

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Еутирокс	25 µg	таблети
Еутирокс	50 µg	таблети
Еутирокс	75 µg	таблети
Еутирокс	100 µg	таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета Еутирокс 25 µg	содржи	25 µg	левотироксин натриум
1 таблета Еутирокс 50 µg	содржи	50 µg	левотироксин натриум
1 таблета Еутирокс 75 µg	содржи	75 µg	левотироксин натриум
1 таблета Еутирокс 100 µg	содржи	100 µg	левотироксин натриум

Ексципиенси: Содржи лактоза, види под 4.4.

За целосна листа на ексципиенсите, види под 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Таблета

Речиси бела, округла таблета, рамна на двете страни, со остар раб, со поделбена линија и натпис на површина:

Еутирокс 25 µg	ЕМ 25
Еутирокс 50 µg	ЕМ 50
Еутирокс 75 µg	ЕМ 75
Еутирокс 100 µg	ЕМ 100

Таблетата може да биде поделена на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Третман на бенигна еутироидна гуша
- Профилакса од релапс после хируршки третман на еутироидна гуша, во зависност од постоперативниот хормонален статус
- Субституциона терапија при хипотироидизам
- Супресивна терапија при канцер на тироидна жлезда
- Дополнителна терапија за време на третман со антитироидни лекови при хипертироидизам
- Дијагностичка примена при тест за тироидна супресија (за Euthyrox 100).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За да се обезбеди соодветен третманот на секој пациент според неговите индивидуални потреби, достапни се таблети кои содржат левотироксин натриум во дози од 25 до 100 µg.

Според тоа, пациентите, обично треба да земат една таблета дневно.

Препораките за дозирање се дадени како насока.



Индивидуалната дневна доза треба да биде одредена врз основа на лабораториските тестови и клиничките испитувања.

Кај одреден број на пациенти кои имаат зголемени концентрации на T_4 и fT_4 , базалните концентрации на ТСХ во серумот овозможуваат посигурна основа за следење на третманот.

Терапија со тироидни хормони треба да започне со ниски дози и да се зголемува постепено секои 2 до 4 недели, додека не се постигне целосната доза за надоместување.

Педијатриска популација

Кај новороденчиња и бебиња со конгенитален хипотиреодизам, каде е потребна брза надокнада, препорачана почетна доза е 10 до 15 микрограми на кг. телесна тежина (тг) на ден во првите 3 месеци. Потоа дозата треба да биде прилагодена индивидуално во согласност со клиничките податоци и вредностите на хормоните на тироидната жлезда и на ТСХ.

Кај постари пациенти, кај пациенти со коронарни срцеви заболувања и кај пациенти со тежок или долго постоечки хипотиреодизам, потребно е посебно внимание при иницирање на терапија со тироидни хормони, а тоа е ниска иницијална доза (пр. 12,5 $\mu\text{g}/\text{ден}$) која треба полака да се зголемува во подолги интервали (пр. постепено зголемување од 12,5 $\mu\text{g}/\text{ден}$ за две недели) со чест мониторинг на тироидните хормони. Затоа дозирање пониско од оптималното дозирање давано како комплетна надоместна терапија, кое последователно не резултира со комплетна корекција на нивото на ТСХ, може да биде земено во предвид.

Искуствата покажуваат дека пониската доза е доволна кај пациенти со помала телесна тежина и кај пациенти со голема нодуларна гуша.

Индикации	Препорачани дози (μg левотироксин натриум/ден)				
Третман на еутироидна гуша	75 - 200				
Профилактика на релапс после хируршки зафат на еутироидна гуша	75 - 200				
Субституциона терапија при хипотиреодизам кај возрасни					
- иницијална доза	25 - 50				
- доза на одржување	100 - 200				
Субституциона терапија при хипотиреодизам кај деца					
- иницијална доза	12,5 - 50				
- доза на одржување	100 - 150 mcg/m^2 телесна површина				
Додатна терапија за време на третман со анти тироидни лекови при хипертиреодизам	50 - 100				
Супресивна терапија при рак на тироидна жлезда	150 - 300				
Дијагностичка примена при тест за тироидна супресија		4 недели пред тест	3 недели пред тест	2 недели пред тест	1 недела пред тест
	Еутирокс 100 mcg			2 таблети и/ден	2 таблети/ден

Начин на употреба

Дневните дози можат да бидат дадени еднаш дневно.

