

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Letrox 25 mikrogramů tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Letrox obsahuje 25 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až béžové, kulaté, jemně vypouklé tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Substitute hormonů štítné žlázy při hypotyreóze jakékoliv etiologie
- Profylaxe recidivy strumy po strumektomii při normální funkci štítné žlázy
- Benigní struma při normální funkci štítné žlázy
- Adjuvantní léčba při léčbě hypertyreózy tyreostatiky po dosažení normální funkce štítné žlázy
- Supresivní a substituční léčba při maligním nádorovém onemocnění štítné žlázy, zejména po tyreoektomii

Letrox je indikován pro všechny věkové skupiny.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### **Léčba hormonů štítné žlázy / substitute hormonů štítné žlázy**

##### Dávkování

Uvedené dávkovací schéma je třeba považovat za doporučení. Denní dávka pro každého pacienta má být určena individuálně podle výsledků laboratorně diagnostických a klinických vyšetření.

Při ještě zachované reziduální funkci štítné žlázy mohou dostačovat nižší substituční dávky.

Léčba hormonů štítné žlázy se zahajuje zvláště opatrně u starších pacientů, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a u pacientů se závažnou nebo dlouhotrvající hypotyreózou, tj. musí být zvolena nízká počáteční dávka, která je poté pomalu a v delších intervalech zvyšována, což je provázeno častými kontrolami hladiny hormonů štítné žlázy. Zkušenost prokázala, že nižší dávka je rovněž dostatečná v případě nízké tělesné hmotnosti a také při velké strumě.

Protože u některých pacientů mohou být zvýšené hodnoty T<sub>4</sub> nebo fT<sub>4</sub>, je lepší monitorovat režim léčby z koncentrace TSH v séru.

<b>Indikace</b>	<b>Dávka (sodná sůl levothyroxinu mikrogram/den)</b>
Hypotyreóza:	
Dospělí (zvyšovat o 25–50 µg v intervalech 2–4 týdnů)	počáteční dávka poté
Profylaxe recidivy strumy:	75–200
Benigní struma při normální funkci štítné žlázy:	75–200
Adjuvantní léčba k léčbě hypertyreózy tyreostatiky:	50–100
Po tyreektomii kvůli malignímu nádorovému onemocnění štítné žlázy:	150–300

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů se v jednotlivých případech, například u pacientů se srdečními problémy, dává přednost snížení dávkování sodné soli levothyroxinu s pravidelnými kontrolami hladiny TSH.

#### *Pediatrická populace*

Udržovací dávka při vrozené nebo získané hypotyreóze je obvykle 100–150 mikrogramů sodné soli levothyroxinu na m<sup>2</sup> povrchu těla denně.

U novorozenců a dětí s vrozenou hypotyreózou, u kterých je mimořádně důležité rychlé nahrazení levothyroxinu, je doporučena počáteční denní dávka po dobu prvních tří měsíců 10–15 mikrogramů sodné soli levothyroxinu na kilogram tělesné hmotnosti. Poté má být dávka individuálně upravena podle klinických nálezů a hodnot hormonů štítné žlázy a TSH.

U dětí se získanou hypotyreózou je počáteční doporučená dávka 12,5–50 mikrogramů sodné soli levothyroxinu denně. Dávka má být zvyšována postupně každé 2–4 týdny v návaznosti na klinické nálezy a hodnoty hormonů štítné žlázy a TSH, dokud není dosaženo plnohodnotné náhrady.

#### Způsob podání

Celá denní dávka se polyká najednou, a to ráno nalačno minimálně půl hodiny před snídaní, a zapíjí se trochou vody.

Dětem se podává celá denní dávka také najednou, nejméně půl hodiny před prvním denním jídlem. Tablety mohou být také podány jako suspenze. Tablety se nechají rozpadnout v malém množství vody (10–15 ml) a vzniklá suspenze, která se musí čerstvě připravit, se podá s dalším množstvím tekutiny (5–10 ml).

#### Délka užívání

Při hypotyreóze a tyreektomii z důvodu malignity štítné žlázy obvykle celoživotně; u eutyroidní strumy a při profylaxi recidivy strumy několik měsíců nebo let až celoživotně; u adjuvantní léčby při léčbě hypertyreózy tyreostatiky v závislosti na délce tyreostatické léčby.

