

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Eferox, 25 mikrograma, tablete  
Eferox, 50 mikrograma, tablete  
Eferox, 100 mikrograma, tablete  
Eferox, 200 mikrograma, tablete

INN: levotiroksin-natrijum

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eferox, 25 mikrograma, tableta

Jedna tableta sadrži 25 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Eferox, 50 mikrograma, tableta

Jedna tableta sadrži 50 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Eferox, 100 mikrograma, tableta

Jedna tableta sadrži 100 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Eferox, 200 mikrograma, tableta

Jedna tableta sadrži 200 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Eferox, 25 mikrograma, tableta

Bele, okrugle, tablete sa podeonom linijom (snap tab) sa jedne strane i utisnutom oznakom „25“ sa druge strane.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze

Eferox, 50 mikrograma, tableta

Bele, okrugle, tablete sa podeonom linijom (snap tab) sa jedne strane i utisnutom oznakom „50“ sa druge strane.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze

Eferox, 100 mikrograma, tableta

Bele, okrugle, tablete sa podeonom linijom (snap tab) sa jedne strane i utisnutom oznakom „100“ sa druge strane.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze

Eferox, 200 mikrograma, tableta

Bele, okrugle, tablete sa podeonom linijom (snap tab) sa jedne strane i utisnutom oznakom „200“ sa druge strane.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze

Tablete imaju približni prečnik 7 mm i približnu debljinu od 2,9 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lek Eferox, jačine 25-200 mikrograma:

- Hipotireoidizam,
- Profilaksa relapsa nakon hirurške intervencije eutireoidne strume,
- Terapija benigne eutireoidne strume,
- Supresivna i terapija kod karcinoma tireoidne žlezde, posebno nakon tireoidektomije,

Lek Eferox, jačine 25-100 mikrograma:

- Istovremena suplementacija tokom terapije hipertireoidizma antitireoidnim lekovima.

Lek Eferox, jačine 100-200 mikrograma:

- Dijagnostička primena kod ispitivanja supresije tireoidne žlezde.

### 4.2 Doziranje i način primene

Terapija/ supstitucije hormonma štitaste žlezde

#### Doziranje

Informacije o doziranju služe kao smernica. Pojedinačnu dnevnu dozu treba odrediti laboratorijskim dijagnostičkim testovima i kliničkim pregledima. Ako preostane bilo kakva funkcija štitaste žlezde, možda će biti dovoljna manja supstitucionna doza zamenske terapije hormonima.

Kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i kod pacijenata sa teškim ili dugotrajnim hipotireoidizmom, potreban je poseban oprez prilikom započinjanja terapije hormonima štitaste žlezde, odnosno treba primeniti malu početnu dozu (npr. 12,5 mikrograma/dnevno), a zatim je treba povećavati polako i u dužim intervalima (npr. postepeno povećanje od 12,5 mikrograma /dnevno na svake dve nedelje) uz često praćenje koncentracije tireoidnih hormona. Iskustvo je pokazalo da je dovoljna manja doza kod pacijenata sa malom telesnom masom i pacijenata sa velikom strumom.

S obzirom da kod nekih pacijenata može doći do povećanja vrednosti  $T_4$  ili  $fT_4$ , određivanje koncentracije TSH u serumu je pogodnije za praćenje režima lečenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Za decu sa stečenim hipotireoidizmom, preporučena početna doza je 12,5-50 mikrograma dnevno. Dozu treba povećavati postepeno svake 2 do 4 nedelje u skladu sa kliničkim nalazima, vrednostima hormona štitaste žlezde i koncentracijom TSH sve dok se ne postigne doza potpune supstitucije. Doza održavanja je obično 100 do 150 mikrograma po  $m^2$  telesne površine.

#### *Kongenitalni hipotireoidizam kod novorođenčadi*

Kod novorođenčadi i dece sa kongenitalnim hipotireoidizmom, gde je brza supstitucija važna, preporučena početna doza je 10 do 15 mikrograma po kilogramu telesne mase tokom prva 3 meseca. Nakon toga, dozu treba prilagoditi individualno u skladu sa kliničkim nalazima i vrednostima hormona štitaste žlezde i TSH.

