

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levothyroxine Accord 12,5 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 25 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 50 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 75 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 88 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 100 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 112 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 125 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 137 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 150 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 175 mikrogrammi, tabletid
Levothyroxine Accord 200 mikrogrammi, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 12,5 mikrogrammi tablett sisaldab 12,5 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 25 mikrogrammi tablett sisaldab 25 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 50 mikrogrammi tablett sisaldab 50 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 75 mikrogrammi tablett sisaldab 75 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 88 mikrogrammi tablett sisaldab 88 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 100 mikrogrammi tablett sisaldab 100 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 112 mikrogrammi tablett sisaldab 112 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 125 mikrogrammi tablett sisaldab 125 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 137 mikrogrammi tablett sisaldab 137 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 150 mikrogrammi tablett sisaldab 150 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 175 mikrogrammi tablett sisaldab 175 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.
Üks 200 mikrogrammi tablett sisaldab 200 mikrogrammi naatriumlevotüroksiini.

INN. *Levothyroxinum natricum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

25 mikrogrammi tablett

Päikeseloojangukollase FCF-alumiiniumlakk (E110) (0,250 mg/tablett)

75 mikrogrammi tablett

Võlupunase AC-alumiiniumlakk (E129) (0,14 mg/tablett)

88 mikrogrammi tablett

Tartrasiini alumiiniumlakk (E102) (0,280 mg/tablett)

100 mikrogrammi tablett

Tartrasiini alumiiniumlakk (E102) (0,380 mg/tablett)

Päikeseloojangukollase FCF-alumiiniumlakk (E110) (0,020 mg/tablett)

112 mikrogrammi tablett

Võlupunase AC-alumiiniumlakk (E129) (0,0125 mg/tablett)

125 mikrogrammi tablett

Päikeseloojangukollase FCF-alumiiniumlakk (E110) (0,135 mg/tablett)

Võlupunase AC-alumiiniumlakk (E129) (0,0825 mg/tablett)

200 mikrogrammi tablett

Võlupunase AC-alumiiniumlakk (E129) (0,300 mg/tablett)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

12,5 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, valged, katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „P” ja „13” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

25 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, oranžid, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „1” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

50 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, valged, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „2” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

75 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, violetsed, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „3” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

88 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, oliivivärvi, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „4” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

100 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, kollased, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „14” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

112 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, roosad, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „6” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

125 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, pruunid, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „7” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

137 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, türkiissinised, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrukis „P” ja „8” ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

150 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, sinised, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrükis „P“ ja „9“ ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

175 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, lillad, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrükis „P“ ja „10“ ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

200 mikrogrammi tablett

Ümmargused, lamedad, roosad, katteta tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, ühel küljel on pimetrükis „P“ ja „11“ ning teine külg on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levothyroxine Accord 25...200 mikrogrammi tabletid:

- healoomuline eutüroidne struuma;
- eutüroidse struuma retsidiivi profülaktika pärast operatsiooni, sõltuvalt operatsioonijärgsest hormoonide tasemest;
- hüpötüreoosi asendusravi;
- kilpnäärmevähi supressioonravi.

Levothyroxine Accord 25...100 mikrogrammi tabletid:

- hüpertüreoosi ravi koos antitüroidse ravimiga.

Levothyroxine Accord 100/150/200 mikrogrammi tabletid:

- diagnostiline kasutamine kilpnäärme supressioonitestiks.

Levothyroxine Accord 12,5 mikrogrammi tabletid:

- kilpnäärme alatalitluse korral kilpnäärmehormooni asendusravi algannus lastel;
- madal algannus eakatele, koronaartõvega patsientidele ja raske või kroonilise hüpötüreoosiga patsientidele, mida seejärel tuleb aeglaselt ning suuremate ajavahemike järel suurendada (järkjärgult 12,5 mikrogrammi kaupa iga 14 päeva järel) koos kilpnäärmehormoonide sagedase kontrollimisega;
- kõikidele patsientidele, kellel on vaja naatriumlevotüroksiini annust astmeliselt suurendada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõikidele patsientidele vastavalt nende vajadustele sobiva ravi määramise huvides on naatriumlevotüroksiini tabletid saadaval 12,5...200 mikrogrammi tablettidena. Seetõttu peavad patsiendid tavaliselt võtma ainult ühe tableti ööpäevas.