Начин на употреба: како единечна дневна доза наутро на празен stomак, половина час пред појадок, препорачливо со малку течност, (на пример, половина чаша вода).

Бебињата ја примаат целата доза наеднаш најмалку 30 минути пред првиот оброк во денот. Таблетите треба да се растворат во малку вода, а суспензијата која што мора да биде приготвена свежа како што е потребно, треба да се даде со повеќе течност.

Времетраење на третманот е вообичаено доживотно во случај на субституција при хипотироидизам и после струмектомија или тироидектомија и за профилакса од релапс после отстранување на еутироидна гуша. Придружната терапија при хипертироидизам после постигнување на еутироиден статус е индицирана за периодот на администрација на анти tiroидни лекови.

Времетраењето на третманот при бенигна еутироидна гуша е од 6 месеци до 2 години. Доколку медицинскиот третман не е доволен за овој период треба да се земе во предвид хируршки третман на гушата или терапија со радиојод.

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Нетретирана адренална инсуфициенција, питуитарна инсуфициенција и нетретирана тиреотоксикоза.
- Третман со Еутирокс не треба да се започне кај акутен миокарден инфаркт, акутен миокардитис и акутен панкреатитис.
- Комбинирана терапија со левотироксин и анти тиреоиден агенс за хипертиреоидизам не е индицирана за време на бременост (види 4.6).

4.4. Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Пред почетокот на третман со тироидни хормони или пред изведување на тиреоиден супресивен тест, следниве болести или медицински состојби треба да се исклучат или третираат: коронарна слабост, ангина пекторис, артериосклероза, хипертензија, питуитарна инсуфициенција, адренална инсуфициенција. Исто така тироидна автономија треба да биде исклучена или третирана пред започнување на терапија со тироидни хормони.

При започнување на терапија со левотироксин кај пациенти со ризик од психотични нарушувања, се препорачува да се започне со пониска доза на левотироксин и дозата полека да се зголемува на почетокот на терапијата. Се препорачува следење на пациентот. Доколку се појават знаци на психотично нарушување, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на левотироксин.

Дури и лесен индуциран хипертиреоидизам предизвикан од лек треба да се избегнува кај пациенти со коронарна слабост, срцева инсуфициенција или тахикардични аритмии. Во вакви случаи треба да се прават чести контроли на параметрите на тироидните хормони.

Во случај на секундарен хипотироидизам мора да се одреди причината пред да се замени терапијата и доколку е неопходно мора да се започне терапија за компензација на адренална инсуфициенција.

При сомневање на тироидна автономија, пред почетокот на третманот треба да се направи TRX тест или супресивен скинтиграм.



Кај постменопаузални жени со хипотироидизам и со зголемен ризик од остеопороза супра-физиолошките серумски нивоа на левотироксин треба да се избегнуваат и затоа тироидната функција треба да се контролира редовно.

Левотироксин не треба да се зема при хипертиреоидни состојби освен како пропратно дополнување за време на третман на хипертиреоидизам со анти-тиреоиден лек.

Тиреоидните хормони не треба да се даваат за намалување на телесната тежината. Кај еутиреоидни пациенти, третманот со левотироксин не предизвикува намалување на телесната тежина. Високи дози може да предизвикаат сериозни или дури и живото-загрозувачки несакани дејства. Левотироксин во високи дози не треба да се комбинира со одредени супстанции за намалување на телесната тежин, пр.симпатомиметици (види дел 4.9).

Откако ќе започне третманот со левотироксин, во случај на промена на брендот, се препорачува да се прилагоди дозата според клиничкиот одговор на пациентот и лабораториските тестови.

Хипотироидизам и/или намалена контрола на хипотироидизам може да се јави кога орлистат и левотироксин се земаат во исто време (види дел 4.5). Пациентите кои примаат левотироксин треба да се консултираат со лекар пред да започнат, прекинат или било која промена при терапијата со орлистат, бидејќи можно е орлистат и левотироксин да треба да се земаат во различно време и можеби дозата на левотироксин ќе треба да се прилагоди. Понатаму се препорачува мониторинг на пациентот со проверка на серумските нивоа на хормони.

Овој медицински производ содржи лактоза и поради тоа пациентите со ретки наследни нарушувања на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или со глукоза – галактоза малабсорпција не треба да го земаат овој лек.