<b>Indikacija</b>	<b>Preporučena doza</b> (mikrograma levotiroksin- natrijuma/dnevno)
-------------------	---

Hipotireoza kod odraslih - početna doza - doza održavanja (povećava se u intervalima od 2 do 4 nedelje u koracima od 25– 50 mikrograma)		25-50 100-200
Hipotireoza kod dece - početna doza - doza održavanja (povećava se u intervalima od 2 do 4 nedelje)		12.5-50 100–150/m <sup>2</sup> površine tela
Hipotireoza kod novorođenčadi i odojčadi - početna doza za prva 3 meseca		10-15 mikrograma po kg
- doza održavanja		Individualno prilagođavanje u skladu sa kliničkim nalazima i vrednostima hormona štitaste žlezde i TSH.
Profilaksa recidiva strume		75-200
Benigna, eutireoidna struma		75-200
Supresiona i supstitucionna terapija u slučaju kancera štitaste žlezde		150-300
Uporedna terapija u antitireoidnom lečenju hipertireoidizma		50-100
Scintigrafija supresije štitaste žlezde	Eferox 100 mikrograma tablete	200 mikrograma (što odgovara 2 tabletama)/dnevno (tokom 14 dana sve dok se ne uradi scintigram)
	Eferox 150 mikrograma tablete	150 mikrograma jednom dnevno (tokom 14 dana sve dok se ne uradi scintigram)
	Eferox 200 mikrograma tablete	200 mikrograma (što odgovara 1 tableti)/dnevno (tokom 14 dana sve dok se ne uradi scintigram)

### Način primene

#### Oralna upotreba

Dnevna doza se može uzeti odjednom.

Tablete treba uzimati oralno kao jednokratnu dnevnu dozu ujutru na prazan stomak, najmanje 30 minuta pre prvog dnevnog obroka, po mogućnosti sa malo tečnosti (npr. pola čaše vode).

Kod novorođenčadi ukupna dnevna doza se primenjuje najmanje pola sata pre prvog obroka tog dana, po mogućnosti sa malo vode da bi se olakšalo gutanje. Ako je potrebno, tableta se može podeliti.

Ne preporučuje se da se tablete drobe i rastvaraju u vodi ili drugim tečnostima, jer to može dovesti do nepreciznog doziranja.

### **Napomena o deljivosti tablete**

Postavite tabletu na tvrdu, ravnu površinu tako da podeona linija bude okrenuta prema gore. Da biste podelili tabletu, pritisnite palcem pravo u sredinu tablete.



### Dužina trajanja terapije

Trajanje terapije je obično doživotno u slučaju supstitucije kod hipotireoidizma i posle strumektomije ili tireoidektomije i kod profilakse relapsa nakon otklanjanja eutireoidne strume. Istovremena terapija kod hipertireoidizma, nakon postizanja eutireoidnog statusa, indicovana je u periodu tokom koga se primenjuju antitireoidni lekovi.

Za lečenje eutireoidne strume, neophodno je trajanje terapije od 6 meseci do 2 godine. Ukoliko terapija levotiroksinom nije dala zadovoljavajuće rezultate tokom ovog perioda, potrebno je razmotriti primenu druge terapijske opcije.

Za obavljanje testa supresije štitaste žlezde u dozi 100-200 mikrograma ako se levotiroksin uzima svakodnevno u trajanju od 14 dana.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.,
- Nelečeni hipertireoidizam,
- Nelečena subklinička (smanjene vrednosti TSH u serumu sa normalnim vrednostima T3 i T4 bilo koje etiologije) ili očigledna tireotoksikoza,
- Nelečena adrenalna insuficijencija,
- Nelečena pituitarna insuficijencija
- Terapija lekom Eferox ne sme se započinjati u slučaju akutnog infarkta miokarda, akutnog miokarditisa i akutnog pankarditisa,
- Kombinovana terapija levotiroksinom i antitireoidnim lekovima u terapiji hipertireoidizma nije indicovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.6).

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

Hormoni štitaste žlezde ne smeju se propisivati za smanjenje telesne mase. Kod eutireoidnih pacijenata, primena levotiroksina ne dovodi do gubitka telesne mase. Veće doze mogu izazvati ozbiljna ili čak život opasna neželjena dejstva (poput simptoma hipertireoidizma, videti odeljak 4.9), posebno u kombinaciji sa određenim supstancama za smanjenje telesne mase, i posebno sa simpatomimetičkim lekovima (videti odeljak 4.5).

U kombinaciji sa određenim lekovima za smanjenje telesne mase, kao što je orlistat, može doći do smanjenja kontrole hipotireoidizma (videti odeljak 4.5). Da bi se to izbeglo, levotiroksin i lekove za smanjenje telesne mase kao što je orlistat treba primeniti u razmaku od najmanje 4 sata. Potrebno je redovno praćenje promena u funkciji štitaste žlezde.

Ukoliko je potreban prelazak na neki drugi lek koji sadrži levotiroksin, potrebno je pažljivo praćenje, uključujući kliničko i biološko praćenje tokom prelaznog perioda zbog potencijalnog rizika od neuravnoteženosti štitaste žlezde. Kod nekih pacijenata može biti potrebno prilagođavanje doze.