Při léčbě eutyroidní strumy je nutná délka léčby od šesti měsíců až do dvou let. Pokud během této doby nepřinesla léčba přípravkem Letrox očekávaný úspěch, mají být zváženy další léčebné možnosti.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Neléčená hypertyreóza
- Neléčená insuficience nadledvin
- Neléčená insuficience hypofýzy (pokud vede k insuficienci nadledvin vyžadující léčbu)
- Akutní infarkt myokardu
- Akutní myokarditida
- Akutní pankarditida

Současné užívání levothyroxinu a tyreostatika je kontraindikováno v těhotenství.

Další informace týkající se užívání v těhotenství a v období kojení viz bod 4.6.

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

Před zahájením léčby hormony štítné žlázy musí být vyloučena následující onemocnění nebo zahájena jejich léčba:

- ischemická choroba srdeční
- angina pectoris
- hypertenze
- hypofyzární a/nebo adrenokortikální insuficience
- autonomní onemocnění štítné žlázy

U pacientů s poruchou funkce kůry nadledvin je před zahájením terapie levothyroxinem potřeba zajistit odpovídající substituční terapii jako prevenci akutní insuficience nadledvin. (viz bod 4.3).

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, tachyarytmií, myokarditidou s neakutním průběhem, dlouhodobou hypotyreózou nebo u pacientů, kteří již prodělali infarkt myokardu, je nutné za každých okolností zabránit vzniku i jen mírné farmakologicky indukované hypertyreózy. Při léčbě hormony štítné žlázy mají být u těchto pacientů častější kontroly hodnot hormonů štítné žlázy (viz bod 4.2).

Při sekundární hypotyreóze je nutné objasnit, zda není současně přítomná insuficience kůry nadledvin. Pokud tomu tak je, musí být nejdříve provedena substituce na této úrovni (hydrokortisonem). Bez dostatečné suplementace kortikosteroidy může terapie hormonem štítné žlázy u pacientů s adrenokortikální insuficiencí nebo hypofyzární insuficiencí vyvolat addisonskou krizi.

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 (viz také bod 4.8).

Při podezření na autonomní onemocnění štítné žlázy se doporučuje provést test na TRH nebo supresní scintigrafii.

Při podávání levothyroxinu postmenopauzálním ženám, které jsou ve zvýšené míře ohrožené osteoporózou, je třeba provést titraci dávky sodné soli levothyroxinu na nejnižší účinnou dávku a také častěji kontrolovat funkci štítné žlázy, aby se zabránilo navození suprafyziologických hladin levothyroxinu v krvi (viz bod 4.8).

Hormony štítné žlázy nesmí být podávány k redukci tělesné hmotnosti. Běžné dávkování u pacientů s normální funkcí štítné žlázy nevyvolává snižování tělesné hmotnosti. Vyšší dávky mohou způsobit vážné nebo dokonce život ohrožující nežádoucí účinky, a to zejména v kombinaci s některými léčivými přípravky určenými ke snížení tělesné hmotnosti, zejména s aminy se sympatomimetickými účinky.

Při užívání přípravku Letrox byly hlášeny někdy závažné hypersenzitivní reakce (včetně angioedému). Pokud se vyskytnou známky a příznaky alergických reakcí, musí být léčba přípravkem Letrox přerušena a zahájena vhodná symptomatická léčba (viz body 4.3 a 4.8).

V případě potřeby změny léčby na jiný přípravek obsahující levothyroxin je z důvodu možné thyroidální dysbalance potřebný pečlivý dohled včetně klinického a laboratorního sledování během tohoto přechodného období. U některých pacientů může být nutná úprava dávky.

U pacientů, kteří současně užívají levothyroxin a další léčivé přípravky, které mohou ovlivňovat štítnou žlázu (např. amiodaron, inhibitory tyrosinkinázy, salicyláty a vysoké dávky furosemidu), je potřeba monitorovat funkce štítné žlázy (viz také bod 4.5).

Opatrnost je nutná při podávání levothyroxinu pacientům s anamnézou epilepsie, protože tito pacienti mají zvýšené riziko záchvatů.

Pacienti s diabetem a pacienti léčení antikoagulancii viz bod 4.5.

Velmi vzácně byly hlášeny případy hypotyreózy u pacientů užívajících současně sevelamer a levothyroxin. Jsou-li pacienti léčení oběma přípravky současně, doporučuje se pečlivé sledování hladiny TSH (viz bod 4.5).