За пациенти со дијабетес и пациенти на антикоагулантна терапија, види дел 4.5.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Антидијабетици:

Левотироксинот може да го редуцира ефектот на антидијабетичните лекови. Заради оваа причина, нивото на шеќерот во крвта треба да се контролира често на почетокот со тироидната хормонска терапија и дозата на антидијабетикот да се усогласи, доколку е тоа неопходно.

Кумарински деривати:

Ефектот на антикоагулантната терапија може да биде зголемен бидејќи левотироксинот ги истиснува антикоагулантните лекови од плазма протеините со што се зголемува ризикот од крварења на пр. ЦНС или гастроинтестинални крварења, посебно кај постари пациенти.

Затоа е неопходно коагулационите параметри да се проверуваат редовно на почетокот и за време на комбинираната терапија.

Доколку е неопходно, дозата на антикоагулантиот лек треба да се прилагоди.

Инхибитори на протеаза

Инхибиторите на протеаза (на пр. ритонавир, индинавир, лопинавир) можат да влијаат на ефектот на левотироксин. Се препорачува внимателен мониторинг на вредностите



на тироидните хормони. Доколку е неопходно, дозата на левотироксин треба да се прилагоди.

Фенитоин:

Фенитоин може да влијае на ефектот на левотироксин преку истиснување на левотироксин од плазма протеините што резултира со покачување на fT_4 и fT_3 фракцијата. Од друга страна, фенитоинот го зголемува хепаталниот метаболизам на левотироксин. Се препорачува внимателен мониторинг на параметрите на тироидниот хормон.

Холестирамин, Холестипол:

Ингестија на јоноизменувачки смоли како холестираминот и холестипол ја инхибира абсорпцијата на левотироксин натриум. Затоа левотироксин натриум треба да се земе 4 - 5 часа пред администрацијата на овие лекови.

Лекови што содржат соли на алуминиум, железо и калциум:

Постојат податоци во литературата дека лекови што содржат алуминиум (антациди, сукралфат) потенцијално го намалуваат ефектот на левотироксин. Затоа лековите кои содржат левотироксин треба да се земаат најмалку 2 часа пред администрацијата на лекови кои содржат алуминиум. Истото важи и за медицински производи кои содржат соли на железо и калциум.

Салицилати, дикумарол, фуросемид, клофибрат:

Салицилати, дикумарол, фуросемид во високи дози (250 mg), клофибрат и други супстанции можат да го истиснат левотироксин натриум од плазма протеините, резултирајќи со покачување на fT_4 фракцијата.

Орлистат:

Хипотиреоидизам и/или намалена контрола на хипотиреоидизам може да се јави кога орлистат и левотироксин се земаат во исто време. Ова може да се должи на намалена абсорпција на јодни соли и/или левотироксин.

Севеламер:

Севеламер може да ја намали апсорпцијата на левотироксин. Затоа се препорачува мониторинг на пациентите за промени во тироидната функција на почетокот или на крајот на комбинираната терапија. Доколку е неопходно, дозата на левотироксин треба да се прилагоди.

Инхибитори на тирозин-киназа

Инхибитори на тирозин-киназа (на пр. Иматиниб, сунитиниб) може да ја намалат ефикасноста на левотироксин. Затоа се препорачува мониторинг на пациентите за промени во тироидната функција на почетокот или на крајот на комбинираната терапија. Доколку е неопходно, дозата на левотироксин треба да се прилагоди.

Пропилтиоурацил, глукокортикоиди, бета-симпатолитици, амјодарон и контрастни средства кои содржат јод:

Овие супстанции ја инхибираат периферната конверзија на T_4 во T_3 . Бидејќи содржи висока количина на јод, амјодаронот може да предизвика хипертироидизам, како и



хипотироидизам. Особена претпазливост се советува во случај на нодуларна гуша со можна непрепознаена автономија.

Сертралин, хлорокин / прогванил:

Овие супстанции ја намалуваат ефикасноста на левотироксин и го зголемуваат нивото на ТСХ во серумот.

Медицински производи кои индуцираат ензими:

Барбитуратите, карбамазепин и останатите лекови кои имаат влијание на хепаталните ензими може да го зголемат хепаталниот клиренс на левотироксин.

Естрогени:

Жени кои употребуваат контрацептивни средства кои содржат естроген или жени во постменопауза кои се на хормонална надоместна терапија може да имаат зголемена потреба од левотироксин.

