

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů tablety
Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů tablety
Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů tablety
Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů tablety

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů obsahuje levothyroxinum natricum anhydricum 25 mikrogramů.

Jedna tableta přípravku Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů obsahuje levothyroxinum natricum anhydricum 50 mikrogramů.

Jedna tableta přípravku Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů obsahuje levothyroxinum natricum anhydricum 100 mikrogramů.

Jedna tableta přípravku Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů obsahuje levothyroxinum natricum anhydricum 200 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Levothyroxine Aristo: bílé, kulaté, nepotahované, vypouklé tablety s půlicí rýhou na jedné straně a číselným označením síly (25, 50, 100 nebo 200) vyraženým na druhé straně. Tablety mají délku přibližně 7 mm a výšku přibližně 3 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Poznámka k dělení tablet

Položte tabletu půlicí rýhou směrem vzhůru na tvrdý, rovný povrch. K rozdělení tablety tlačte palcem přesně doprostřed tablety.



4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- vrozená hypotyreóza u dětí
- získaná hypotyreóza u dětí, dospívajících a dospělých

4.2. Dávkování a způsob podávání

Dávkování

Informace o dávkování slouží jako návod. Individuální denní dávka má být stanovena laboratorními diagnostickými testy a klinickým vyšetřením. Má-li štítná žláza nějakou zbytkovou funkci, může stačit podávání nižší dávky. Jelikož u některých pacientů mohou být zvýšeny hladiny T4 nebo fT4, je pro sledování léčebného režimu lepší použít stanovení sérové koncentrace TSH.

Získaná hypotyreóza

Dospělí

Počáteční dávka 25-50 mikrogramů denně může být upravována ve dvou až čtyřtýdenních intervalech o 25-50 mikrogramů, dokud nedojde k dosažení stabilní normální funkce štítné žlázy. Konečná denní dávka může dosáhnout 100 až 200 mikrogramů.

U starších pacientů, pacientů s ischemickou chorobou srdeční a u pacientů se závažnou nebo dlouhodobou hypotyreózou je nutná zvláštní opatrnost při zahájení léčby hormony štítné žlázy. To znamená, že má být podávána nízká úvodní dávka (například 12,5 mikrogramů/den), která pak má být povolna a v dlouhých intervalech zvyšována (např. postupné zvyšování dávky od 12,5 mikrogramů/den každých čtrnáct dnů) s častým sledováním hormonů štítné žlázy. Zkušenosti ukazují, že nižší dávka je také dostačující u pacientů s nízkou tělesnou hmotností.

Pediatrická populace

U dětí se získanou hypotyreózou je doporučena počáteční dávka 12,5-50 mikrogramů denně. Dávka má být postupně zvyšována každé dva až čtyři týdny na základě klinického nálezu a hladin tyroidních hormonů a TSH až do dosažení substituční dávky.

Obecně je udržovací dávka 100 až 150 mikrogramů na m² tělesného povrchu.

Vrozená hypotyreóza u dětí

U novorozenců a kojenců s vrozenou hypotyreózou, kdy je důležitá rychlá substituce, je úvodní doporučená dávka 10 až 15 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti denně po dobu prvních tří měsíců. Poté má být dávka upravena individuálně podle klinického stavu a hladin hormonů štítné žlázy a TSH.

Způsob podání

Celá denní dávka se polyká ráno nalačno, alespoň 30 minut před prvním jídlem dne, nejlépe s malým množstvím tekutiny (např. polovinou sklenice vody).

Kojencům a dětem do 3 let se podává celá denní dávka nejméně půl hodiny před prvním denním jídlem, nejlépe s trochou vody k usnadnění polykání. Je-li to nezbytné, tabletu je možno rozdělit.

Nedoporučuje se tablety rozdrtit a rozpustit ve vodě nebo jiné tekutině, protože to může vést k nepřesnostem v dávkování.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Neléčená hypertyreóza, neléčená tyreotoxikóza
- Neléčená adrenokortikální insuficience a neléčená insuficience hypofýzy
- Léčba přípravkem Levothyroxine Aristo nesmí být zahájena při akutním infarktu myokardu, akutní myokarditidě a akutní pankarditidě

- Současné užívání levothyroxinu a thyreostatika je kontraindikováno v těhotenství (viz bod 4.6)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Levothyroxin nesmí být používán ke snižování tělesné hmotnosti. U pacientů s normální funkcí štítné žlázy nevedou dávky v rozmezí denní potřeby hormonů ke snižování tělesné hmotnosti. Vyšší dávky mohou mít závažné, nebo i život ohrožující, nežádoucí účinky jako jsou např. příznaky hypertyreózy.