#### Interference s laboratorním testem:

Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin, což vede buď k falešně sníženým, nebo falešně zvýšeným výsledkům testů. Riziko interference se zvyšuje s vyššími dávkami biotinu.

Při interpretaci výsledků laboratorních testů je nutné vzít v úvahu možný vliv biotinu, zejména pokud je pozorována nedostatečná koherence s klinickým obrazem.

U pacientů, kteří užívají přípravky obsahující biotin, má být personál laboratoře informován, pokud je požadován test funkce štítné žlázy. Jsou-li k dispozici, mají být použity alternativní testy, které nejsou citlivé na interferenci biotinu (viz bod 4.5).

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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 hypoglykemický účinek antidiabetik (např. metforminu, glimepiridu, glíbenklamidu a inzulínu). U pacientů s diabetem proto má být pravidelně kontrolována hladina glukózy v krvi, a to zejména na začátku a na konci léčby hormony štítné žlázy. V případě potřeby má být dávkování antidiabetik upraveno.

#### *Deriváty kumarinu:*

Levothyroxin může zesilovat účinek derivátů kumarinu, protože vytěsňuje antikoagulancia z vazby na plazmatické bílkoviny. Při souběžné léčbě je proto nutné provádět pravidelné kontroly krevní srážlivosti a v případě potřeby je třeba upravit dávkování antikoagulancia (snížit dávku).

#### *Iontoměničové pryskyřice:*

Iontoměničové pryskyřice jako kolestyramin, kolestipol nebo sodné či vápenaté soli polystyrensulfony kyseliny inhibují absorpci levothyroxinu prostřednictvím vazby hormonů štítné žlázy v gastrointestinálním traktu a mají být proto užity 4–5 hodin po užití přípravku Letrox.

#### *Inhibitory protonové pumpy (PPI):*

Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy.

Při souběžné léčbě se doporučuje pravidelné monitorování funkce štítné žlázy a klinické sledování. Může být nutné zvýšit dávku hormonů štítné žlázy.

Opatrnosti je třeba také při ukončení léčby inhibitory protonové pumpy.

*Látky vázající žlučové kyseliny:*

Kolesevelam váže levothyroxin a tím snižuje absorpci levothyroxinu z gastrointestinálního traktu. Nebyla pozorována žádná interakce, pokud byl levothyroxin podán alespoň 4 hodiny před kolesevelamem. Proto má být Letrox podán nejméně 4 hodiny před užitím kolesevelamu.

*Léčivé přípravky obsahující hliník a vázající žaludeční kyseliny, léčivé přípravky obsahující železo, léčivé přípravky obsahující vápník:*

Absorpce levothyroxinu se může snížit při současném podání léčivých přípravků obsahujících hliník, které váží žaludeční kyseliny (antacida, sukralfáty), léčiv obsahujících soli vápníku či železa. Proto má být Letrox podán nejméně 2 hodiny před výše uvedenými přípravky.

*Sevelamer a lanthan-karbonát:*

Sevelamer a lanthan-karbonát mohou pravděpodobně snižovat biologickou dostupnost levothyroxinu (viz také bod 4.4).

*Propylthiouracil, glukokortikoidy a beta-blokátory (zejména propranolol):*

Tyto látky inhibují přeměnu  $T_4$  na  $T_3$  a mohou vést ke snížené koncentraci  $T_3$  v séru.

*Amiodaron a jodované kontrastní látky:*

Amiodaron a jodované kontrastní látky mohou – v důsledku vysokého obsahu jodu – vyvolat hypertyreózu i hypotyreózu. U pacientů s uzlovitou strumou a možným nezjištěným autonomním původem onemocnění je nutná zvýšená opatrnost. Amiodaron inhibuje přeměnu  $T_4$  na  $T_3$  s následným snížením sérových koncentrací  $T_3$  a zvýšením hladin sérového TSH. Vzhledem k tomuto účinku amiodaronu na funkci štítné žlázy může být nutná úprava dávky přípravku Letrox.

*Salicyláty, dikumarol, furosemid, klofibrát:*

Salicyláty (zvláště v dávkách vyšší než 2 g/den), dikumarol, vysoké dávky furosemidu (250 mg), klofibrát a další látky mohou vytěšňovat levothyroxin z vazby na plazmatické bílkoviny. To může způsobit počáteční, dočasný vzestup volných hormonů štítné žlázy, následovaný úhrnným poklesem celkových hladin hormonů štítné žlázy.