Препарати кои содржат соја:

Препарати кои содржат соја може да ја намалат интестиналната абсорпција на левотироксин. Поради тоа неопходно е прилагодување на дозата на Еутирокс, особено на почеток или после прекин на исхраната со соини додатоци.

4.6. Бременост и лактација

Третманот со тироидни хормони треба да се дава континуирано особено за време на бременост и доење. Некогаш се потребни дури и повисоки дози при бременост. Бидејќи зголемување на серумскиот ТСХ може да се јави и рано околу 4-та гестациска недела, бремените жени кои примаат левотироксин треба да го проверуваат својот ТСХ во текот на секој триместар, со цел да потврдат дека мајчинските серумски вредности за ТСХ се во рамките на референтниот опсег специфичен за тој триместар од бременоста. Покачено ниво на серумски ТСХ треба да се корегира со зголемување на дозата на левотироксин. Бидејќи по породувањето нивоата на ТСХ се слични на тие пред зачнувањето, дозата на левотироксин треба да се врати на дозата пред бременоста веднаш по породувањето. Треба да се одреди нивото на серумски ТСХ во 6-8 недела по породувањето.

Бременост

Искуството покажува дека не постојат докази за индуцирана тератогеност со левотироксин и/или фетотоксичност кај луѓето со препорачаните нивоа на терапевтски дози. Експресивно високи дозни нивоа на левотироксин за време на бременоста можат да имаат негативни ефекти на феталниот и постнаталниот развој.

Примената на левотироксинот како додатна терапија при третман на хипертироидизам со антитироидни лекови не е индицирана за време на бременост. За оваа комбинација се потребни повисоки дози на анти- тироидни лекови, за кои е познато дека ја преминуваат плацентата и индуцираат хипотироидизам кај новороденото.

Дијагностичките супресивни тестови на тиреоидеа не треба да се спроведуваат за време на бременост, затоа што примената на радиоактивни супстанции кај бремените жени е контраиндицирана.

Доење

Левотироксинот се секретира во млекото за време на лактацијата, но концентрациите кои се постигнуваат при препорачани терапевтски дозашки нивоа не се доволни за да



предизвикаат развој на хипертиреоидизам или супресија на секрецијата на ТСХ кај новороденото.

4.7. Ефекти врз способноста за управување со возила и машини

Не се изведени студии за ефектите на способноста за возење и управување со машини. Сепак, бидејќи левотироксин е идентичен со природниот тиреоиден хормон не се очекува Еутирокс да има било какво влијание на способноста за возење и управување со машини.

4.8. Несакани ефекти

Кога лимитот за индивидуалната толеранција кон левотироксин натриум е надминат или после предозирање, можно е да се појават следниве клинички симптоми типични за хипертиреоидизам, особено ако дозата се зголемува пребрзо на почетокот на третманот: кардијални аритмии (на пр. Атриална фибрилација и екстрасистоли), тахикардија, палпитации, ангинални состојби, главоболка, мускулна слабост и спазми во мускулите, топли бранови, грозница, повраќање, нарушување на менструацијата, церебрален псевдотумор, тремор, вознемиреност, несоница, хиперхидроза, губење на тежина, дијареа.

Во вакви случаи дневната доза треба да се редуцира или лекот да се прекине за неколку дена. Терапијата може внимателно да се продолжи веднаш штом несаканите реакции ќе исчезнат.

При постоење на хиперсензитивност кон било која состојка на Еутирокс може да се појават алергиски реакции, особено на кожата и респираторниот тракт. Пријавени се случаи на ангиоедема.

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на сомневање за несакани дејства по пуштањето на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот ризик/ корист на медицинскиот производ. Здравствените работници се молат да ги пријават сите сомневања за несакани дејства преку Националниот центар за фармаковигиланца. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Зголемено ниво на Т3 е сигурен индикатор за предозирање, повеќе отколку зголемено ниво на Т4 или fT4. После предозирање можно е да се појават симптоми на изразен пораст на метаболичките процеси (види 4.8).

Во зависност од обемот на предозирањето се препорачува да се прекине третманот со таблетите и да се направат тестови.

Симптоми кои се состојат од интензивирање на бета-симптомиметичките ефекти како тахикардија, анксиозност, возбуденост и хиперкинезија можат да се намалат со примена на бета-блокатори. После екстремно високи дози од помош може да биде и плазмаферезата.