Toodud annusesoovitused on ainult juhised.

Individaalne ööpäevane annus määratakse kindlaks laboratoorsete analüüside ja kliiniliste uuringutega. Kuna T4 ja fT4 väärtused võivad mõnel patsiendil suureneda, on raviskeemi jälgimiseks sobivam kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) kontsentratsiooni määramine seerumis.

Kilpnäärme hormoonravi tuleb alustada väikese annusega ja seda tuleb suurendada astmeliselt iga 2...4 nädala tagant, kuni saavutatakse täielik asendusannus.

Lapsed

Kaasasündinud hüpötüreosiga vastsündinutele ja imikutele, kellele on oluline kiire asendusravi, on soovitatav algannus 10...15 mikrogrammi/kg kehamassi kohta ööpäevas esimese 3 kuu jooksul. Seejärel tuleb annust individuaalselt kohandada kliinilise seisundi ja kilpnäärmehormooni ning TSH väärtuste alusel.

Omandatud hüpötüreosiga lastele on soovitatav algannus 12,5...50 mikrogrammi ööpäevas. Annust tuleb suurendada astmeliselt iga 2...4 nädala tagant kliinilise seisundi ja kilpnäärmehormooni ning TSH väärtuste alusel, kuni saavutatakse täielik asendusannus.

Lastele on soovitatav kasutada 12,5 ja 50 mikrogrammiseid tablette, mis ei sisalda värvaineid.

Ravi kilpnäärmehormooniga tuleb alustada eriti ettevaatlikult eakatel patsientidel, koronaartõvega patsientidel ja raske või pikaajalise hüpötüreosiga patsientidel, st tuleb valida madal algannus (nt 12,5 mikrogrammi ööpäevas) ning seda aeglaselt ja suuremate ajavahemike järel suurendada (nt astmeline suurendamine 12,5 mikrogrammi ööpäevas iga kahe nädala tagant) koos kilpnäärmehormoonide sagedase kontrollimisega. Seepärast võib vajalik olla kaaluda annust, mis on optimaalsest täielikku asendusravi andvast annusest madalam ja seetõttu ei korrigeeri täielikult TSH taset.

Kogemused on näidanud, et madalam annus on sobiv väiksema kehakaaluga patsientidele ja suuresõlmelise struuma korral.

Näidustus	Soovitatav annus (mikrogrammi naatriumlevotüroksiini ööpäevas)				
Healoomulise eutüreoidse struuma ravi	75...200				
Eutüreoidse struuma retsidiivi profülaktika pärast operatsiooni	75...200				
Hüpötüreosiga asendusravi täiskasvanutel					
- Algannus	25...50				
- Säilitusannus	100...200				
Hüpötüreosiga asendusravi lastel					
- Algannus	12,5...50				
- Säilitusannus	100...150 mikrogrammi/m ² kehapiinna kohta				
Hüpertüreosiga ravi koos antitüreoidse ravimiga	50...100				
Kilpnäärmevähi supressioonravi	150...300				
Diagnostiline kasutamine kilpnäärme supressioonitestiks		4 nädalat enne analüüsi	3 nädalat enne analüüsi	2 nädalat enne analüüsi	1 nädal enne analüüsi
	Levothyroxine Accord 200 mikrogrammi	--	--	1 tbl ööpäevas	1 tbl ööpäevas
	Levothyroxine Accord 100 mikrogrammi			2 tbl ööpäevas	2 tbl ööpäevas
	Levothyroxine Accord 150 mikrogrammi	1/2 tbl ööpäevas	1/2 tbl ööpäevas	1 tbl ööpäevas	1 tbl ööpäevas

Manustamisviis

Ööpäevaseid annuseid võib manustada ühekorraga.

Suu kaudu manustamine: kogu ööpäevane annus neelatakse tervelt alla soovitatavalt koos vähese vedelikuga (nt pool klaasi vett) hommikul tühja kõhuga pool tundi enne hommikusööki.

Imikutele antakse kogu ööpäevane annus vähemalt 30 minutit enne päeva esimest toidukorda.

Tablettidel lastakse laguneda väheses koguses vees ja saadud suspensioon, mis tuleb igaks manustamiskorraks uuesti valmistada, antakse lapsele koos vähese lisavedelikuga.