Za održavanje ravnoteže štitaste žlezde potreban je oprez u sledećim okolnostima:

- žene koje su trudne ili planiraju trudnoću (videti odeljak 4.6),

- hipotireoidizam, urođen ili stečen u detinjstvu,
- supresivna terapija kod pacijenata sa prethodnim kancerom štitaste žlezde, posebno ako su iznureni i starije životne dobi,
- pacijenti sa centralnim hipotireoidizmom,
- pacijenti sa srčanim simptomima,
- pacijenti sa dijabetes melitusom ili insipidusom, kao i pacijenti na antikoagulantnoj terapiji (videti odeljak 4.5).

Pre započinjanja terapije hormonima štitaste žlezde, moraju se isključiti ili lečiti sledeće bolesti ili stanja:

- koronarna bolest srca,
- angina pektoris,
- arterioskleroza,
- hipertenzija,
- pituitarna i/ili adrenokortikalna insuficijencija,
- autonomija štitaste žlezde.

Pre vršenja testova supresije štitaste žlezde, ove bolesti ili stanja se takođe moraju isključiti ili lečiti, sa izuzetkom autonomije štitaste žlezde, koja može biti razlog za izvođenje testa supresije.

U slučaju adrenokortikalne disfunkcije, treba je lečiti pre početka terapije levotiroksinom adekvatnom supstitucionom terapijom kako bi se sprečila akutna insuficijencija nadbubrežne žlezde (videti odeljak 4.3). Lečenje levotiroksinom kod pacijenata sa insuficijencijom nadbubrežne žlezde može izazvati reakcije, uključujući vrtoglavicu, slabost, malaksalost, gubitak telesne mase, hipotenziju i adrenalnu krizu. U ovim slučajevima poželjno je započeti terapiju kortikosteroidom pre davanja levotiroksin-natrijuma.

Supstitucionna terapija štitaste žlezde može zahtevati povećanje doze insulina ili drugih antidijabetika (videti odeljak 4.5). Neophodna je dodatna pažnja i praćenje kod pacijente sa dijabetes melitusom i dijabetesom insipidusom.

Ukoliko se sumnja na tireoidnu autonomiju, pre terapije treba uraditi TRH test ili supresioni scintigram.

Čak i blaga hipertireoidna funkcija izazvana lekovima mora se strogo izbegavati u slučajevima koronarne bolesti, srčane insuficijencije, tahiaritmija, hroničnog hipotireoidizma ili kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi. Početnu dozu i svako povećanje doze treba pažljivo odabrati, prevelika početna doza ili prebrzo povećanje mogu izazvati ili pogoršati simptome angine pektoris, aritmije, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju ili nagli porast krvnog pritiska. Kod ovih pacijenata mora se obavljati češće praćenje parametara hormona štitaste žlezde (videti odeljak 4.2).

Za pojedine osobe za koje se sumnja da imaju kardiovaskularne bolesti ili visok rizik od njih, važno je uraditi EKG pre početka lečenja levotiroksinom da bi se utvrdile promene u skladu s ishemijom, te u tom slučaju davanje levotiroksina treba započeti u malim dozama, praćeno opreznim povećanjem doze da bi se izbeglo pogoršanje ishemije ili infarkta.

Dugotrajna terapija levotiroksin-natrijumom povezana je sa povećanom resorpcijom kostiju, čime se smanjuje mineralna gustina kostiju. Kod žena u postmenopauzi koje su na terapiji levotiroksinom i kod kojih postoji povećan rizik od osteoporoze, treba pažljivo pratiti funkciju štitaste žlezde kako bi se izbegl koncentracije levotiroksina u krvi iznad fiziološke vrednosti, a doziranje levotiroksina trebalo bi titrirati do najmanjih mogućih doza.

Neophodna je pažnja kada se levotiroksin propisuje pacijentima koji imaju epilepsiju u anamnezi. Retko su zabeleženi napadi u vezi sa započinjanjem terapije levotiroksin-natrijumom ili prilikom brzog povećanja doze i mogu biti povezani sa dejstvom hormona štitaste žlezde na prag napada.

Kada se započinje terapija levotiroksinom kod pacijenata sa rizikom od psihotičnih poremećaja, preporučuje se da se terapija započne malom dozom uz postepeno povećavanje doze u odnosu na početnu terapiju. Savetuje se praćenje pacijenta. Ako se pojave znaci psihotičnih poremećaja, treba razmotriti prilagođavanje doze.

Hemodinamske parametre treba nadgledati kada se započne terapija levotiroksinom kod prevremeno rođene dece sa veoma malom telesnom masom, jer može doći do kolapsa cirkulacije zbog nezrele funkcije nadbubrežne žlezde.

