

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Letrox<sup>®</sup>, 50 mikrograma, tablete  
Letrox<sup>®</sup>, 75 mikrograma, tablete  
Letrox<sup>®</sup>, 100 mikrograma, tablete  
Letrox<sup>®</sup>, 125 mikrograma, tablete  
Letrox<sup>®</sup>, 150 mikrograma, tablete

INN: levotiroksin-natrijum

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Letrox, 50 mikrograma, tablete:*

Jedna tableta sadrži 50 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

*Letrox, 75 mikrograma, tablete:*

Jedna tableta sadrži 75 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

*Letrox, 100 mikrograma, tablete:*

Jedna tableta sadrži 100 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

*Letrox, 125 mikrograma, tablete:*

Jedna tableta sadrži 125 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

*Letrox, 150 mikrograma, tablete:*

Jedna tableta sadrži 150 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, blago konveksne tablete skoro bele do bež boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Letrox, jačine 50 – 150 mikrograma:*

- Supstitucija hormona štitaste žlezde kod hipotireoidizma bilo koje etiologije;
- Profilaksa recidiva strume nakon resekcije strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom;
- Benigna struma sa eutireoidnim funkcionalnim statusom;
- Supresivna i supstituciona terapija kod karcinoma tireoidee, naročito nakon tireoidektomije.

*Letrox, jačine 50, 75 i 100 mikrograma:*

- Adjuvantna terapija uz tireostatsko lečenje hipertireoidizma nakon postizanja eutireoidnog funkcionalnog stanja

*Letrox, jačine 100 i 150 mikrograma:*

- Test supresije štitaste žlezde

## 4.2. Doziranje i način primene

### Lečenje hormonima štitaste žlezde/supstitucija

#### Doziranje

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

U slučaju prisustva rezidualne funkcije štitaste žlezde, manja supstitucionna doza može biti odgovarajuća.

Terapija hormonima štitaste žlezde mora se započeti uz poseban oprez kod starijih pacijenata, pacijenata sa koronarnom bolesti srca i pacijenata sa teškim i dugotrajnim hipotireoidizmom, tj. mora se odabrati manja početna doza, koja će se zatim, postepeno i u dužim vremenskim intervalima, povećavati uz često praćenje koncentracije hormona štitaste žlezde. Iskustvo je pokazalo da je manja doza, takođe, prikladna kod pacijenata male telesne mase i kod pacijenata sa velikom strumom.

S obzirom na to da kod nekih pacijenata mogu biti povećane vrednosti T4 i fT4, određivanje koncentracije TSH u serumu je prikladnije za praćenje režima lečenja.

<b>Indikacija</b>		<b>Preporučena doza</b> (mikrogrami levotiroksin-natrijuma/dan)
Supstitucija hormona štitaste žlezde kod hipotireoidizma bilo koje etiologije:  Odrasli (povećanje od 25-50 mikrograma u intervalima od 2 do 4 nedelje)	početna:	25 – 50
	doza održavanja:	100 – 200
Profilaksa recidiva strume nakon resekcije strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom:		75 – 200
Benigna struma sa eutireoidnim funkcionalnim statusom:		75 – 200
Adjuvantna terapija uz tireostatsko lečenje hipertireoidizma:		50 – 100
Supresivna i supstitucionna terapija kod karcinoma tireoidee, naročito nakon tireoidektomije:		150 – 300
Test supresije štitaste žlezde scintigrafija:	Letrox jačine 100 mikrograma	200 mikrograma (ekvivalentno 2 tablete)/dan (tokom 14 dana pre sprovođenja scintigrafije)
	Letrox jačine 150 mikrograma	150 mikrograma (ekvivalentno 1 tableti)/dan (tokom 14 dana pre sprovođenja scintigrafije)

#### *Pedijatrijska populacija*

Doza održavanja kod kongenitalnog i stečenog hipotireoidizma iznosi 100 – 150 mikrograma levotiroksin-natrijuma po m<sup>2</sup> telesne površine na dan.