Hüpotüreoosi asendusravi korral ja pärast strumektoomiat või türoidektoomiat ning eutüreoidse struuma eemaldamise järgselt retsidiivi profülaktikaks on ravi tavaliselt eluaegne. Hüpertüreoosi kaasuv ravi pärast eutüreoidset staatust on näidustatud antitüreoidse ravimi manustamise ajaks.

Healoomulise eutüreoidse struuma korral on vajalik raviperiood 6 kuud kuni 2 aastat. Kui medikamentoosne ravi ei anna selle aja jooksul piisavaid tulemusi, tuleb kaaluda kirurgilist või radiojoodravi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ravimata neerupealiste puudulikkus, ravimata hüpofüüsi puudulikkus ja ravimata türeotoksikoos.
- Ravi Levothyroxine Accord'iga ei tohi alustada ägeda müokardiinfarkti, ägeda müokardiidi ja ägeda pankardiidi korral.
- Raseduse ajal on levotüroksiini ja türeostaatikumi samaaegne kasutamine hüpertüreoidismi raviks vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist kilpnäärmehormooniga või enne kilpnäärme supressioonitesti teostamist tuleb välistada või ravida järgnevad haigused või haigusseisundid: südame koronaartõbi, stenokardia, arterioskleroos, hüpertensioon, hüpofüüsi puudulikkus. Samuti tuleb enne ravi alustamist kilpnäärmehormooniga välistada või ravida kilpnäärme autonoomia. Neerupealsete düsfunktsiooni korral tuleb seda ravida asjakohase asendusraviga enne levotüroksiiniga ravi alustamist, et vältida ägedat neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.3).

Ravi alustamisel levotüroksiiniga psühhootiliste häirete tekkeriskiga patsientidel on soovitatav alustada madala levotüroksiini annusega ja seejärel ravi alguses aeglaselt annuseid suurendada. Soovitatav on patsiendi jälgimine. Psühhootiliste häirete esinemisel tuleb kaaluda levotüroksiini annuse muutmist.

Isegi kergel, farmakoloogiliselt indutseeritud hüpertüreoosi peab vältima koronaartõve, südamepuudulikkuse või tahhükardia korral. Seetõttu peab sellistel patsientidel sageli kontrollima kilpnäärmehormooni parameetreid.

Sekundaarse hüpotüreoosi korral tuleb selle põhjus selgitada enne asendusravi määramist ja vajadusel tuleb alustada neerupealiste puudulikkuse kompenseerimise asendusravi.

Kui kahtlustatakse kilpnäärme autonoomiat, tuleb enne ravi teostada TRH-test või supressiooni stsintigramm.

Väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel vastsündinutel tuleb levotüroksiiniga ravi alustamisel jälgida hemodünaamika parameetreid, kuna neerupealiste väljakujunemata funktsiooni tõttu võib tekkida tsirkulatoorne kollaps.

Hüpotüreosisiga ja suurema osteoporoosiriskiga postmenopausaalsetel naistel tuleb vältida levotüroksiini suprafüsioloogilist sisaldust veres ja seetõttu tuleb kontrollida kilpnäärmehormoonide taset hoolikalt.

Levotüroksiini ei tohi anda hüpertüreooosi korral mitte mingil teisel eesmärgil, kui ainult hüpertüreooosi antitüreoidse ravi samaaegse täiendravina.

Kilpnäärmehormoone ei tohi manustada kehakaalu langetamiseks. Levotüroksiini ravi ei põhjusta eutüreoidsetel patsientidel kehakaalu langust. Suuremad annused võivad põhjustada tõsiseid või isegi eluohtlikke kõrvaltoimeid. Levotüroksiini suurtes annustes ei tohi kombineerida teatud kaalulangetamisainetega, st sümpatomimeetikumidega (vt lõik 4.9).

Kui üleminek teisele levotüroksiini sisaldavale ravimile on vajalik, tuleb patsienti üleminekuperioodil hoolikalt jälgida, sh kliiniline ja bioloogiline jälgimine, kuna esineb kilpnäärme tasakaalutuse risk. Mõnede patsientide puhul võib olla vajalik annuse muutmine.

Hüpotüreosis ja/või kontrolli halvenemine hüpotüreooosi üle võib esineda orlistaadi ja levotüroksiini koosmanustamise korral (vt lõik 4.5). Levotüroksiini võtvaid patsiente tuleb juhendada pidama nõu arstiga enne orlistaadiga ravi alustamist, peatamist või muutmist, kuna võib olla vajalik orlistaadi ja levotüroksiini võtmine erinevatel aegadel ning levotüroksiini annuse muutmine. Samuti on soovitatav jälgida patsiendi hormooni tasemeid vereseerumis.