Roditelje dece koja primaju lek za terapiju štitaste žlezde, treba upozoriti da može doći do delimičnog gubitka kose tokom prvih nekoliko meseci terapije, ali ova reakcija je obično prolazan i uglavnom dolazi do ponovnog rasta.

Pacijenti sa miksedemom imaju povećanu osetljivost na hormone štitaste žlezde; kod ovih pacijenata početna doza treba da bude mala sa sporim povećanjima doziranja.

Resorpcija levotiroksina je smanjena kod pacijenata sa sindromom malapsorpcije. Savetuje se lečenje stanja malapsorpcije kako bi se obezbedila efikasna terapija levotiroksinom uz redovne doze levotiroksina.

Uticao na laboratorijske analize:

Biotin može uticati na imunska ispitivanja štitaste žlezde koja se zasnivaju na interakciji biotina/streptavidina, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata ispitivanja. Rizik od interferencije se povećava sa povećanjem doze biotina.

Prilikom tumačenja rezultata laboratorijskih ispitivanja, potrebno je uzeti u obzir mogući uticaj biotina, posebno ako se uoči da nisu koherentni sa kliničkom slikom.

Kod pacijenata koji uzimaju proizvode koji sadrže biotin, potrebno je da o tome budu obavešteni zaposleni u laboratoriji kada se zahteva ispitivanje funkcije štitaste žlezde. Ako su dostupni, treba koristiti druge alternativne testove koji nisu osetljivi na interferenciju biotina (videti odeljak 4.5).

### **Lek Eferox 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**

### Interakcije koje smanjuju resorpciju levotiroksina

#### Jonoizmenjivačke smole

Holestiramin, kalcijum, aluminijum, magnezijum, suplementi gvožđa, polistiren sulfonati, sukralfat, lantan, sekvestranti žučne kiseline (npr. holestipol), anjon-katjonske izmenjivačke smole (npr. kaekselat, sevelamer), cimetidin i inhibitori protonske pumpe smanjuju resorpciju levotiroksina. Razdvojite primenu doza levotiroksina i gore pomenutih lekova što je moguće više npr. u rasponu 4 do 6 sati kako bi se izbegla interakcija u stomaku ili tankom crevu.

#### Proizvodi od soje i hrana bogata vlaknima

Jedinjenja koja sadrže soju mogu da smanje intestinalnu resorpciju levotiroksina. Postoje izveštaji o povećanju vrednosti TSH u serumu kod dece sa urođenom hipotireozom koja su uzimala levotiroksin dok su bila na režimu ishrane koji sadrži soju. Zbog toga, mogu biti potrebne neobično velike doze levotiroksina da bi se postigle normalne vrednosti T<sub>4</sub> i TSH u serumu. Zbog toga može biti neophodno da se rade provere vrednosti T<sub>4</sub> i TSH u serumu u toku i posle završenog režima ishrane koji sadrži soju; možda će biti potrebno prilagođavanje doze.

#### Lekovi protiv gojaznosti (uključujući orlistat)

Hipotireoidizam i/ili smanjena kontrola hipotireoidizma mogu se javiti kada se levotiroksin i orlistat uzimaju istovremeno. Razlog može biti smanjena resorpcija levotiroksina i/ili soli joda. Videti odeljak 4.4.

#### Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Istovremena primena sa sa inhibitorima protonske pumpe može izazvati smanjenje resorpcije hormona štitaste žlezde zbog povećanja intragastrične pH vrednosti izazvane inhibitorima protonske pumpe. Tokom istovremene terapije preporučuje se redovno praćenje funkcije štitaste žlezde i kliničko praćenje. Možda će biti neophodno da se poveća doza hormona štitaste žlezde. Takođe je potreban oprez nakon završetka terapije inhibitorima protonske pumpe.

Interakcije koje utiču na levotiroksin

#### Propiltiouracil, glukokortikoidi, propranolol, litijum, jodid, oralna kontrastna sredstva i blokatori beta receptora

Ove supstance inhibiraju konverziju  $T_4$  u  $T_3$  i mogu dovesti do smanjenja terapijskog dejstva.

#### Amjodaron i kontrastna sredstva koja sadrže jod

Zbog velikog sadržaja joda ove supstance mogu da pokrenu hipertireoidizam i hipotireoidizam. Poseban oprez se savetuje kod pacijenata sa nodularnom strumom sa mogućom neprepoznatljivom autonomijom. Kao rezultat dejstva amjodarona na funkciju štitaste žlezde, možda će biti neophodno prilagoditi dozu levotiroksina.

#### Antiinflamatorni lekovi, furosemid, klofibrat

Levotiroksin se može istisnuti iz vezivanja za proteine u plazmi pomoću salicilata, fenilbutazona, velikih doza (250 mg) furosemida, klofibrata i drugih supstanci. To dovodi do povećanja vrednosti slobodnog tiroksina u plazmi ( $fT_4$ ).

