

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Euthyrox 50 mikrogramů tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Euthyrox 50 mikrogramů obsahuje levothyroxinum natricum 50 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na obou stranách, na jedné straně s označením:

Euthyrox 50 mikrogramů EM 50

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Euthyrox 50 – 200 mikrogramů:

- Léčba benigní eutyroidní strumy.
- Profylaxe recidivy po strumektomii v závislosti na pooperačním hormonálním stavu.
- Substituční léčba hypotyreózy.
- Supresní léčba karcinomu štítné žlázy.

Euthyrox 50 – 100 mikrogramů:

- Konkomitantní suplementace během tyreostatické léčby hypertyreózy.

Euthyrox 100/150/200 mikrogramů:

– Supresní test v diagnostice štítné žlázy.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Pro dosažení individuálních potřeb léčby každého pacienta jsou k dispozici tablety obsahující levothyroxin sodný v rozsahu od 50 do 200 mikrogramů. Pacienti proto obvykle musí užívat pouze jednu tabletu denně.

Zde uvedená doporučení pro dávkování jsou pouze orientační.

Individuální denní dávka by měla být stanovena na základě laboratorních a klinických vyšetření.

Protože mnoho pacientů má zvýšené koncentrace T4 a fT4, poskytuje bazální koncentrace TSH v séru spolehlivější ukazatel pro následující léčbu.

Léčba hormony štítné žlázy by měla být zahájena nízkou dávkou a postupně zvyšována každé 2 až 4 týdny do dosažení plné substituční dávky.

### Pediatrická populace

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 by měla být dávka upravena individuálně podle klinického stavu a hladin hormonů štítné žlázy a TSH.

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 by měla být podávána nízká úvodní dávka (například 12,5 mikrogramů/den), která by pak měla být pozvolna a v dlouhých intervalech zvyšována (např. postupné zvyšování dávky od 12,5 mikrogramů/den každých čtrnáct dnů s častým sledováním hormonů štítné žlázy. Mohlo by být tudíž zváženo nižší než optimální dávkování poskytující úplnou substituční léčbu a nevyvolávající úplnou úpravu hladiny TSH.

Zkušenosti ukázaly, že nižší dávka je dostačující u pacientů s nízkou tělesnou hmotností a u pacientů s velkou uzlovitou strumou.

Indikace	Doporučená dávka (mikrogramů levothyroxinu sodného/den)
Léčba benigní euthyroidní strumy	75 – 200
Profylaxe recidivy po strumektomii	75 – 200
Substituční léčba hypotyreózy u dospělých	
úvodní dávka	25 - 50
udržovací dávka	100 – 200
Substituční léčba hypotyreózy u dětí	
úvodní dávka	12,5 - 50

udržovací dávka	100 - 150 mikrogramů/m <sup>2</sup> tělesného povrchu				
Konkomitantní suplementace během tyreostatické léčby hypertyreózy	50 – 100				
Supresní léčba karcinomu štítné žlázy	150 – 300				
Supresní test v diagnostice štítné žlázy		Týden 4 před testem	Týden 3 před testem	Týden 2 před testem	Týden 1 před testem
	Euthyrox 200 mikrogra- mů			1 tbl/den	1 tbl/den
	Euthyrox 100 mikrogra- mů			2 tbl/den	2 tbl/den
	Euthyrox 150 mikrogra- mů	1/2 tbl/den	1/2 tbl/den	1 tbl/den	1 tbl/den

#### Způsob podání

Denní dávky mohou být podávány v jedné dávce.

Způsob podání: jednorázová denní dávka ráno nalačno, půl hodiny před snídaní, zapit tekutinou (např. půl sklenice vody).

Malé děti užívají celou dávkou najednou minimálně 30 minut před prvním denním jídlem. Tablety se rozpustí v malém množství vody a výsledná suspenze, která musí být podle potřeby připravena čerstvá, má být podána s trochou tekutiny.

Léčba je obvykle celoživotní v případě substituční léčby hypotyreózy a po strumektomii nebo tyroidektomii a pro profylaxi recidivy po odstranění eutyroidní strumy. Současná léčba hypertyreózy po dosažení eutyreózy je indikována po dobu, po kterou je podáváno tyreostatikum.

U benigní eutyroidní strumy je délka léčby podle potřeby 6 měsíců až 2 roky. Pokud není léčba během této doby dostatečná, měla by být zvážena chirurgická léčba nebo léčba strumy radioaktivním jódem.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Neléčená adrenální a hypofyzární insuficience a neléčená tyreotoxikóza.
- Léčba přípravkem Euthyrox nesmí být zahájena u akutního infarktu myokardu, akutní

- myokarditidy a akutní pankarditidy.
- Kombinovaná léčba levothyroxinem a tyreostatikem pro hypertyreózu je v těhotenství kontraindikována (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před zahájením léčby hormonu štítné žlázy nebo před provedením supresního testu v diagnostice štítné žlázy by měla být vyloučena následující onemocnění nebo stavy, anebo by měla být zahájena jejich léčba: ischemická choroba srdeční, angina pectoris, arterioskleróza, hypertenze, hypofyzární insuficience, adrenální insuficience. Před zahájením léčby hormonu štítné žlázy by také měla být vyloučena nebo léčena tyroideální autonomie.