Diabeetikute ja antikoagulante saavate patsientide kohta vt lõik 4.5.

Hemodünaamilisi näitajaid tuleb jälgida, kui levotüroksiini ravi alustatakse enneaegsetel väga väikese sünnikaaluga vastsündinutel, kuna võib esineda tsirkulatoorne kollaps, sest neerupeatsete funktsioon ei ole veel korralikult väljakujunenud.

Häired laboratoorsetes analüüsid

Biotiin võib häirida kilpnäärme immuunanalüüsi, mis põhinevad biotiini/streptavidiini koostoimel, mille tulemuseks on testitulemuste vale vähenemine või vale suurenemine. Häirete oht suureneb biotiini suuremate annuste korral.

Laboratoorsete analüüside tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta biotiini võimalikku mõju, eriti kui täheldatakse mittevastavust kliinilise pildiga.

Biotiini sisaldavaid tooteid võtvate patsientide puhul tuleb laboritöötajaid teavitada, kui soovitakse teha kilpnäärme funktsiooni test. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivseid teste, mis ei ole tundlikud biotiini mõjule (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diabeedivastased ravimid

Levotüroksiin võib nõrgendada diabeedivastaste ravimite toimet. Seetõttu tuleb sageli kontrollida vere glükoosisisaldust ravi alguses kilpnäärmehormooniga ja vajadusel kohandada diabeedivastase ravimi annust.

Kumariini derivaadid

Antikoagulantravi toime võib tugevneda, kuna levotüroksiin kõrvaldab antikoagulandid plasmavalkude sidumiskohtadest, mis võib suurendada verejooksu riski, nt KNSi või gastrointestinaalne verejooks (eriti eakatel patsientidel). Seetõttu on samaaegse ravi alguses ja selle kestel vajalik regulaarne vere hüübimisnäitajate kontroll. Vajadusel tuleb kohandada antikoagulandi annust.

Proteaasi inhibiitorid

Proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, lopinaviir) võivad mõjutada levotüroksiini toimet. Soovitatav on hoolikas kilpnäärmehormoonide näitajate jälgimine. Vajadusel tuleb levotüroksiini annust kohandada.

Fenütoin

Fenütoin võib mõjutada levotüroksiini toimet, kuna see kõrvaldab levotüroksiini plasmavalkudest, mille tulemusena suureneb fraktsioon fT4 ja fT3. Fenütoin aga suurendab levotüroksiini metaboliseerumist maksas. Soovitatav on hoolikas kilpnäärmehormoonide näitajate jälgimine.

Kolestüramiin, kolestipool

Ioonvahetusvaikude, nagu kolestüramiin ja kolestipool, tarbimine pärsib naatriumlevotüroksiini imendumist. Seetõttu tuleb naatriumlevotüroksiini võtta 4...5 tundi enne selliste preparaatide manustamist.

Alumiinium, raud ja kaltsiumsoolad

Asjakohases kirjanduses on teatatud, et alumiiniumi sisaldavad ravimid (antatsiidid, sukralfaad) võivad vähendada levotüroksiini toimet. Levotüroksiini sisaldavaid ravimeid tuleb seetõttu manustada vähemalt kaks tundi enne alumiiniumi sisaldavaid ravimeid. Sama kehtib raua ja kaltsiumsoolad sisaldavate ravimpreparaatide kohta.

Salitsülaadid, dikumarool, furosemiid, klofibraat

Salitsülaadid, dikumarool, furosemiidi suured annused (250 mg), klofibraat ja muud ained võivad naatriumlevotüroksiini plasmavalkudega sidumiskohtadest välja viia, mis põhjustab fraktsiooni fT4 tõusu.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

Koosmanustamine PPI-dega võib põhjustada kilpnäärmehormoonide imendumise vähenemist PPI-de põhjustatud maosisese pH tõusu tõttu. Soovitatav on regulaarne kilpnäärme funktsiooni jälgimine ja kliiniline monitooring koos võimaliku kilpnäärmehormoonide annuse suurendamisega. Kahe ravimi manustamise vahele peab jääma 4...5 tundi.