Je-li pacient převeden na tento přípravek z jiného přípravku obsahujícího levothyroxin, má být provedeno měření TSH a T4 po čtyřech až šesti týdnech. Doporučuje se, aby byla dávka upravena na základě pacientovy klinické odpovědi a laboratorních hodnot.

K zachování tyroidní rovnováhy je potřeba opatrnosti v následujících situacích, konkrétně:

- Ženy, které jsou těhotné, nebo plánují těhotenství (viz bod 4.6)
- Hypokortikalismus, kongenitální nebo získaný v dětství
- Imunosupresivní léčba u pacientů s rakovinou štítné žlázy v anamnéze, zejména jsou-li slabí nebo starší
- Pacienti s centrální hypotyreózou
- Pacienti se srdečními příznaky
- Pacienti s diabetem mellitem nebo diabetem insipidem a pacienti léčení antikoagulancii (viz bod 4.5).

Před zahájením léčby hormony štítné žlázy musí být vyloučeny nebo léčeny tyto stavy:

- Ischemická choroba srdeční
- Angina pectoris
- Ateroskleróza
- Hypertenze
- Insuficience hypofýzy a/nebo adrenokortikální insuficience
- Tyroidální autonomie

Při sekundární hypotyreóze nebo panhypopituitarismu musí být zjištěno, zda je přítomna také adrenokortikální insuficience. Léčba levothyroxinem u pacientů s adrenální insuficiencí může způsobit reakce zahrnující závrať, slabost, malátnost, pokles tělesné hmotnosti, hypotenzi a adrenální krizi. Před podáním levothyroxinu je v těchto případech doporučeno zahájit nejdříve léčbu kortikosteroidy.

Je-li podezření na tyroidální autonomii, doporučuje se provést supresní TRH test nebo supresní scintigram.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, tachyarií, chronickou hypotyreózou nebo u pacientů s infarktem myokardu v anamnéze musí být striktně vyloučena i mírná hyperfunkce štítné žlázy způsobená léky. Zahajovací dávka a její jakékoliv zvyšování je potřeba provádět s opatrností, příliš vysoká zahajovací dávka nebo její příliš rychlé zvyšování může způsobit zhoršení příznaků anginy, srdeční selhání nebo náhlé zvýšení krevního tlaku. U těchto pacientů je potřeba častěji sledovat parametry hormonů štítné žlázy (viz bod 4.2).

U osob s podezřením na kardiovaskulární onemocnění nebo u těch, kteří spadají mezi osoby s vysokým rizikem, je důležité provést před zahájením léčby levothyroxinem EKG vyšetření ke zjištění změn odpovídajících ischemii a v takovém případě má být léčba levothyroxinem zahájena v nízké

dávce, po níž následuje její opatrné zvyšování, aby se zabránilo zhoršení ischemie nebo nástupu infarktu.

Dlouhodobá léčba levothyroxinem je spojována se zvýšenou resorpcí kostí, čímž dochází ke snižování kostní denzity. Je-li levothyroxin podáván ženám po menopauze, které mají zvýšené riziko osteoporózy, funkce štítné žlázy má být sledována častěji, aby se vyloučily suprafyziologické hladiny levothyroxinu v krvi a dávka levothyroxinu má být titrována až na nejnižší možnou úroveň.

Opatrnosti je potřeba také v případě podávání levothyroxinu pacientům s epilepsií v anamnéze. Při zahájení léčby levothyroxinem byly vzácně hlášeny křeče, což může souviset s účinkem hormonů štítné žlázy na práh záchvatů.

V případě zahájení léčby levothyroxinem u pacientů s rizikem psychotických poruch se doporučuje začít podávání na nízké dávce levothyroxinu a na počátku léčby dávku pomalu zvyšovat. Doporučuje se pacienty sledovat. Pokud se vyskytnou známky psychotického onemocnění, je potřeba zvážit úpravu dávky levothyroxinu.

Rodiče dětí, kterým je podáván přípravek k léčbě štítné žlázy, mají být upozorněni, že v prvních měsících léčby může dojít k částečnému vypadávání vlasů, ale tento účinek je většinou dočasný a následuje po něm obnovení jejich růstu.