Při zahajování léčby levothyroxinem u pacientů s rizikem psychotických poruch se doporučuje použít nízkou počáteční dávku levothyroxinu a na začátku léčby dávku pomalu zvyšovat. Lze doporučit sledování pacienta. Pokud se vyskytnou známky psychotických poruch, je třeba zvážit úpravu dávky levothyroxinu.

Musí být vyloučena i mírná léky indukovaná hypertyreóza u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdeční nedostatečností nebo tachyarytmiemi. V těchto případech musí být tudíž prováděny časté kontroly parametrů hormonů štítné žlázy.

V případě adrenokortikální insuficience je třeba před zahájením užívání levothyroxinu zajistit odpovídající substituční terapii, aby se zabránilo akutní adrenální insuficienci (viz bod 4.3).

Při podezření na tyroideální autonomii by měl být před zahájením léčby proveden TRH test nebo supresní scintigram.

Při zahájení léčby levothyroxinem u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností mají být monitorovány hemodynamické parametry, protože u této skupiny pacientů může v důsledku nezralé funkce nadledvin dojít k oběhovému selhání.

U postmenopauzálních žen s hypotyreózou a zvýšeným rizikem osteoporózy je nutné provádět častější kontroly funkce štítné žlázy, aby byly vyloučeny suprafyziologické hladiny levothyroxinu v séru.

Levothyroxin by neměl být podáván u stavů hypertyreózy jinak než jako konkomitantní suplementace během tyreostatické léčby hypertyreózy.

Hormony štítné žlázy nemají být podávány ke snížení tělesné hmotnosti. U pacientů s euthyroidismem léčba levothyroxinem nezpůsobuje snížení tělesné hmotnosti. Vyšší než běžné dávky mohou způsobit vážné nebo dokonce život ohrožující nežádoucí účinky. Levothyroxin ve vysokých dávkách nemá být kombinován s některými látkami ke snížení tělesné hmotnosti, zejména s aminy se sympatomimetickými účinky (viz bod 4.9).

Pokud je vyžadováno převedení na jiný přípravek obsahující levothyroxin, je třeba pečlivý dohled včetně klinického a laboratorního monitorování během přechodného období z důvodu potencionálního rizika nerovnováhy hormonů štítné žlázy. U některých pacientů může být nutná úprava dávky.

V případě společného užívání orlistatu a levothyroxinu může dojít k hypotyreóze a/nebo ke snížení kontroly hypotyreózy (viz bod 4.5). Pacientům užívajícím levothyroxin je vhodné doporučit, aby se předtím, než začnou či přestanou užívat orlistat nebo než změní léčbu orlistatem, poradili s lékařem, protože orlistat a levothyroxin může být nutno užívat v různém čase a dávku levothyroxinu může být nutno upravit. Dále se doporučuje kontrolovat u pacienta sérové hladiny hormonů.

Pro diabetické pacienty a pacienty užívající antikoagulační léčbu, viz bod 4.5.

Euthyrox obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Antidiabetika

Levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik. Z toho důvodu by měly být pravidelně kontrolovány hladiny glukózy v krvi na začátku substituční léčby hormony štítné žlázy a dávkování antidiabetika musí být v případě potřeby upraveno.

Kumarinové deriváty

Účinek antikoagulační léčby může být zesílen, protože levothyroxin vytěsňuje antikoagulační léčbu z vazby na plazmatické proteiny, což může zvyšovat riziko krvácení, např. CNS nebo gastrointestinální krvácení, zvláště u starších pacientů. Proto je nutné pravidelně sledovat koagulační parametry na začátku a v průběhu současné léčby. Pokud to je nutné, musí být upraveno dávkování antikoagulační léčby.

Inhibitory proteáz

Inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, lopinavir) mohou ovlivnit účinky levothyroxinu. Je doporučeno pečlivé monitorování parametrů hormonů štítné žlázy. V případě potřeby může být dávka levothyroxinu upravena.

Fenytoin

Fenytoin může ovlivnit účinek levothyroxinu vytěsněním levothyroxinu z plazmatických proteinů, což vede ke zvýšenému podílu fT4 a fT3. Rychlé intravenózní podání fenytoinu může zvýšit hladinu volného levothyroxinu v plasmě a ve vzácných případech může vést k arytmiím. Na druhé straně fenytoin zvyšuje hepatální metabolismus levothyroxinu. Je doporučováno pečlivé sledování parametrů tyroidálních hormonů.