Orlistaat

Hüpotüreosis ja/või kontrolli halvenemine hüpotüreosisi üle võib esineda orlistaadi ja levotüroksiini koosmanustamise korral. See võib olla põhjustatud joodisoolade ja/või levotüroksiini imendumise vähenemisest.

Sevelameer

Sevelameer võib vähendada levotüroksiini imendumist. Seetõttu on samaaegse ravi alustamisel või lõpetamisel soovitatav jälgida muutusi patsientide kilpnäärme funktsioonis. Vajadusel tuleb levotüroksiini annust kohandada.

Türosiinkinaasi inhibiitorid

Türosiinkinaasi inhibiitorid (nt imatiniib, sunitiniib) võivad vähendada levotüroksiini efektiivsust. Seetõttu on soovitatav samaaegse ravi alustamisel või lõpetamisel jälgida muutusi patsientide kilpnäärme funktsioonis. Vajadusel tuleb levotüroksiini annust kohandada.

Propüüütiouratsiil, glükokortikoidid, beetablokaatorid, amiodaroon ja jodeeritud kontrastained

Need ained inhibeerivad T4 muutumist T3-ks.

Oma suure joodisisalduse tõttu võib amiodaroon soodustada nii hüpertüreosisi kui ka hüpotüreosisi. Eriti ettevaatlik tuleb olla võimaliku identifitseerimata autonoomiaga sõlmelise struuma puhul.

Sertraliin, klorokviin/proguaniil

Need ained vähendavad levotüroksiini efektiivsust ja suurendavad TSH sisaldust seerumis.

Ensüüme indutseerivad ravimpreparaadid

Ensüüme indutseerivad ravimpreparaadid, nagu barbituraadid, karbamasepiin või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum L*) sisaldavad tooted võivad suurendada levotüroksiini kliirensit maksas, mille tulemuseks on kilpnäärmehormooni kontsentratsiooni vähenemine seerumis.

Seetõttu võivad kilpnäärme asendusravi saavad patsiendid vajada kilpnäärmehormooni annuse suurendamist, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt.

Östrogeenid

Levotüroksiini vajadus võib suurenedä östrogeeni sisaldavate kontratseptiivide tarvitamisel või postmenopausaalse hormoonasendusravi ajal.

Soja sisaldavad tooted

Soja sisaldavad tooted võivad vähendada levotüroksiini imendumist soolest. Seetõttu võib olla vajalik Levothyroxine Accord'i annuse kohandamine, eriti sojat sisaldavate toidulisandite tarvitamise alustamisel või lõpetamisel.

Häired laboratoorseset analüüsidet

Biotiin võib häirida kilpnäärme immuunanalüüset, mis põhinevad biotiini/streptavidiini koostoimel, mille tulemuseks on testitulemuste vale vähenemine või vale suurenemine (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja imetamise ajal tuleb ravi levotüroksiiniga teha järjekindlalt. Levotüroksiini vajadus võib raseduse ajal isegi suurenedä. Kuna TSH sisaldus seerumis võib suurenedä juba raseduse 4. nädalal, tuleb levotüroksiini võtvatel rasedatel naistel mõõta TSH taset igas trimestris, et kinnitada seerumi TSH väärtuse püsimine trimestrile vastavas vahemikus. Seerumi TSH taseme suurenemist tuleb kohandada levotüroksiini annuse suurendamisega. Kuna sünnitusjärgne TSH tase on sarnane raseduseelsele väärtusele, peab kohe peale sünnitust võetav levotüroksiini annus olema sama, mis raseduseelne annus. Seerumi TSH taset tuleb kontrollida 6...8 nädala jooksul pärast sünnitust.

Rasedus

Kogemused on näidanud, et soovitatava terapeutilise annuse tasemel puuduvad inimestel tõendid ravimi poolt põhjustatud teratogeensuse ja/või lootetoksilisuse kohta. Levotüroksiini liiga suured annused raseduse ajal võivad avaldada negatiivset mõju loote ja postnataalsele arengule. Hüpertüreoidismi kombineeritud ravi levotüroksiini ja kilpnäärmevastaste ravimitega ei ole raseduse ajal näidustatud. Selline kombinatsioon nõuab kilpnäärmevastaste ainete suuremaid annuseid, mis teadaolevalt läbivad platsentat ja kutsuvad esile imiku hüpertüreoidismi. Kilpnäärme supressiooni diagnostilisi teste ei tohi raseduse ajal teha, kuna radioaktiivsete ainete kasutamine rasedatel on vastunäidustatud.