#### Antikonvulzivi

Antikonvulzivi, kao što su karbamazepin i fenitoin, poboljšavaju metabolizam hormona štitaste žlezde i mogu ih istisnuti iz proteina plazme. Započinjanje ili prekid terapije antikonvulzivima može promeniti potrebe za dozom levotiroksina.

#### Kontraceptivni preparati na bazi estrogena, lekovi koji se koriste za supstituciju hormona u postmenopauzi

Potrebe za levotiroksinom mogu se povećati tokom uzimanja kontraceptivnih sredstava na bazi estrogena ili tokom supstitucione hormonske terapije u postmenopauzi.

#### Androgen

Androgeni mogu smanjiti koncentracije globulina u serumu koji vezuju tiroksin.

#### Statini

Izveštaji ukazuju da neki inhibitori reduktaze HMG-CoA (statini), kao što su simvastatin i lovastatin, mogu povećati potrebe za hormonima štitaste žlezde kod pacijenata koji primaju terapiju levotiroksinom. Nije poznato da li se to slučaj sa svim statinima. Možda će biti potrebno pažljivo praćenje funkcije štitaste žlezde i odgovarajuće prilagođavanje doze leka kada se levotiroksin i statin zajedno propisuju.

#### Sertralin, hlorokvin/progvamil:

Ovi lekovi smanjuju efikasnost levotiroksina i povećavaju vrednosti TSH u serumu.

### Inhibitori tirozin kinaze

Terapija inhibitorima tirozin kinaze (npr. imatinib i sunitinib) povezano je sa povećanim potrebama za doziranjem levotiroksina kod pacijenata sa hipotireozom.

### Dejstva lekova koji indukuju citohrom P-450

Lekovi koji indukuju enzime, kao što su barbiturati, rifampicin, primidon i proizvodi koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum L.*) mogu povećati klirens levotiroksina u jetri, što dovodi do smanjenih koncentracija hormona štitaste žlezde u serumu.

Zbog toga, pacijentima na supstitucionoj terapiji hormonima štitaste žlezde može biti neophodno povećanje doze hormona štitaste žlezde ako se ti lekovi uzimaju istovremeno.

### Inhibitori proteaze

Postoje izveštaji o gubitku terapijske efikasnosti levotiroksina kada se koristi istovremeno sa levotiroksinom/ritonavinom. Zbog toga je potrebno pažljivo proveravati kliničke simptome i hormon koji stimuliše rad štitaste žlezde (TSH) kod pacijenata koji su na terapiji levotiroksinom makar u prvom mesecu nakon započinjanja i/ili obustave terapije ritonavinom.

### Metadon, 5-fluorouracil

Ove supstance mogu povećati koncentraciju globulina u serumu koji veže tiroksin i zbog toga povećava potrebu za povećanjem doze levotiroksina.

Interakcije koje utiču na druge lekove

### Antidijabetici

Levotiroksin može da smanji dejstvo antidijabetika. Iz tog razloga, koncentraciju glukoze u krvi treba često proveravati na početku terapije hormonima štitaste žlezde. Dozu antidijabetika treba po potrebi prilagoditi. Smanjenje doze levotiroksina može izazvati hipoglikemiju ukoliko doza insulina ili drugih oralnih antidijabetika ostane nepromenjena.

### Derivati kumarina

Levotiroksin može pojačati dejstvo kumarinskih derivata s obzirom da levotiroksin istiskuje antikoagulanse sa njihovih mesta vezivanja za proteine plazme. Zbog toga je neophodno redovno praćenje parametara koagulacije i ukoliko je neophodno, doza se mora prilagoditi (smanjenje doze).

### Preparati digitalisa

Ako se terapija levotiroksinom započne kod pacijenata koji su na terapiji digitalisom, možda će biti neophodno prilagođavanje doze digitalisa. Pacijentima koji imaju problema sa štitastom žlezdom možda će biti neophodno postepeno povećavanje doze digoksina kako terapija bude napredovala, jer su oni u početku relativno osetljivi na digoksin.

### Triciklični antidepresivi

Reakcija na triciklične antidepresive (npr. amitriptilin, imipramin, dosulepin) može biti ubrzana, jer levotiroksin povećava osetljivost receptora na kateholamine; istovremena upotreba može izazvati srčane aritmije.

### Simpatomimetički agensi

Dejstva simpatomimetika (npr. adrenalina ili fenilefrina) su pojačana.

### Fenitoin

Levotiroksin može povećati vrednosti fenitoina.

Uticaj na laboratorijske analize

Određeni broj lekova može uticati na testove funkcije štitaste žlezde i to treba imati na umu kada se prati pacijent na terapiji levotiroksinom.