Pacienti s myxedémem mají zvýšenou citlivost na hormony štítné žlázy, počáteční dávka má být u těchto pacientů nízká a s pomalým zvyšováním dávky.

U pacientů s malabsorpčním syndromem je absorpce thyroxinu snížena. Doporučuje se proto léčit malabsorpční stav, aby bylo možné podáváním pravidelných dávek levothyroxinu zajistit účinnou léčbu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ovlivňující jiné léky

Kumarinové deriváty

Účinek antikoagulační léčby může být zesílen, protože levothyroxin vytěsňuje antikoagulant z vazby na plazmatické proteiny. V případě současné léčby je proto nutné pravidelně sledovat koagulační parametry, a pokud to je nutné, musí být upraveno dávkování antikoagulant (snížení dávky).

Antidiabetika

Levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik. Z toho důvodu mají být u pacientů s diabetem pravidelně kontrolovány hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku substituční léčby hormony štítné žlázy. Dávkování antidiabetika má být v případě potřeby upraveno. Snížení dávky levothyroxinu může způsobit hypoglykémii v případě, že dávka inzulínu nebo perorálního antidiabetika zůstane nezměněna.

Tricyklická antidepresiva

Odpověď na tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, imipramin, dosulepin) může být urychlena, protože levothyroxin zvyšuje citlivost na katecholaminy; souběžné podávání může vyvolat srdeční arytmiie.

Sympatomimetika

Účinek sympatomimetických látek (např. adrenalin nebo fenylefrin) se zvyšuje.

Fenytoin

Levothyroxin může zvýšit hladinu fenytoinu.

Interakce ovlivňující levothyroxin

Propylthiouracil, glukokortikoid, propranolol, lithium, jodid, perorální kontrastní látky a betablokátory
Tyto látky inhibují konverzi T4 na T3, a proto také snižují jejich terapeutický účinek.

Amiodaron a kontrastní látky s obsahem jódu

Vzhledem k vysokému obsahu jódu mohou způsobit jak hypertyreózu tak hypotyreózu. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s uzlovitou strumou s možným nezjištěným autonomním původem onemocnění. V důsledku účinku amiodaronu na funkci štítné žlázy může být nutná úprava dávky levothyroxinu.

Protizánětlivá léčiva, furosemid, klofibrát

Saliciláty, fenylbutazon, vysoké dávky furosemidu (250 mg), klofibrát a další látky mohou vytěsnit levothyroxin z vazby na plazmatické bílkoviny. To vede ke zvýšení volného tyroxinu (fT4) v plazmě.

Antikonvulziva

Antikonvulziva, jako např. karbamazepin a fenytoin, zvyšují metabolismus hormonů štítné žlázy a mohou je vytěsnit z vazby na plazmatické bílkoviny. Zahájení nebo přerušování antikonvulzivní léčby může ovlivnit dávkování levothyroxinu.

Setralin, chlorochin/proguanil

Tyto látky snižují účinek levothyroxinu a zvyšují hladinu TSH v séru.

Iontoměničové pryskyřice

Kolestyramin, vápník, hliník, hořčík, iontové doplňky, natrium-polystyrensulfát, sukralfát, lanthan, pryskyřice vážící žlučové kyseliny (např. kolestipol), iontoměničové pryskyřice (např. kalcium-polystyrensulfonát nebo sevelamer), cimetidin a inhibitory protonové pumpy, snižují absorpci levothyroxinu. Dobu mezi podáváním levothyroxinu a přípravků obsahujících výše uvedené látky prodlužte co možná nejdéle, např. minimálně na 4-5 hodiny, aby se zabránilo jejich interakci v žaludku nebo tenkém střevě.

Enzymové induktory

Barbituráty, rifampicin, primidon a další léčivé přípravky indukující jaterní enzymy mohou zvýšit clearance levothyroxinu v játrech.

Inhibitory proteázy

Byly hlášeny postmarketingové případy ukazující na potenciální interakci mezi přípravky s obsahem ritonaviru a levothyroxinu. U pacientů léčených levothyroxinem má být sledován hormon stimulující štítnou žlázu (TSH) alespoň první měsíc po zahájení léčby a/nebo má být ukončena léčba ritonavirem.