Za novorođenčad i odojčad sa kongenitalnim hipotireoidizmom, kod kojih je važna brza supstitucija levotiroksina, preporučena početna doza iznosi 10 – 15 mikrograma levotiroksin-natrijuma po kilogramu

telesne mase dnevno, tokom prvih tri meseca. Nakon toga, dozu treba prilagoditi individualno u skladu sa kliničkim nalazima i koncentracijom hormona štitaste žlezde i TSH.

Za decu sa stečenim hipotireoidizmom, preporučena početna doza iznosi 12,5 – 50 mikrograma levotiroksin-natrijuma dnevno. Dozu treba povećavati postepeno svake 2 do 4 nedelje u skladu sa kliničkim nalazima i koncentracijom hormona štitaste žlezde i TSH sve dok se ne postigne doza potpune supstitucije.

**Doza od 12,5 mikrograma se ne može postići ovim lekom.**

#### Način primene

Ukupnu dnevnu dozu potrebno je primeniti odjednom, ujutro natašte, najmanje 30 minuta pre doručka, uz tečnost.

Deci treba dati ukupnu dnevnu dozu najmanje 30 minuta pre prvog obroka u danu.

Tableta se takođe može primeniti u obliku suspenzije. U ovom slučaju, tabletu treba smrviti u malo vode (10 – 15 mL), a nastalu finu suspenziju, koja mora uvek biti sveže pripremljena, potrebno je primeniti sa još malo tečnosti (5 – 10 mL).

#### Trajanje terapije

Kod hipotireoidizma i nakon tireoidektomije zbog karcinoma tireoidee: obično doživotno.

Kod profilakse recidiva strume i kod strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom: nekoliko meseci ili godina do doživotno. Kod adjuvantne terapije uz lečenje hipertireoidizma: zavisno od trajanja tireostatskog lečenja.

Za lečenje strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom potrebna je terapija u trajanju od 6 meseci do dve godine. Ukoliko terapija lekom Letrox sprovedena u navedenom periodu nije dovela do željenog terapijskog efekta, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

#### Test supresije štitaste žlezde

Za sprovođenje testa supresije štitaste žlezde, potrebno je primeniti 150 – 200 mikrograma levotiroksin-natrijuma dnevno tokom 14 dana.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na levotiroksin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.;
- nelečeni hipertireoidizam;
- nelečena adrenalna insuficijencija;
- nelečena insuficijencija hipofize (ako dovodi do adrenalne insuficijencije koja zahteva lečenje);
- akutni infarkt miokarda;
- akutni miokarditis;
- akutni pankarditis.

Istovremena primena levotiroksina i tireostatika je kontraindikovana tokom trudnoće.

Za dodatne informacije u vezi primene tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak 4.6.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Sledeća oboljenja ili stanja treba isključiti ili lečiti pre započinjanja terapije tireoidnim hormonima:

- koronarna bolest srca;
- angina pectoris;
- hipertenzija;
- insuficijencija hipofize i/ili adrenokortikalne žlezde;

– tireoidna autonomija.

Ove bolesti ili stanja takođe treba da budu isključena ili lečena pre sprovođenja testa tireoidne supresije, sa izuzetkom tireoidne autonomije, koja može biti razlog za sprovođenje testa tireoidne supresije.

U slučaju adrenokortikalne disfunkcije treba primeniti adekvatnu supstitucionu terapiju pre započinjanja terapije levotiroksinom, kako bi se sprečila akutna adrenalna insuficijencija (videti odeljak 4.3).

Od ključnog je značaja da čak i blaga, lekovima izazvana hipertireoidna funkcija mora da bude izbegnuta pod svim okolnostima kod koronarne bolesti srca, srčane insuficijencije, tahiaritmije, miokarditisa koji nema akutni tok, dugotrajnog hipotireoidizma ili kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda. Pri lečenju tireoidnim hormonima, moraju se češće kontrolisati parametri hormona štitaste žlezde kod tih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Kod sekundarnog hipotireoidizma, mora se ustanoviti da li je istovremeno prisutna i adrenokortikalna insuficijencija. Ukoliko jeste, supstitucionna terapija hidrokortizonom se mora uvesti pre terapije tireoidnim hormonom. Bez adekvatnog unosa kortikosteroida, terapija tireoidnim hormonom kod pacijenata sa adrenokortikalnom insuficijencijom ili insuficijencijom hipofize može izazvati Adisonovu krizu.