Primećene su lažno male koncentracije u plazmi uz istovremeni antiinflamatorni tretman kao što je terapija fenilbutazonom ili acetilsalicilnom kiselinom i levotiroksinom. Primena acetilsalicilne kiseline istovremeno sa levotiroksinom dovodi do početnog prolaznog povećanja koncentracije slobodnog T<sub>4</sub> u serumu. Kontinuirana primena dovodi do normalne koncentracije slobodnog T<sub>4</sub> i TSH, pa pacijenti postaju klinički eutireoidni.

Biotin može imati uticati na rezultate imunskih analiza štitaste žlezde koje se zasnivaju na interakciji biotin/streptavidin, što dovodi do lažno smanjenih ili lažno povećanih rezultata analize (videti odeljak 4.4).

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

##### Trudnoća

Tokom trudnoće supstitucionu terapiju hormonima štitaste žlezde treba dosledno sprovoditi.

Potrebe za levotiroksinom mogu se povećati tokom trudnoće zbog povećane koncentracije estrogena.

S obzirom da već u 4. nedelji gestacije može doći do povećanja vrednosti TSH u serumu, trudnicama koje uzimaju levotiroksin treba pratiti vrednosti TSH tokom svakog trimestra, kako bi se utvrdilo da vrednosti TSH u serumu majke odgovaraju referentnom rasponu specifičnom za određeni trimestar trudnoće. Povećane vrednosti TSH u serumu treba korigovati povećanjem doze levotiroksina. Budući da su vrednosti TSH nakon porođaja slične vrednostima pre začeća, doza levotiroksina treba da se vrati na dozu pre trudnoće odmah nakon porođaja. Vrednosti TSH u serumu treba da budu optimizovane u periodu od 6-8 nedelja posle porođaja.

Iskustvo je pokazalo da nema dokaza o teratogenosti izazvanoj lekom i/ili fetotoksičnosti kod ljudi pri preporučenim vrednostima terapijske doze. Međutim, hipo- ili hiperaktivnost štitaste žlezde kod majke može nepovoljno uticati na razvoj i stanje fetusa. Prekomerno velike doze levotiroksina tokom trudnoće mogu negativno uticati na fetalni i postnatalni razvoj.

Primena istovremene terapije levotiroksina i antitireoidnih lekova u terapiji hipertireoidizma nije indikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Ovakva kombinacija bi zahtevala veće doze antitireoidnih lekova, za koje se zna da prolaze kroz placentu i mogu da izazovu hipotireoidizam kod deteta.

Dijagnostičke testove supresije tireoidne žlezde ne treba sprovoditi tokom trudnoće, jer je primena radioaktivnih supstanci kontraindikovana kod trudnica.

##### Dojenje

Tokom dojenja supstitucionu terapiju levotiroksinom treba dosledno sprovoditi. Levotiroksin se izlučuje u majčino mleko tokom perioda laktacije, ali koncentracije u majčinom mleku pri primeni preporučenih doza nisu dovoljne da uzrokuju razvoj hipertireoidizma ili supresiju sekrecije TSH kod novorođenčeta. Međutim, ove koncentracije mogu biti dovoljne da ometaju neonatalni skrining na hipotireoidizam.

Testovi supresije se ne smeju izvoditi tokom dojenja.

#### **4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu dostupne studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. S obzirom da je levotiroksin identičan prirodnom hormonu štitaste žlezde, ne očekuje se da će levotiroksin imati uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## 4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva obično ukazuju na preveliku dozu i obično nestaju nakon što se smanji doza ili prekine terapija na nekoliko dana.

Ispod navedene neželjene reakcije primećene su tokom kliničkih studija i/ili tokom upotrebe na tržištu i zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i klasifikovane su prema klasifikaciji sistema organa prema MedDRA.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je prema sledećim kategorijama:

Retko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost sledećih neželjenih dejstava je **nepoznata**:

Klasifikacija sistema organa prema MedDRA	Neželjena dejstva
Poremećaji imunskog sistema	Reakcija preosetljivosti, uključujući osip, pruritus i edem: U slučaju preosetljivosti na levotiroksin ili neku od pomoćnih supstanci, mogu se javiti alergijske reakcije na koži (eritem) i u oblasti respiratornog trakta (dispneja).
Endokrini poremećaji	tirotoksična kriza <sup>1</sup> , hipertireoidizam (videti odeljak 4.9)
Poremećaji metabolizma i ishrane	pojačan apetit
Psihijatrijski poremećaji	nemir, uznemirenost, nesаница
Poremećaji nervnog sistema	tremor, glavobolja, konvulzije
Kardiološki poremećaji	angina pectoris, aritmija, palpitacije, tahikardija, srčana insuficijencija, infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	hipertenzija, naleti crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, povraćanje, mučnina, abdominalni bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza, angioedem, osip, urtikarija, pruritus
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, spazam mišića, mišićna slabost, osteoporoza (pri supresivnim dozama levotiroksina (posebno kod žena u postmenopauzi, koje su duži vremenski period na terapiji))
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	neredovna menstruacija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija, malaksalost, edem
Ispitivanja	smanjenje telesne mase