*Antikoncepční přípravky obsahující estrogy, léčivé přípravky k hormonální substituci v menopauze:*

Potřeba levothyroxinu se může zvýšit během užívání antikoncepce obsahující estrogen nebo při užívání hormonální substituční terapie v menopauze. Estrogen zvyšuje vazebnou schopnost levothyroxinu, což může vést k diagnostickým a terapeutickým chybám.

*Sertralin, chlorochin/proguanil:*

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

*Účinky léčivých přípravků indukujících cytochrom P-450:*

Léky indukující enzymy, jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, barbituráty a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), mohou zvýšit clearance levothyroxinu v játrech, což vede ke snížení sérových koncentrací hormonu štítné žlázy. Proto mohou pacienti podstupující substituční léčbu štítné žlázy vyžadovat zvýšení dávky hormonu štítné žlázy, pokud jsou tyto přípravky podávány souběžně.

*Inhibitory proteázy:*

Byly hlášeny případy, které poukazovaly na možnou interakci mezi léčivými přípravky obsahujícími lopinavir/ritonavir a levothyroxinem. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivě kontrolovat u pacientů

užívajících současně levothyroxin a inhibitory proteázy klinické projevy a funkci štítné žlázy. U pacientů léčených levothyroxinem je třeba sledovat thyreoidální stimulační hormon (TSH) alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.

*Inhibitory thyrosinkinázy:*

Inhibitory thyrosinkinázy (např. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) mohou snižovat účinnost levothyroxinu. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivě kontrolovat u pacientů užívajících současně levothyroxin a inhibitory thyrosinkinázy klinické projevy a funkci štítné žlázy. Dávka levothyroxinu má být v případě potřeby upravena.

*Orlistat:*

Při souběžném podávání orlistatu s levothyroxinem může dojít k hypotyreóze a/nebo ke snížené kontrole hypotyreózy. Důvodem může být snížená absorpce levothyroxinu.

*Výrobky ze sóji:*

Výrobky ze sóji mohou snižovat absorpci levothyroxinu ve střevech. U dětí, které dostávaly stravu obsahující sóju a byly léčeny levothyroxinem kvůli kongenitální hypotyreóze, byly hlášeny zvýšené hladiny TSH v séru. Pro dosažení normální hladiny T<sub>4</sub> a TSH v séru mohou být zapotřebí neobvykle vysoké dávky levothyroxinu. Během podávání a po ukončení podávání stravy obsahující sóju je nezbytná důkladná kontrola hladiny T<sub>4</sub> a TSH v séru, v případě potřeby může být nutné upravit dávku levothyroxinu.

*Káva:*

Je třeba se vyhnout současnému podávání levothyroxinu s kávou, protože to může snížit absorpci levothyroxinu z gastrointestinálního traktu. Doporučuje se proto mezi užitím levothyroxinu a konzumací kávy dodržet půlhodinu až jednu hodinu, aby se snížilo riziko interakcí. Pacientům, kteří jsou již levothyroxinem léčeni, se doporučuje neměnit své návyky v pití kávy bez kontroly a sledování hladiny levothyroxinu ošetřujícím lékařem.

*Semaglutid:*

Současné podávání semaglutidu může ovlivnit expozici levothyroxinu. Celková expozice (AUC) levothyroxinu (upravená na endogenní hladiny) se po podání jedné perorální dávky semaglutidu zvýšila o 33 % a maximální expozice (C<sub>max</sub>) se nezměnila. Při léčbě pacientů levothyroxinem současně se semaglutidem je třeba zvážit sledování parametrů štítné žlázy a úpravu dávky.

*Interference s laboratorním testem:*

Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin, což vede buď k falešně sníženým, nebo falešně zvýšeným výsledkům testů (viz bod 4.4).

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

Léčba hormony štítné žlázy má být důsledně podávána zvláště během těhotenství a v období kojení.

V těhotenství a v období kojení se nesmí provádět test suprese.

#### **Těhotenství**

Udržování hladin hormonů štítné žlázy v normálním rozmezí je pro těhotné ženy životně důležité, aby bylo zajištěno optimální zdraví matky a plodu. Přes rozsáhlé používání v těhotenství dosud nejsou známy žádné nežádoucí vlivy levothyroxinu na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence.

V těhotenství se může v důsledku působení estrogenů zvýšit potřeba levothyroxinu. V průběhu těhotenství má proto být funkce štítné žlázy kontrolována a v případě potřeby mají být upravovány dávky hormonů štítné žlázy.