Methadon, 5-fluorouracil

Tyto látky mohou zvýšit koncentraci thyroxin vázícího globulinu, a proto mohou zvýšit potřebnou dávku levothyroxinu.

Inhibitory tyrosinkinázy

U pacientů s hypotyreózou byla léčba inhibitory tyrosinkinázy (např. imatinibem a sunitinibem) spojována s nutností podávat vyšší dávky levothyroxinu.

Kontraseptiva na bázi estrogenů, přípravky používané při postmenopauzální substituční léčbě

Během podávání kontraseptiv na bázi estrogenů nebo během postmenopauzální substituční léčby může být potřeba levothyroxinu zvýšena.

Androgeny

Androgeny mohou snížit koncentrace levothyroxin vázících globulinů.

Statiny

Některé inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny), například simvastatin a lovastatin, mohou zvyšovat potřebu hormonů štítné žlázy u pacientů užívajících levothyroxin. Není známo, zda k tomuto jevu dochází u všech statinů. Při současném užívání levothyroxinu a statinů může být nezbytné pečlivé sledování funkce štítné žlázy a vhodná úprava dávky levothyroxinu.

Léky k terapii obezity (včetně orlistatu)

Léky k terapii obezity, jako např. orlistat, mohou snižovat absorpci levothyroxinu a/nebo solí jódu, což může vést k hypotyreóze. Aby se tomuto stavu zabránilo, mají se levothyroxin a léky ke snižování tělesné hmotnosti, jako je orlistat, podávat s odstupem minimálně 4 hodiny. Je vyžadována pravidelná kontrola změn funkce štítné žlázy.

Výrobky s obsahem sóji a dieta s vysokým obsahem vlákniny

Výrobky s obsahem sóji a dieta s vysokým obsahem vlákniny mohou snižovat absorpci levothyroxinu ve střevě. U dětí bylo hlášeno zvýšení sérového TSH, pokud jim byla naordinována dieta s obsahem sóji při léčbě kongenitální hypotyreózy levothyroxinem. K dosažení normální hladiny T4 a TSH v séru mohou být nezbytné nezvykle vysoké hladiny levothyroxinu. Během diety obsahující sóju a po jejím ukončení, je potřeba pečlivě monitorovat hladiny T4 a TSH v séru; může být potřeba upravit dávku levothyroxinu.

Interakce s laboratorními testy

Mnoho léků může ovlivnit funkci štítné žlázy, což je potřeba vzít v úvahu při sledování pacienta léčeného levothyroxinem.

Při souběžné protizánětlivé léčbě, např. podávání fenylbutazonu nebo kyseliny acetylsalicylové, a léčbě levothyroxinem, byly zaznamenány případy falešně nízkých hladin v plazmě. Podávání kyseliny acetylsalicylové společně s levothyroxinem vede k počátečnímu přechodnému zvýšení hladiny volného T4 v séru. V průběhu dalšího podávání se obnovuje normální hladina T4 a hormonu TSH, a proto pacienti vykazují klinicky normální funkci štítné žlázy.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Léčba levothyroxinem má stále pokračovat zvláště během těhotenství a v období kojení.

Vzhledem k tomu, že zvýšení TSH v séru se může objevit již v průběhu 4 týdnů těhotenství, těhotné ženy užívající levothyroxin mají mít během každého trimestru změřeno TSH, aby se potvrdilo, že hodnoty TSH mateřského séra jsou v referenčním rozsahu pro daný trimestr těhotenství. Zvýšená hladina TSH v séru má být upravena zvýšením dávky levothyroxinu. Vzhledem k tomu, že hladiny TSH po porodu jsou podobné hodnotám před otěhotněním, má se dávka levothyroxinu vrátit k dávce před těhotenstvím ihned po porodu. Hladina TSH v séru se má zkontrolovat 6-8 týdnů po porodu.

Zkušenosti ukázaly, že při doporučené terapeutické dávkovací hladině neexistují důkazy pro léky indukovanou teratogenitu a/nebo fetotoxicitu u člověka. Snížená nebo zvýšená činnost štítné žlázy u matky však může nepříznivě ovlivnit výsledek těhotenství a vývoj plodu. Nadměrně vysoké dávky levothyroxinu během těhotenství mohou mít negativní účinek na fetální a postnatální vývoj.

Kombinovaná léčba hypertyreózy levothyroxinem a tyreostatiky není v těhotenství indikována (viz bod 4.3). Taková kombinace by vyžadovala vyšší dávky tyreostatik, o kterých je známo, že přechází do placenty a indukují hypotyreózu u dítěte.