Kada se započne sa terapijom levotiroksinom kod prevremeno rođene novorođenčadi veoma male porođajne mase, potrebno je pratiti hemodinamske parametre jer može nastati cirkulatorni kolaps kao posledica nezrele funkcije nadbubrežnih žlezda (videti i odeljak 4.8).

Potrebno je pratiti hemodinamske parametre prilikom započinjanja terapije levotiroksinom kod prevremeno rođene novorođenčadi veoma male porođajne mase, jer usled nezrele funkcije nadbubrežnih žlezda može nastati cirkulatorni kolaps.

Potrebno je oprez kada se levotiroksin propisuje pacijentima sa anamnezom epilepsije jer ti pacijenti imaju veći rizik od pojave napada.

Kada se sumnja na autonomnu funkciju štitaste žlezde, pre započinjanja terapije treba uraditi TRH test ili supresioni scintigram.

Kod primene levotiroksina ženama u postmenopauzi koje su izložene povećanom riziku od osteoporoze, potrebno je titrirati dozu levotiroksin-natrijuma na najnižu efikasnu dozu, i potrebno je češće proveravati tireoidnu funkciju kako bi se izbegla suprafiziološka koncentracija levotiroksina u krvi (videti odeljak 4.8).

Tireoidni hormoni se ne smeju propisivati za smanjenje telesne mase. Normalne doze ne dovode do gubitka telesne mase kod eutireoidnih pacijenata. Veće doze mogu da izazovu teška ili čak po život opasna neželjena dejstva, posebno u kombinaciji sa određenim agensima za smanjenje telesne mase i naročito sa simpatomimetskim aminima.

Reakcije preosetljivosti (uključujući angioedem), nekada ozbiljne, bile su prijavljivane tokom primene levotiroksina. Ukoliko se pojave znaci i simptomi alergijske reakcije, mora se prekinuti primena leka i primeniti odgovarajuća simptomatska terapija (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Ukoliko je potrebno preći na drugi lek koji sadrži levotiroksin, tokom prelaznog perioda je potrebno pažljivo praćenje uključujući kliničko i biološko praćenje zbog mogućeg rizika od neravnoteže hormona štitaste žlezde. Kod nekih pacijenata može biti potrebno prilagođavanje doze.

Potrebno je pratiti tireoidnu funkciju kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levotiroksin i lekove koji mogu uticati na štitastu žlezdu (npr. amjodaron, inhibitori tirozin kinaze, salicilati i velike doze furosevida) (videti odeljak 4.5).

Za pacijente sa dijabetesom i pacijente na antikoagulantnoj terapiji, videti odeljak 4.5.

Zabeleženi su veoma retki slučajevi hipotireoidizma kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji sevelamerom i levotiroksinom. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje koncentracije TSH hormona kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima (videti odeljak 4.5).

Lek Letrox sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### *Antidijabetici:*

Levotiroksin može oslabiti hipoglikemijsko dejstvo antidijabetika (npr. metformin, glimepirid, glibenklamid i insulin). Zato treba redovno pratiti koncentraciju glukoze u krvi kod dijabetičara, naročito na početku i na kraju terapije tireoidnim hormonima. Ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu hipoglikemijskih lekova.

##### *Derivati kumarina:*

Levotiroksin može pojačati dejstvo kumarinskih derivata, obzirom na to da levotiroksin istiskuje antikoagulanse sa njihovih mesta vezivanja za proteine plazme. Zbog toga je neophodno redovno pratiti parametre koagulacije krvi u toku terapije kod istovremene primene. Ukoliko je neophodno, doza antikoagulantnih lekova mora biti prilagođena (smanjenje doze).

##### *Jonoizmenjivačke smole:*

Jonoizmenjivačke smole kao što su holestiramin, holestipol ili kalcijum i natrijum soli polistiren sulfonske kiseline inhibiraju resorpciju levotiroksina vezivanjem tireoidnog hormona u gastrointestinalnom traktu i zato ih ne treba uzimati 4 – 5 sati nakon primene leka Letrox.

##### *Inhibitori protonске pumpe*

Postoji mogućnost da primena inhibitora protonске pumpe smanjuje resorpciju levotiroksina (potrebno je da prođe 4 do 5 sati između primene ovih lekova).