Kolestyramin, kolestipol

Požítí pryskyřic s vlastnostmi iontoměničů, jako je cholestyramin a kolestipol, inhibuje absorpci levothyroxinu sodného. Levothyroxin sodný by proto měl být užíván 4 až 5 hodin před podáním takovýchto přípravků.

## Hliník, soli železa a vápníku

U léků obsahujících hliník (antacida, sukralfát) byla v literatuře hlášena možnost snížení účinku levothyroxinu. Léky obsahující levothyroxin by proto měly být podávány minimálně dvě hodiny před podáním léků s obsahem hliníku. Totéž platí pro soli vápníku a železa.

## Salicyláty, dikumarol, furosemid, klofibrát

Salicyláty, dikumarol, furosemid ve vysokých dávkách (250 mg), klofibrát a další látky mohou vytěsnit levothyroxin sodný z vazby na plazmatické proteiny, což vyvolává zvýšenou frakci fT4.

## Orlistat

V případě společného užívání orlistatu a levothyroxinu může dojít k hypotyreóze a/nebo ke snížení kontroly hypotyreózy. Může se jednat o důsledek snížené absorpce solí jódu a/nebo levothyroxinu.

## Sevelamer

Sevelamer může snižovat absorpci levothyroxinu. Proto se doporučuje, aby byli pacienti sledováni s ohledem na změny funkce štítné žlázy na začátku nebo na konci současné léčby. V případě potřeby musí být dávka levothyroxinu upravena.

## Inhibitory tyrosinkinázy

Inhibitory tyrosinkinázy (např. imatinib, sunitinib) mohou snižovat účinnost levothyroxinu, a proto se doporučuje, aby byli pacienti sledováni s ohledem na změny funkce štítné žlázy na začátku a na konci současné léčby. V případě potřeby musí být dávka levothyroxinu upravena.

Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-sympatolytika, amiodaron a kontrastní látky obsahující jód

Tyto látky inhibují periferní konverzi T4 na T3.

V důsledku vysokého obsahu jódu může amiodaron spustit hypertyreózu a rovněž hypotyreózu. Zvláštní opatrnost je doporučena v případě uzlovité strumy s možností nerozpoznané autonomie.

## Sertralin, chlorochin/proguanil

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

Léčivé přípravky indukující enzymy:

Léčivé přípravky indukující enzymy, jako jsou barbituráty nebo karbamazepin, mohou zvyšovat hepatální clearance levothyroxinu.

## Estrogeny

Ženy užívající antikoncepční přípravky s obsahem estrogenu nebo ženy po menopauze užívající hormonální substituční léčbu mohou mít zvýšenou potřebu levothyroxinu.

Látky s obsahem sóji

Látky s obsahem sóji mohou snižovat intestinální absorpci levothyroxinu. Může být proto nutná úprava dávkování přípravku Euthyrox, zvláště na začátku nebo po ukončení užívání doplňků stravy s obsahem sóji.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Léčba levothyroxinem má být podávána shodně zvláště během těhotenství a v období kojení. Požadavky na dávkování se během těhotenství mohou dokonce zvýšit. 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.

##### Těhotenství

Zkušenosti ukázaly, že při doporučené terapeutické dávkovací hladině neexistují důkazy pro léky indukovanou teratogenicitu a/nebo fetotoxicitu u člověka. Nadměrně vysoké dávky levothyroxinu během těhotenství mohou mít negativní účinek na fetální a postnatální vývoj.

Kombinovaná léčba hypertyreózy levothyroxinem a tyreostatiky je v těhotenství kontraindikována. Taková kombinace by vyžadovala vyšší dávky tyreostatik, o kterých je známo, že přechází do placenty a indukují hypotyreózu u dítěte.

Během těhotenství se nesmí provádět supresní diagnostický test štítné žlázy, protože podání radioaktivních látek těhotným ženám je kontraindikováno.

##### Kojení

Levothyroxin se vylučuje do mateřského mléka v období kojení, ale koncentrace dosažené při doporučené terapeutické hladině není dostatečná pro vyvolání hypertyreózy nebo suprese sekrece TSH u dítěte.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Protože je však levothyroxin identický s přirozeně se vyskytujícím hormonem štítné žlázy, neočekává se, že by přípravek Euthyrox mohl ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Při překročení individuálního limitu tolerance levothyroxinu sodného nebo po předávkování je možné, že se vyskytnou následující klinické příznaky typické pro hypertyreózu, zvláště pokud se dávka na začátku léčby zvýší příliš rychle: srdeční arytmie (např. fibrilace síní a extrasystoly), tachykardie, palpitace, anginózní stavy, cefalgie, svalová slabost a křeče, návaly horka, horečka, zvracení, poruchy menstruace, pseudotumor cerebri, třes, neklid, nespavost, nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, průjem. V těchto

případech by měla být denní dávka snížena nebo by měl být lék na několik dnů vysazen. Léčba může být opatrně znovu zahájena, jakmile nežádoucí reakce zmizí.

