je levotiroksin primijenjen uz hranu. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se otprilike 2-6 sati nakon uzimanja lijeka. Na početku oralne terapije, početak djelovanja obično nastupa za 3 do 5 dana.

#### Distribucija

Volumen distribucije iznosi 10-12 litara. Levotiroksin se veže na proteine u plazmi za više od 99%. Ovo vezanje proteina i hormona nije kovalentno, što znači da postoji konstantna i vrlo brza izmjena slobodnog i vezanog hormona.

#### Eliminacija

Metabolički klirens iznosi oko 1,2 l plazme dnevno, a razgrađuje se pretežno u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima. Metaboliti se izlučuju urinom i fecesom.

Prosječno poluvrijeme eliminacije levotiroksina je 7 dana. Kod hipertireoze ovo razdoblje je kraće (3-4 dana), a kod hipertireoze dulje (otprilike 9-10 dana).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Zbog snažnog vezanja na proteine plazme, levotiroksin se ne može ukloniti iz tijela niti hemodijalizom niti hemoperfuzijom.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je vrlo niska.

#### Kronična toksičnost

Provedena su ispitivanja kronične toksičnosti na različitim životinjskim vrstama (štakor, pas). Kod visokih doza, u štakora su uočeni znakovi hepatopatije, povećana učestalost spontane nefroze, kao i promijenjena težina organa. U pasa nisu primijećene nikakve značajnije nuspojave.

#### Mutagenost

Nema podataka o mutagenom potencijalu levotiroksina. Do sada nije bilo osnove za sumnju ili pretpostavku o štetnom mutagenom učinku levotiroksina.

#### Karcinogenost

Nisu provedena dugotrajna istraživanja tumorogenog potencijala levotiroksina na životinjama.

#### Reproduktivna toksičnost

Samo vrlo male količine hormona štitne žlijezde prolaze kroz posteljicu.

Nisu dostupni podaci o ispitivanju štetnosti na mušku ili žensku plodnost. Međutim, ne postoje sumnje ili naznake takvog djelovanja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

cisteinklorid hidrat (djelomično prisutan u tableti kao cistein)  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
škrob, prethodno geliran  
magnezijev oksid, lagani  
talk

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister prekriven aluminijskom folijom presvučenom toplinski zalijepljenom aluminijskom folijom.

100 tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Njemačka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-005894872

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. lipnja 2005.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. siječnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

5. 6. 2023.