##### *Lekovi koji vezuju žučne kiseline:*

Holesevelam vezuje levotiroksin i tako smanjuje njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Nije primećena interakcija ako se levotiroksin uzima najmanje 4 sata pre holesevelama. Zato lek Letrox treba uzimati najmanje 4 sata pre holesevelama.

##### *Lekovi koji vezuju želudačnu kiselinu i sadrže aluminijum, lekovi koji sadrže gvožđe, lekovi koji sadrže kalcijum:*

Resorpcija levotiroksina može biti smanjena ako se uzima istovremeno sa lekovima koji vezuju želudačnu kiselinu i sadrže aluminijum (antacidi, sukralfat), sa lekovima koji sadrže gvožđe, i lekovima koji sadrže kalcijum. Zato lek Letrox treba uzimati najmanje dva sata pre ovih lekova.

##### *Sevelamer i lantanum karbonat*

Sevelamer i lantanum karbonat mogu smanjiti bioraspoloživost levotiroksina (videti odeljak 4.4).

##### *Propiltiouracil, glukokortikoidi i beta-blokatori (posebno propranolol):*

Ove supstance inhibiraju konverziju  $T_4$  u  $T_3$  i mogu dovesti do smanjenja koncentracije  $T_3$  u serumu.

##### *Amjodaron i kontrastna sredstva koja sadrže jod:*

Amjodaron i kontrastna sredstva koja sadrže jod mogu zbog velikog sadržaja joda da ubrzaju pojavu i hipertireoze i hipotireoze. Poseban oprez se savetuje u slučaju nodularne strume sa mogućom neotkrivenom autonomijom. Amjodaron inhibira perifernu konverziju  $T_4$  (levotiroksina) u  $T_3$ , sa posledičnim smanjenjem serumskih koncentracija  $T_3$  i povećanjem koncentracija TSH u serumu. Može biti potrebno prilagođavanje doze leka Letrox zbog dejstva amjodarona na funkciju štitaste žlezde.

*Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat:*

Levotiroksin može biti istisnut sa mesta vezivanja na proteinima u plazmi salicilatima (naročito u dozama većim od 2,0g/dan), dikumarolom, furosemidom u velikim dozama (250 mg), klofibratom i drugim supstancama. Ovo može izazvati početno privremeno povećanje slobodnih tireoidnih hormona nakon čega sledi pad ukupnih koncentracija hormona štitaste žlezde.

*Kontraceptivi koji sadrže estrogen, lekovi za nadoknadu hormona u postmenopauzi:*

Potrebe za levotiroksinom mogu da se povećaju tokom uzimajući kontraceptiva koji sadrže estrogen ili tokom hormonske supstitucije kod žena u postmenopauzi. Estrogeni mogu povećati vezivanje levotiroksina, što može dovesti do dijagnostičkih i terapijskih grešaka.

*Sertralin, hlorokvin/proguanil:*

Ove supstance smanjuju efikasnost levotiroksina i povećavaju koncentraciju TSH u serumu.

*Lekovi koji indukuju CYP-450 enzimsku aktivnost:*

Rifampicin, karbamazepin, fenitoin, barbiturati i lekovi koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) indukuju enzime jetre i mogu da povećaju hepatski klirens levotiroksina, dovodeći do smanjenja njegove koncentracije u plazmi. Prema tome, kod pacijenata na supstitucionoj terapiji tireoidnim hormonima može biti potrebno povećanje doze tireoidnih hormona ukoliko se istovremeno primenjuju neki od ovih lekova.

*Inhibitori proteaze:*

Postoje izveštaji o gubitku terapijske efikasnosti levotiroksina kada se koristio istovremeno sa lopinavirom/ritonavirom. Potrebno je sprovesti pažljivu proveru kliničkih simptoma i funkcije tireoidne žlezde kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levotiroksin i inhibitore proteaza. Kod pacijenata koji su na terapiji levotiroksinom potrebno je pratiti koncentraciju tireostimulirajućeg hormona TSH, najmanje prvih mesec dana od započinjanja i/ili završetka terapije ritonavirom.