V případě hypersenzitivity na jakoukoli složku přípravku Euthyrox se mohou objevit alergické reakce. S frekvencí výskytu není známo se mohou objevit alergické reakce jako kopřivka, vyrážka, potíže s dýcháním a angioedém.

#### 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**

Zvýšená hladina T3 je spolehlivým indikátorem předávkování více než zvýšené hladiny T4 nebo fT4. Po předávkování se objeví příznaky prudkého zvýšení metabolismu (viz bod 4.8). Příznaky se mohou objevit se zpožděním a to 2 až 5 dnů po předávkování levothyroxinem.

V závislosti na rozsahu předávkování je doporučeno přerušit léčbu a provedení vyšetření.

Příznaky zahrnující intenzivní beta-sympatomimetické účinky, jako je tachykardie, úzkost, agitovanost a hyperkinezie mohou být zmírněny pomocí betablokátorů. Po extrémních dávkách může pomoci plasmferéza.

U predisponovaných pacientů byly hlášeny izolované případy křečí při překročení individuálního tolerančního limitu dávky.

Předávkování levothyroxinem může vést k příznakům hypertyreózy a mohlo by vést k akutní psychóze, zejména u pacientů s rizikem psychotických poruch.

U pacientů, kteří dlouhodobě zneužívali levothyroxin, bylo hlášeno několik případů náhlé srdeční smrti.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormony štítné žlázy

ATC kód: H03A A01

Syntetický levothyroxin obsažený v přípravku Euthyrox má stejný účinek jako přirozený hormon štítné žlázy. Přeměňuje se na T3 v periferních orgánech a podobně jako endogenní hormon působí specificky na T3 receptory. Tělo nerozezná endogenní a exogenní levothyroxin.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se levothyroxin téměř výlučně vstřebává v horní části tenkého střeva. V závislosti na galenické formě je absorpce až 80 %. T<sub>max</sub> je asi 5 až 6 hodin.

Po perorálním podání nastupuje účinek po 3 až 5 dnech. Levothyroxin vykazuje extrémně vysokou vazbu na specifické transportní proteiny v rozsahu asi 99,97 %. Tato vazba hormonu na protein není kovalentní a tak navázaný hormon v plazmě prochází trvalou a velmi rychlou výměnou s volnou hormonální frakcí.

V důsledku vysoké vazby na plazmatické proteiny není levothyroxin odstranitelný ani hemodialýzou ani hemoperfúzí.

Biologický poločas levothyroxinu je v průměru 7 dnů. U hypertyreózy je kratší (3 – 4 dny) a u hypotyreózy je delší (asi 9-10 dnů). Distribuční objem dosahuje asi 10-12 litrů. Játra obsahují 1/3 celého extratyroideálního levothyroxinu, který se rychle vymění za levothyroxin v séru. Hormony štítné žlázy jsou metabolizovány hlavně v játrech, ledvinách, mozku a svalech.

Metabolity jsou vylučovány močí a ve stolici. Celková metabolická clearance levothyroxinu je asi 1,2 l plazmy/den.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

Levothyroxin má velmi mírnou akutní toxicitu.

Chronická toxicita:

Chronická toxicita levothyroxinu byla testována u různých zvířecích druhů (potkani, psi). Při vysokých dávkách byly pozorovány známky hepatopatie, zvýšeného výskytu spontánních nefróz a rovněž změny hmotnosti orgánů u potkanů.

Reprodukční toxicita:

Studie reprodukční toxicity u zvířat nebyly provedeny.

Mutagenní vlastnosti:

Nejsou k dispozici žádné informace. Dosud nejsou k dispozici žádné informace o poškození potomstva v důsledku změn genomu vyvolaného hormony štítné žlázy.

Karcinogenní vlastnosti:

Dlouhodobé studie u zvířat nebyly u levothyroxinu provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, kyselina citronová, sodná sůl kroskarmelosy, želatina, magnesium-stearát, mannitol (E421).

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Vnitřní obal přípravku Euthyrox je blistr z PVC filmu s hliníkovou krycí fólií.

Euthyrox 50 mikrogramů: Al/PVC blistr, krabička, 100 tablet.

### **6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MERCK spol. s r.o., Dvořákovo nábřeží 4, 810 06 Bratislava, Slovenská republika

### **Souběžný dovozce**

GALMED a. s, Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/804/92-A/C/PI/010/20

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23.03.2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23.03.2021