Kojení

Léčba levothyroxinem má být podávána důsledně i v období kojení. Levothyroxin se vylučuje do mateřského mléka při kojení, ale koncentrace dosahované při doporučených terapeutických dávkách nejsou dostatečné pro rozvoj hypertyreózy nebo potlačení sekrece TSH u kojence. Nicméně někdy může interferovat s neonatálním screeningem na sníženou činnost štítné žlázy.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levothyroxin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou většinou známkou podávání příliš vysokých dávek a obvykle ustoupí po snížení dávky nebo po přerušení léčby na několik dní.

Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány během klinických studií a/nebo během podávání v běžné praxi a jsou založeny na údajích z klinických studií a klasifikovány dle MedDRA systému orgánových tříd.

Frekvence je definována na základě následující konvence:

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Frekvence následujících nežádoucích účinků „není známo“:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce zahrnující vyrážku, pruritus a edém: V případě hypersenzitivity na levothyroxin nebo jakoukoliv z pomocných látek se může vyskytnout alergická reakce na kůži (erytém) a v oblasti dýchacího ústrojí (dyspnoe).
Endokrinní poruchy	Tyreotoxická krize ¹ , hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Neklid, agitovanost, nespavost
Poruchy nervového systému	Tremor, křeče, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Angina pectoris, arytmie, palpitace, tachykardie, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy	Hypertenze, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperhidróza, vyrážka, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, svalové spasmy, svalová slabost, osteoporóza (zejména u postmenopauzálních žen při vyšších, než fyziologických hladinách levothyroxinu v krvi)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Nepravidelná menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, malátnost, edém
Vyšetření	Pokles tělesné hmotnosti

¹ U některých pacientů se může vyskytnout závažná reakce na vysokou hladinu hormonu štítné žlázy. Tento stav se nazývá „tyreotoxická krize“ projevující se jakýmkoliv z následujících příznaků: hyperpyrexie, tachykardie, arytmie, hypotenze, srdeční selhání, žloutenka, zmatenost, záchvat a kóma.

Pediatrická populace

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Vzácné	Benigní intrakraniální hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Předčasné uzavření epifýzy u dětí
Vrozené, familiální a genetické vady	Není známo	Kraniosynostóza u kojenců
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Teplotní intolerance

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Spolehlivou známkou předávkování je zvýšená hladina T3, více než zvýšené hladiny T4 nebo fT4.

Ve většině případů však nebudou přítomny žádné klinické příznaky. Známky předávkování mohou zahrnovat: horečku, bolest na hrudi (angina), zrychlený nebo nepravidelný srdeční rytmus, svalové křeče, bolest hlavy, neklid, zrudnutí, pocení, průjem, tremor, nespavost a hyperpyrexii. U predisponovaných pacientů byly hlášeny izolované případy křečí při překročení individuálního tolerančního limitu dávky. U pacientů s již existujícím srdečním onemocněním se může projevit zvýšená toxicita.

Klinicky se hypertyreóza může vyskytnout až se zpožděním pěti dnů.

Léčebná opatření

V závislosti na závažnosti předávkování se doporučuje přerušení léčby a následné vyšetření.

V případě, že během 1 hodiny požil dospělý pacient více než 10 mg, nebo dítě více než 5 mg, se podá perorálně aktivní uhlí. Pokud požil dospělý pacient více než 10 mg, nebo dítě více než 5 mg, odeberte 6-12 hodin po požití krev a měřte koncentraci volného thyroxinu. Měření není potřeba dělat okamžitě, může se vyčkat na první pracovní den po incidentu. Pacienti s normální hladinou volného thyroxinu nevyžadují další sledování. Pacienti s vysokou koncentrací se mají dostavit k návaznému ambulantnímu vyšetření za 3-6 dnů po předávkování, aby mohla být stanovena opožděná hypertyreóza. Klinické příznaky hypertyreózy mají být léčeny betablokátory, např. propranololem.

Po extrémních dávkách lze rovněž využít plazmaferézu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčba onemocnění štítné žlázy, hormony štítné žlázy

ATC kód: H03AA01

Mechanismus účinku

Účinek syntetického levothyroxinu je stejný jako u přirozeného hormonu štítné žlázy, který se tvoří převážně ve štítné žláze. Organismus není schopný rozlišit endogenní a exogenní levothyroxin.