*Inhibitori tirozin kinaze:*

Inhibitori tirozin kinaze (npr. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) mogu smanjiti efikasnost levotiroksina. Potrebno je sprovesti pažljivu proveru kliničkih simptoma i funkcije tireoidne žlezde kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levotiroksin i inhibitore tirozin kinaze. Može biti potrebno prilagođavanje doze levotiroksina.

*Proizvodi od soje:*

Proizvodi od soje mogu da smanje resorpciju levotiroksina u crevima. Povećanje koncentracije TSH u serumu prijavljeno je kod dece kada su dobijala hranu koja sadrži soju a leče se levotiroksinom zbog urođene hipotireoidoze. Mogu biti potrebne neobično velike doze levotiroksina da bi se postigla normalna koncentracija  $T_4$  i TSH u serumu. Usled toga, može biti neophodno da se rade provere vrednosti  $T_4$  i TSH u serumu u toku i nakon prekida uzimanja hrane koja sadrži soju; Može biti potrebno prilagođavanje doze levotiroksina.

#### **4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost**

Tokom trudnoće i dojenja lečenje tireoidnim hormonima treba dosledno sprovoditi.

Za vreme trudnoće i dojenja se ne sme sprovoditi test supresije.

##### Trudnoća

Održavanje normalnih vrednosti tireoidnih hormona je važno za optimalno zdravlje majke i ploda. Uprkos širokoj upotrebi u trudnoći, nisu poznata neželjena dejstva levotiroksina na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodjenčeta do danas.

Tokom trudnoće, potrebe za levotiroksinom se mogu povećati zbog estrogena. Prema tome, tireoidna funkcija se mora kontrolisati tokom kao i nakon trudnoće i doze hormona štitaste žlezde se moraju prema potrebi prilagođavati.

Kako se povećanje koncentracije TSH u serumu javlja već u 4. nedelji gestacije, žene koje primenjuju levotiroksin tokom trudnoće bi trebalo da kontrolišu koncentraciju TSH tokom svakog trimestra, kako bi potvrdile da su njihove koncentracije serumskog TSH u okviru referentnog opsega za taj trimestar. Povećanje vrednosti TSH u serumu treba korigovati povećanjem doze levotiroksina. S obzirom na to da su postpartalne vrednosti TSH približne vrednostima pre začeća, odmah nakon porođaja doziranje levotiroksina treba vratiti na režim pre trudnoće. Odgovarajuće vrednosti TSH u serumu treba postići 6-8 nedelja nakon porođaja.

Primena levotiroksina kao adjuvantne terapije u lečenju hipertireoidizma tireostaticima je kontraindikovana tokom trudnoće. Dodatno lečenje levotiroksinom može zahtevati veće doze tireostatika. Za razliku od levotiroksina, tireostatici mogu proći kroz placentarnu barijeru u efektivnim dozama i mogu da izazovu hipotireoidizam kod ploda. Zbog toga u slučaju postojanja hipertireoze u trudnoći uvek treba sprovesti lečenje monoterapijom malim dozama tireostatika.

#### Dojenje

Levotiroksin se izlučuje u majčino mleko tokom laktacije, međutim koncentracije postignute pri preporučenim terapijskim dozama nisu dovoljne da izazovu razvoj hipertireoidizma ili supresiju sekrecije TSH kod deteta.

#### Plodnost

Hipotireoidizam ili hipertireoidizam verovatno imaju uticaj na plodnost. Terapija hipotireoidizma levotiroksinom se mora prilagoditi na osnovu rezultata laboratorijskih parametara zato što neadekvatno doziranje ne može poboljšati hipotireoidizam, dok prevelike doze mogu izazvati hipertireoidizam.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Kada je premašen individualni prag tolerancije za levotiroksin-natrijum ili nakon predoziranja, mogu se pojaviti klinički simptomi tipični za hipertireoidizam naročito ukoliko je doza povećana prebrzo na početku terapije. U ovim slučajevima, dnevnu dozu treba smanjiti ili primenu leka treba obustaviti na nekoliko dana. Terapija može da bude nastavljena, uz pažljivo doziranje, onda kada se neželjena dejstva povuku.