Кај предиспонирани пациенти пријавени се изолирани случаи на грчеви кога бил надминат индивидуалниот дозен лимит на толеранција



Предозирање со левотироксин може да резултира со симптоми на хипертиреозидизам и може да доведе до акутна психоза особено кај пациенти со ризик од психотични нарушувања.

Неколку случаи на неочекувана кардијална смрт се забележани кај пациенти со долгогодишна злоупотреба на левотироксин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамиски особености

Фармакотерапевтска група: Тироидни хормони

АТС класификација: H03A A01

Синтетскиот левотироксин кој е содржан во Euthyrox е идентичен во ефектот со природниот хормон кој се лачи од тироидната жлезда. Тој се конвертира во T3 во периферните органи и, како ендеген хормон, ги развива неговите специфични ефекти на T3 рецепторите.

Организмот не е во состојба да прави разлика помеѓу ендегениот и егзогениот левотироксин.

5.2. Фармакокинетички особености

Левотироксинот даден орално се апсорбира речиси исклучиво во горниот дел од тенкото црево. Во зависност од галенската формулација абсорпцијата е до 80%. T max апроксимативно изнесува 5 до 6 часа.

По орална администрација почетокот на дејството се постигнува за 3 - 5 дена. Левотироксинот има особина да се врзува во екстремно висок процент за специфичните транспортни протеини, а тој изнесува 99,97%. Оваа врска протеин хормон не е ковалентна па така врзувањето на хормонот во плазмата е континуиран процес, при што многу брзо се менува врзната фракција со слободниот хормон.

Заради високото сврзување на левотироксинот со протеините тој не подлежи на хемодијализа, ниту на хемоперфузија.

Полуживотот на левотироксинот е околу 7 дена. При хипертиреозидизам тој е покус (3 - 4 дена), а при хипотиреозидизам тој е подолг (апроксимативно 9 - 10 дена). Волуменот на дистрибуција изнесува околу 10 - 12 литри. Црниот дроб содржи 1/3 од целокупниот екстратироиден левотироксин кој што рапидно се менува со левотироксинот во серумот. Тироидните хормони се метаболизираат главно во црниот дроб, бубрезите, мозокот и мускулите. Метаболитите се екскретираат преку урината и фецесот. Метаболитичкиот клиренс на левотироксинот е околу 1,2 литри плазма/ден.

5.3. Предклинички податоци за сигурносна употреба на лекот

Акутна токсичност:

Левотироксинот има многу мала акутна токсичност.

Хронична токсичност:

Хроничната токсичност на левотироксинот е испитувана кај разни животински видови (стаорец, куче). При високи дози, биле забележани знаци на хепатопатија, зголемена појава на спонтанa нефроза, како и промена на тежината на органите кај стаорци.



Репродуктивна токсичност:

Не се изведени студии за репродуктивна токсичност кај животни.

Мутагеност:

Нема информации на располагање за ова прашање. Не постојат индикации кои би сугерирале за штета на потомството за време на промените на геномот предизвикан од тироидните хормони.

Карциногеност:

Не постојат долготрајни студии со животни со левотироксин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Ексципиенси

Пченкарен скроб
Натриум кроскармелоза
Желатин
Лактоза монохидрат
Магнезиум стеарат

6.2. Инкомпатибилност

Нема позната.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Специјални услови на чување

Лекот се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригинално пакување, за да се заштити од светлина.

6.5. Природа и содржина на пакување

Блистер пакување:

Филм на база на полипропилен и алуминиумска покривна фолија, или алтернативно филм на база на PVC со алуминиумска покривна фолија.
Пакување: кутија од 50 таблети

6.6. Специјални напатствија за отстранување

Нема специфични забелешки.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Варус, ул. „Скупи“ бр. 15, 1000 Скопје, Р. Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ

Еутирокс	25	µg	таблети:	11-8798/2 од 20.04.2016
Еутирокс	50	µg	таблети:	11-8799/2 од 20.04.2016
Еутирокс	75	µg	таблети:	11-8800/2 од 20.04.2016
Еутирокс	100	µg	таблети:	11-8801/2 од 20.04.2016



9. **ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / * ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА**

Еутирокс	25	µg	таблети: 05.03.2001 година / 20.04.2016 година
Еутирокс	50	µg	таблети: 29.03.2001 година / 20.04.2016 година
Еутирокс	75	µg	таблети: 29.03.2001 година / 20.04.2016 година
Еутирокс	100	µg	таблети: 29.03.2001 година / 20.04.2016 година

10. **ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:**

Јуни 2018 .