<sup>1</sup>Kod nekih pacijenata mogu se javiti teške neželjene reakciju pri velikim vrednostima hormona štitaste žlezde. Ovo stanje poznato je kao „tiroidna kriza” a može biti praćeno nekim od sledećih simptoma: hiperpireksija, tahikardija, aritmija, hipotenzija, srčana insuficijencija, žutica, konfuzija, napadi i koma.

### Pedijatrijska populacija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji nervnog sistema	retko	benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	privremeni gubitak kose
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	nepoznato	prevremeno zatvaranje epifize kod dece
Kongenitalni, familijarni i	nepoznato	kraniostenozna kod male dece

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
genetski poremećaji		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	nepoznato	netolerancija na temperaturu

#### 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**

##### Simptomi

Hipertireoidizam može biti rezultat disbalansa terapije ili predoziranja levotiroksinom. Povećane vrednosti  $T_3$  je pouzdaniji znak predoziranja od povećanih vrednosti  $T_4$  ili  $fT_4$ . Znaci predoziranja mogu obuhvatati (pored izuzetno izraženih neželjenih dejstava): uznemirenost, konfuziju, razdražljivost, groznicu-povišenu telesnu temperaturu, bol u grudima (anginu), ubrzane ili nepravilne srčane otkucaje, tahipneju, grčeve u mišićima, glavobolju, nemir, hiperaktivnost, crvenilo, znojenje, midrijazu, dijareju, tremor, nesanicu, hiperpireksiju, afektivnu labilnost, umor, anksioznost i nervozu. Kod predisponiranih pacijenata zabeleženi su pojedinačni slučajevi napada kada je premašena granica tolerancije za pojedinačnu dozu.

U slučajevima incidencije intoksikacije (pokušaja samoubistva) kod ljudi, pri dozama do 10 mg levotiroksina se tolerišu bez komplikacija. Ne očekuju se ozbiljne komplikacije, kao što je pretnja vitalnim funkcijama (disanju i cirkulaciji), osim ako je prisutna bolest koronarnih arterija. Ipak, povremeno su prijavljeni slučajevi tireotoksične krize nakon masivne ili hronične intoksikacije, koji su doveli do napada, srčanih aritmija, srčane insuficijencije i kome. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa dugogodišnjom zloupotrebom levotiroksina.

Pojava kliničkog hipertireoidizma može biti odložena do 6 dana.

##### Terapija je uglavnom simptomatska i uz mere podrške

Cilj terapije je obnavljanje kliničkog i biohemijskog eutireoidnog stanja izostavljanjem ili smanjenjem doze levotiroksina i po potrebi, drugim merama u zavisnosti od kliničkog statusa. U slučaju akutnog predoziranja, gastrointestinalna resorpcija se može smanjiti primenom medicinskog uglja. Za jake beta simpatomimetičke reakcije, kao što su tahikardija, stanje anksioznosti, uznemirenost i hiperkinezija, simptomi se mogu ublažiti blokatorima beta receptora (propranolol), diazepamom i/ili hlorpromazinom. Antitiroidni agensi nisu indikovani, pošto je štitasta žlezda već u potpunosti neaktivna. Nakon uzimanja ekstremno velikih doza (pokušaj samoubistva), plazmafereza može biti od pomoći.

U slučaju predoziranja levotiroksinom neophodan je produženi period praćenja. Početak simptoma može biti odložen do 6 dana, zbog postepenog pretvaranja levotiroksina u liotironin.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** H03AA01

#### Mehanizam dejstva

Delovanje sintetičkog levotiroksina je identično delovanju prirodnog tireoidnog hormona koji proizvodi štitasta žlezda. Organizam ne može da razlikuje endogeno proizvedeni od egzogeno dobijenog levotiroksina.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Nakon delimičnog pretvaranja u liotironin ( $T_3$ ), naročito u jetri i bubrezima i nakon transfera u telesne ćelije, uočava se karakteristično dejstvo hormona štitaste žlezde na razvoj, rast i metabolizam posredstvom aktivacije  $T_3$  receptora. Supstitucija hormona štitaste žlezde dovodi do normalizacije metaboličkih procesa. Tako se npr., primenom levotiroksina povećava vrednost holesterola, zbog hipotireoidizma značajno se smanjuje primenom levotiroksina.