U slučaju preosetljivosti na levotiroksin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka Letrox mogu se javiti alergijske reakcije na koži (npr. angioedem, osip, urtikarija) i u području respiratornog trakta..

Sledeća konvencija je usvojena za klasifikaciju neželjenih dejstava u pogledu njihove učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

#### Poremećaji imunskog sistema:

*Nepoznato:* preosetljivost

#### Endokrini poremećaji

*Često:* hipertireoidizam

Kardiološki poremećaji:

*Veoma često:* palpitacije

*Često:* tahikardija

*Nepoznato:* aritmija, angina pectoris

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Nepoznato:* angioedem, osip, urtikarija, znojenje

Psijhijatrijski poremećaji:

*Veoma često:* insomnia

*Često:* nervoza

*Nepoznato:* uznemirenost

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

*Nepoznato:* mišićna slabost, grčevi mišića, osteoporoza pod supresivnim dozama levotiroksina posebno kod žena u menopauzi, pretežno tokom terapije u dužem vremenskom periodu.

Vaskularni poremećaji:

*Nepoznato:* naleti vrućine, cirkulatorni kolaps kod nedonoščadi male porođajne mase (videti odeljak 4.4.)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

*Nepoznato:* poremećaj menstruacije

Gastrointestinalni poremećaji:

*Nepoznato:* dijareja, povraćanje i mučnina

Laboratorijska ispitivanja:

*Nepoznato:* smanjenje telesne mase

Poremećaji nervnog sistema:

*Veoma često:* glavobolja

*Retko:* pseudotumor cerebri (posebno kod dece)

*Nepoznato:* tremor

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

*Nepoznato:* netolerancija na toplotu, povišena telesna temperatura

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Povećana koncentracija T<sub>3</sub> je mnogo pouzdaniji indikator predoziranja u odnosu na povećane koncentracije T<sub>4</sub> ili fT<sub>4</sub>.

Nakon predoziranja i intoksikacije pojavljuju se simptomi umerenog do teškog ubrzanja metabolizma (videti odeljak 4.8). U zavisnosti od stepena predoziranja preporučuje se prekid terapije tabletama i kontrolni pregled.

Doze do 10 mg levotiroksina koje su uzete tokom trovanja (pokušaj samoubistva), kod ljudi se tolerišu bez komplikacija. Teške komplikacije kao što su ugrožavanje vitalnih funkcija (disanje i cirkulacija) nisu verovatne osim u slučaju koronarne srčane bolesti. Ipak prijavljeni su slučajevi tireotoksične krize, konvulzija, insuficijencije srca i kome. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi iznenadne srčane smrti pacijenata sa dugogodišnjom zloupotrebom levotiroksina.

Kod akutnog predoziranja gastrointestinalna resorpcija se može smanjiti primenom aktivnog uglja. Terapija je obično simptomatska i suportivna.

Kod ozbiljnih beta-simpatomimetičkih dejstava kao što su tahikardija, anksioznost, agitacija i hiperkinezija, smetnje se mogu ublažiti primenom beta-blokatora. Tireostatici nisu pogodni jer je tireoideja već potpuno suprimirana.

U slučajevima ekstremno velikih doza (pokušaj suicida), plazmafereza može biti korisna.

Predoziiranje levotiroksinom iz bilo kog razloga zahteva produženi period praćenja. Zbog postepene konverzije levotiroksina u liotironin simptomi se mogu javiti sa zakašnjenjem do 6 dana.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Terapija bolesti štitaste žlezde (tireoideje), tireoidni hormoni;

**ATC šifra:** H03AA01

Sintetski levotiroksin sadržan u leku Letrox ima identično dejstvo kao i prirodni hormon štitaste žlezde kojeg pretežno sintetiše štitasta žlezda.

Organizam nije u stanju da razlikuje endogeni od egzogenog levotiroksina.

Posle delimične konverzije u liotironin ( $T_3$ ), posebno u jetri i bubrezima, i transfera u ćelije, uočava se karakteristično delovanje hormona štitaste žlezde na razvoj, rast i metabolizam putem aktivacije  $T_3$  receptora.