Imetamine

Levotüroksiin eritub imetamise ajal rinnapiima, kuid soovitatavate terapeutiliste annuste korral ravimi tase ei ole piisavalt suur, et põhjustada imikul hüpertüreooosi või TSH sekretsiooni supressiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna levotüroksiin on identne looduslikult esineva kilpnäärmehormooniga, ei eeldata, et levotüroksiin mõjutaks autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõik kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele; harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Hüpertüreoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Suurenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	Teadmata	Agiteeritus, unetus, rahutus
Närvisüsteemi häired	Harv	Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon lastel
	Teadmata	Värinad, krambid, peavalu
Südame häired	Teadmata	Stenokardia, arütmia, palpitatsioonid, tahhükardia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Nahaõhetus, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata	Hingeldus
Seedetrakti häired	Teadmata	Kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Hüperhidroos, angioödeem, lööve, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Lihasspasmid, lihasnõrkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Ebaregulaarne menstruatsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Palavik
Uuringud	Teadmata	Kehakaalu langus

Kui naatriumlevotüroksiini individuaalne taluvuspiir on ületatud või pärast üleannustamist, võivad tekkida järgmised hüpertüreoidismile tüüpilised kliinilised sümptomid, eriti kui annust suurendatakse liiga kiiresti ravi alguses: südame rütmihäired (nt kodade virvendus ja ekstrasüstolid), tahhükardia, südamepekslemine, stenokardia, tsefalalgia, lihasnõrkus ja -krambid, nahaõhetus, palavik, oksendamine, menstruatsioonihäired, *pseudotumor cerebri*, treemor, rahutus, unetus, liigne higistamine, kehakaalu langus, kõhulahtisus.

Sellistel juhtudel tuleb ööpäevast annust vähendada või ravi mitmeks päevaks katkestada. Kui kõrvaltoimed on kadunud, võib ravi jätkata ettevaatlikkusega.

Ülitundlikkuse korral Levothyroxine Accord'i mis tahes abiainete suhtes võivad tekkida allergilised reaktsioonid, eriti nahal (lööve, urtikaaria) ja hingamisteedes. Teatatud on angioödeemi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kindlakstegemiseks on usaldusväärsem T3 sisalduse suurenemine kui T4 või fT4 sisalduse suurenemine. Üleannustamise järel esinevad ainevahetuse olulise kiirenemise sümptomid (vt lõik 4.8).

Sõltuvalt üleannuse suurusest on soovitatav tablettide võtmine katkestada ja teostada analüüsid.

Väljendunud beeta-sümpatomimeetiliste toimete (nt tahhükardia, ärevus, agiteeritus ja hüperkineesia) puhul saab vaevusi leevendada beetablokaatoritega. Plasmaferees võib olla kasulik äärmuslike annuste korral.

Eelsoodumusega patsientidel individuaalse annuse taluvuse ületamisel on teatatud üksikutel juhtudel krambihoogude esinemisest.

Levotüroksiini üleannustamine võib põhjustada hüpertüreooosi sümptomeid ja võib viia ägeda psühhhoosini, eriti psühhootiliste häirete riskiga patsientidel.

On teatatud mitmest südame äkkseiskumise juhtumist patsientidel, kes on aastaid levotüroksiini kuritarvitanud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kilpnäärme hormoonid; ATC-kood: H03AA01.

Levothyroxine Accord'is sisalduv sünteetiline levotüroksiin on oma toimelt identne loomulikult esineva, peamiselt kilpnäärme poolt toodetava kilpnäärmehormooniga. See konverteeritakse perifeersetes organites T3-ks ja nagu endogeense hormooni puhul, arenevad selle toimed välja T3 retseptorites. Keha ei suuda eristada endogeenselt moodustunud ja eksogeenselt manustatud levotüroksiini.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudselt manustatud levotüroksiin imendub peaaegu eranditult peensoole ülaosast. Sõltuvalt galeenilisest preparaadist imendumiskogused kuni 80% t_{max} on ligikaudu 5...6 tundi. Pärast suukaudset manustamist ilmneb toime 3...5 päeva pärast. Levotüroksiini seonduvus spetsiifiliste transportvalkudega on äärmiselt kõrge, ligikaudu 99,97%. See valkhormooni sidumine ei ole kovalentne ja seega on seotud hormoon plasmas pidevas ja väga kiires vahetuses vaba hormooni fraktsiooniga.