### 5.2 Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Kada se uzima na prazan stomak, najviše do 80% oralno uzetog levotiroksina se resorbuje pretežno iz gornjeg dela tankog creva, što u velikoj meri zavisi od vrste leka. Ukoliko se lek uzima uz obrok resorpcija je značajno smanjena. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 2 do 3 sata nakon uzimanja leka. Kada se započinje terapija oralnim putem ovim lekom početak delovanja terapije nastupa nakon 3 do 5 dana.

#### Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 10-12 L. Levotiroksin se približno 99,97% vezuje za specifične transportne proteine. S obzirom na to da ovo vezivanje hormona za protein nije kovalentno, vezani hormon u plazmi je u stalnoj i veoma brzom razmeni sa frakcijom slobodnog hormona.

#### Biotransformacija

Klirens levotiroksina je oko 1,2 L plazme na dan. Razgradnja se pretežno odvija u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima.

#### Eliminacija

Poluvreme eliminacije levotiroksina je oko 7 dana, mada je u slučaju hipertireoidizma kraći (3 do 4 dana), a u slučaju hipotireoidizma duži (oko 9 do 10 dana). Približno 20 do 40% levotiroksina se eliminiše fecesom, a približno 30 do 55% doze levotiroksina se izlučuje u urinu.

Levotiroksin u malim količinama prolazi kroz placentu. Tokom lečenja uobičajenim terapijskim dozama, samo male količine levotiroksina se izlučuju u majčino mleko.

Zbog velike sposobnosti vezivanja za proteine, levotiroksin ne podleže hemodijalizi niti hemoperfuziji.

Posebne populacije pacijenata

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Oboljenja bubrega nisu od suštinskog značaja na dispoziciju levotiroksina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Zbog oštećenja funkcije jetre, konverzija T<sub>3</sub> hormon može biti smanjena i dispozicija levotiroksina može biti izmenjena u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije jetre.

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

Neželjena dejstva primećena u studijama toksičnosti primene pojedinačnih i ponovljenih doza javila su se samo pri primeni velikih doza.

#### Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je veoma mala.

#### Hronična toksičnost

Ispitivanja hronične toksičnosti su izvedena na različitim životinjskim vrstama (pacovi, psi). Pri primeni velikih doza kod pacova su primećeni znaci hepatopatije, povećana pojava spontane nefroze i promene težine organa. Nisu primećene značajne neželjene reakcije kod pasa.

#### Mutagenost

Nema dostupnih podataka u vezi sa mutagenim potencijalom levotiroksina. Do danas ne postoje sumnje ili dokazi o oštećenju potomstva usled promena genoma izazvanih hormonima štitaste žlezde. Levotiroksin nije bio mutagen u mikronukleusnom testu na miševima.

#### Karcinogenost

Nisu sprovedene dugoročne studije na životinjama kako bi se istražio tumorski potencijal levotiroksina.

#### Reproduktivna toksičnost

Samo veoma mali deo hormona štitaste žlezde prolazi kroz placentu. Nakon primene levotiroksina tokom rane trudnoće kod pacova, neželjena dejstva, uključujući smrt fetusa i mladunčadi, javljala su se samo pri veoma velikim dozama. Zabeleženi su neki uticaji u formiranju ekstremiteta kod miševa i uticaji na razvoj centralnog nervnog sistema kod činčila, ali ispitivanja teratogenosti na zamorčićima i kunićima nisu otkrila povećanje urođenih anomalija.

Dostupni su ograničeni podaci o uticajima na plodnost. Ispitivanja na životinjama sa miševima pri velikim dozama levotiroksina pokazala su smanjenu seksualnu aktivnost kod mužjaka i laktaciju kod ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

- magnezijum-oksidi, teški
- škrob, kukuruzni
- celuloza, mikrokristalna,
- natrijum-skrobglikolat (tipa A)
- magnezijum-stearat

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3 Rok upotrebe**

Eferox, 25 mikrograma, tablete

Eferox, 50 mikrograma, tablete

18 meseci

Eferox, 100 mikrograma, tablete  
Eferox, 200 mikrograma, tablete  
27 meseci

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

Čuvati na temperaturi do 30°C.

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

Unutrašnje pakovanje je beli, neprozirni PVC-Al blister koji sadrži 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**

PREDSTAVNIŠTVO ARISTO PHARMA GMBH NIŠ-MEDIJANA  
Dimitrija Dragovića 47, Niš-Medijana

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04157-20-001	Eferox, 25 mikrograma, tablete
515-01-04158-20-001	Eferox, 50 mikrograma, tablete
515-01-04159-20-001	Eferox, 100 mikrograma, tablete
515-01-04160-20-001	Eferox, 200 mikrograma, tablete

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

12.12.2023.

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

Decembar, 2023.