Farmakodynamický účinek

Po částečné přeměně na liothyronin (T3), zejména v játrech a ledvinách, a po přestupu do buněk těla jsou pozorovány charakteristické účinky hormonu štítné žlázy na vývoj, růst a metabolismus, zprostředkované aktivací receptorů T3. Náhrada hormonu štítné žlázy vede k normalizaci metabolických procesů. Tak například zvýšení hladiny cholesterolu v důsledku hypotyreózy je podáním levothyroxinu významně sníženo.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po užití nalačno, se pak v závislosti na typu galenické formy až 80 % perorálně podaného levothyroxinu vstřebává převážně z horní části tenkého střeva. Absorpce je významně snížena, pokud je přípravek podáván s jídlem. Maximální plazmatické hladiny jsou dosaženy asi 2 až 3 hodiny po požití. Po zahájení perorální léčby dochází k nástupu účinku po 3 až 5 dnech.

Distribuce

Distribuční objem byl vypočítán asi na 10 až 12 litrů. Levothyroxin je přibližně z 99,97 % vázán na specifické transportní proteiny. Jelikož tato vazba na proteinový hormon není kovalentní, dochází ke konstantní a velmi rychlé výměně mezi volným a vázaným hormonem.

Biotransformace

Metabolická clearance levothyroxinu je přibližně 1,2 l plazmy/den. Je odbouráván převážně v játrech, ledvinách, mozku a ve svalech.

Eliminace

Plazmatický poločas levothyroxinu je přibližně 7 dní, avšak při hypertyreóze je kratší (3 až 4 dny) a při hypotyreóze delší (zhruba 9 až 10 dnů). Přibližně 20 až 40 % levothyroxinu se vylučuje stolicí a přibližně 30 až 55 % močí.

Levothyroxin přechází přes placentu pouze v malých množstvích. Při léčbě běžnými dávkami do mateřského mléka přechází jenom malé množství levothyroxinu.

Vzhledem k vysoké vazbě na proteiny plazmy není levothyroxin odstranitelný hemodialýzou nebo hemoperfúzí.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky pozorované při jednorázové i opakované dávce ve studiích toxicity se vyskytly pouze při podávání vysokých dávek.

Akutní toxicita

Akutní toxicita levothyroxinu je velmi nízká.

Chronická toxicita

Chronická toxicita byla sledována u různých živočišných druhů (potkani, psi). U potkanů byly při vysokých dávkách prokázány známky jaterního onemocnění, zvýšený výskyt spontánní nefrózy a změna hmotnosti orgánů. U psů nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky.

Mutagenita

Nejsou dostupné žádné údaje o mutagenním potenciálu levothyroxinu. Dosud nebylo zjištěno žádné podezření nebo známka poškození potomků v důsledku změn genomu vyvolaných hormonem štítné žlázy. Levothyroxin nebyl mutagenní v mikronukleus testu na potkanech.

Kancerogenita

Dlouhodobé sledování kancerogenního potenciálu levothyroxinu u zvířat nebylo prováděno.

Reprodukční toxicita

Placentou prochází jen velmi malá množství hormonů štítné žlázy. Po podávání velmi vysokých dávek levothyroxinu potkanům během časně březosti se vyskytly nežádoucí účinky včetně úmrtí plodu a novorozeneckých mláďat. Byl hlášen vliv na vývoj končetin u myší a vliv na vývoj centrálního nervového systému u činčil, ale studie teratogenity provedené na morčatech a králících neprokázaly zvýšení počtu kongenitálních malformací.

Jsou k dispozici pouze omezené údaje o účincích na fertilitu. Studie na zvířatech provedené na myších při vysokých dávkách levothyroxinu ukázaly snížení samčí sexuální aktivity a laktace u samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

- mikrokrytalická celulóza
- kukuřičný škrob
- těžký oxid hořečnatý
- sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
- magnesium-stearát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

tablety 25 a 50 mikrogramů
18 měsíců

tablety 100 a 200 mikrogramů
27 měsíců

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr o velikosti 15, 20, 30, 50, 60, 84 a 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů tablety: 56/352/17-C
Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů tablety: 56/353/17-C
Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů tablety: 56/354/17-C
Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů tablety: 56/355/17-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 1. 2020

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

16. 1. 2020