Suure seotuse tõttu plasmavalkudega ei allu levotüroksiin ei hemodialüüsile ega hemoperfusioonile.

Levotüroksiini poolväärtusaeg on keskmiselt 7 päeva. Hüpertüreoidismi korral on see lühem (3...4 päeva) ja hüpötüreoidismi korral pikem (ligikaudu 9...10 päeva). Jaotusruumala on ligikaudu 10...12 l. Maks sisaldab 1/3 kogu kilpnäärmevälisest levotüroksiinist, mis on kiiresti vahetatav seerumis sisalduva levotüroksiiniga. Kilpnäärmehormoonid metaboliseeruvad peamiselt maksas, neerudes, ajus ja lihastes. Metaboliidid erituvad uriini ja väljaheitega. Levotüroksiini üldine metaboolne kliirens plasmast on ligikaudu 1,2 l ööpäevas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Levotüroksiini äge toksilisus on väga madal.

Krooniline toksilisus

Levotüroksiini kroonilist toksilisust uuriti erinevatel loomaliikidel (rott, koer). Suurtes annustes täheldati rottidel hepatopaatia märke, spontaansete nefrooside sagenemist ja muutusi elundi kaalus.

Reproduktiivtoksilisus

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid loomadel ei ole läbi viidud.

Mutageensus

Teave puudub. Siiani ei ole teada mingeid viiteid, mis viitaksid kilpnäärmehormoonide põhjustatud genoomi muutuste tagajärjel järglaste kahjustumisele.

Kartsinogeensus

Levotüroksiiniga ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Mikrokristalliline tselluloos (PH 112)
Kerge magneesiumoksiid
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Naatriumstearüülfumaraat

25 mikrogrammi tablett

Oranž lakk LB-530006 sisaldab:
päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110)

75 mikrogrammi tablett

Lillakaspunane lakk LB-505008 sisaldab:
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
võlupunane AC-alumiiniumlakk (E129)

88 mikrogrammi tablett

Roheline lakk LB-510028 sisaldab:
tartrasiin alumiiniumlakk (E102)
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

100 mikrogrammi tablett

Kollane lakk LB-520044 sisaldab:
tartrasiin alumiiniumlakk (E102)
päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110)

112 mikrogrammi tablett

Roosa lakk LB-540042 sisaldab:
karmiin (E120)
võlupunane AC-alumiiniumlakk (E129)

125 mikrogrammi tablett

Pruun lakk LB-575003 sisaldab:
päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110)
briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133)
võlupunane AC-alumiiniumlakk (E129)

137 mikrogrammi tablett

Sinine lakk LB-505013 sisaldab:
briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133)

150 mikrogrammi tablett

Sinine lakk LB-505010 sisaldab:
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

175 mikrogrammi tablett

Lillakaspunane lakk LB-500017 sisaldab:
karmiin (E120)
briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133)

200 mikrogrammi tablett

Kastanpruun lakk LB-540010 sisaldab:
võlupunane AC-alumiiniumlakk (E129)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

12,5 mikrogrammi tabletid

Merevaiguvärvi PVC/EVOH/Aclar-Alu blister sisaldab 10, 50, 100 ja 200 tabletti.

25/50/100 mikrogrammi tabletid

Merevaiguvärvi PVC/EVOH/Aclar-Alu blister sisaldab 10, 30, 50, 56, 90, 100 ja 200 tabletti.

75/88/112/125/137/150/175/200 mikrogrammi tabletid

Merevaiguvärvi PVC/EVOH/Aclar-Alu blister sisaldab 10, 30, 50, 90, 100 ja 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

12,5 mikrogrammi: 1002920
25 mikrogrammi: 1003020
50 mikrogrammi: 1003120
75 mikrogrammi: 1003220
88 mikrogrammi: 1003320
100 mikrogrammi: 1003420
112 mikrogrammi: 1003520
125 mikrogrammi: 1003620
137 mikrogrammi: 1003720
150 mikrogrammi: 1003820
175 mikrogrammi: 1003920
200 mikrogrammi: 1004020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.03.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2023