Supstitucija tireoidnih hormona normalizuje metaboličke procese. Na primer, povećanje vrednosti holesterola zbog hipotireoidizma se značajno smanjuje primenom levotiroksina.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Kada se uzima natašte, oralno primenjeni levotiroksin se, u velikoj meri zavisno od prirode farmaceutskog oblika, resorbuje do maksimalno 80%, pretežno iz gornjih partija tankog creva. Ako se lek uzima uz obrok, resorpcija je značajno smanjena.

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za približno 2 do 3 sata nakon primene.

Na početku oralne terapije, početak delovanja obično nastupa za 3 do 5 dana.

#### Distribucija

Za volumen distribucije je proračunato da iznosi približno 10 do 12 L. Levotiroksin se približno 99,97 % vezuje za specifične transportne proteine. Ovo vezivanje hormona za protein nije kovalentno, tako da je vezani hormon u plazmi u stalnoj i veoma brznoj razmeni sa frakcijom slobodnog hormona.

### Eliminacija

Metabolički klirens levotiroksina je približno 1,2 L plazme na dan. Razgradnja se odigrava uglavnom u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima. Metaboliti se izlučuju urinom i fecesom.

Poluvreme eliminacije levotiroksina je približno 7 dana; kod hipertireoidizma je kraće (3 do 4 dana), a kod hipotireoidizma je duže (približno 9 do 10 dana).

### Trudnoća i dojenje

Levotiroksin prolazi placentu samo u malim količinama. Pri lečenju odgovarajućim terapijskim dozama, samo male količine levotiroksina se sekretuju u majčino mleko.

### Oštećenje funkcije bubrega

Zbog svog visokog vezivanja za proteine levotiroksin ne podleže ni hemodijalizi niti hemoperfuziji.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je veoma mala.

### Hronična toksičnost

Ispitivanja hronične toksičnosti su izvedena na raznim životinjskim vrstama (pacov, pas). U velikim dozama kod pacova su primećeni znaci hepatopatije, povećana pojava spontane nefroze kao i promene u masi organa. Nisu primećena značajnija neželjena dejstva kod psa.

### Mutagenost

Nema podataka o mutagenom potencijalu levotiroksina. Do sada nije bilo sumnji ili naznaka štetnog efekta na potomstvo zbog promena u genomu uzrokovanim hormonima štitaste žlezde.

### Karcinogenost

Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja tumorogenog potencijala levotiroksina kod životinja.

### Reproduktivna toksičnost

Veoma male količine hormona štitaste žlezde prolaze placentalnu barijeru.

Nema dostupnih podataka o štetnim efektima na plodnost kod muškaraca i žena. Ne postoje sumnje ili naznake takvog delovanja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

cistein-hidrohlorid, monohidrat (delimično prisutan u tableti kao cistein)  
celuloza, mikrokristalna  
skrob, kukuruzni  
skrob, preželatinizovani  
magnezijum-oksidi, laki  
talk

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema dostupnih podataka.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je neprovidan blister, Al/Al (OPA/Al/PVC/Al) sa po 25 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 25 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BERLIN-CHEMIE A.MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.

Đorđa Stanojevića 14, Beograd - Novi Beograd

#### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

<i>Letrox, 50 mikrograma, tablete:</i>	515-01-01215-21-001
<i>Letrox, 75 mikrograma, tablete:</i>	515-01-02162-17-005
<i>Letrox, 100 mikrograma, tablete:</i>	515-01-01216-21-001
<i>Letrox, 125 mikrograma, tablete:</i>	515-01-02164-17-004
<i>Letrox, 150 mikrograma, tablete:</i>	515-01-01217-21-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

Letrox, 50 mikrograma, tablete: 26.05.2000.

Letrox, 75 mikrograma, tablete: 19.04.2019.

Letrox, 100 mikrograma, tablete: 26.05.2000.

Letrox, 125 mikrograma, tablete: 19.04.2019.

Letrox, 150 mikrograma, tablete: 26.05.2000.

Datum poslednje obnove dozvole:

Letrox, 50 mikrograma, tablete: 06.01.2022.

Letrox, 75 mikrograma, tablete: 19.04.2019.

Letrox, 100 mikrograma, tablete: 06.01.2022.

Letrox, 125 mikrograma, tablete: 19.04.2019.

Letrox, 150 mikrograma, tablete: 06.01.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoibar, 2023.