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 v mateřském séru 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.

Používání levothyroxinu jako adjuvantní léčby k tyreostatické léčbě hypertyreózy je v těhotenství kontraindikováno. Doplňková léčba levothyroxinem vyvolává potřebu vyšší dávky tyreostatik. Tyreostatika mohou na rozdíl od levothyroxinu procházet placentární bariérou v účinných dávkách, a to by mohlo způsobit hypotyreózu u plodu. Z tohoto důvodu se při hypertyreóze v těhotenství vždy používá pouze monoterapie nízkými dávkami tyreostaticky působících léčivých látek.

### 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.

### Fertilita

Hypotyreóza nebo hypertyreóza pravděpodobně může mít vliv na fertilitu. Léčba hypotyreózy přípravkem Letrox musí být upravena na základě sledování laboratorních parametrů, protože nedostatečná dávka pravděpodobně nezlepší hypotyreózu a předávkování může vést k hypertyreóze.

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

Studie vlivu na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Pokud v ojedinělých případech není velikost dávky snášena nebo došlo k předávkování, zejména při příliš rychlém zvyšování dávky na začátku léčby, mohou se vyskytnout typické příznaky hypertyreózy. V takových případech má být snížena denní dávka nebo má být užívání léku na několik dní přerušeno. Jakmile nežádoucí účinek odezní, léčbu lze opět s opatrností zahájit.

Při hypersenzitivitě na levothyroxin nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku Letrox se mohou vyskytnout alergické reakce na kůži (např. angioedém, kožní vyrážka, kopřivka) a v respiračním traktu. Výskyt anafylaktického šoku byl hlášen v ojedinělých případech. V takovém případě má být užívání přípravku ukončeno.

Pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků byla použita následující konvence:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

*Poruchy imunitního systému*  
Není známo: hypersenzitivita

*Endokrinní poruchy*  
Časté: hypertyreóza

*Srdeční poruchy*  
Velmi časté: palpitace  
Časté: tachykardie  
Není známo: arytmie, angina pectoris

*Poruchy kůže a podkožní tkáň*  
Není známo: angioedém, vyrážka, kopřivka, hyperhidróza

*Psychiatrické poruchy*  
Velmi časté: insomnie  
Časté: nervozita  
Není známo: neklid

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*  
Není známo: svalová slabost, svalové křeče, osteoporóza při vysokých dávkách levothyroxinu, zejména u žen po menopauze a zejména při dlouhodobé léčbě

*Cévní poruchy*  
Není známo: návaly horka, oběhové selhání u předčasně narozených dětí s nízkou porodní hmotností (viz bod 4.4)

*Poruchy reprodukčního systému a prsu*  
Není známo: menstruační poruchy

*Gastrointestinální poruchy*  
Není známo: průjem, zvracení a nauzea

*Vyšetření*  
Není známo: snížení tělesné hmotnosti

*Poruchy nervového systému*  
Velmi časté: bolest hlavy  
Vzácné: pseudotumor cerebri (zejména u dětí)  
Není známo: třes

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*  
Není známo: nesnášenlivost tepla, horečka

#### 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**

Spolehlivějším ukazatelem předávkování je zvýšení hladiny T<sub>3</sub> než zvýšení hladin T<sub>4</sub> nebo fT<sub>4</sub>.



Při předávkování a intoxikaci se objevují symptomy středně závažného až závažného vzestupu rychlosti metabolismu (viz bod 4.8). V závislosti na rozsahu předávkování se doporučuje přerušit užívání přípravku a provést kontrolní vyšetření.

Dávky až do 10 mg levothyroxinu byly u lidí v rámci intoxikačních příhod (pokusů o sebevraždu) snášeny bez komplikací. Závažné komplikace, např. ohrožení životních funkcí (respirace a cirkulace) jsou nepravděpodobné, pokud pacient nemá ischemickou chorobu srdeční. Přesto však existují zprávy o případech tyreotoxické krize, křečí, srdečního selhání a kómatu. U pacientů, kteří dlouhodobě nadměrně užívali levothyroxin byly hlášeny ojedinělé případy náhlého úmrtí ze srdečních příčin.

Při akutním předávkování může být podáním aktivního uhlí snížena gastrointestinální absorpce. Léčba je většinou symptomatická a podpůrná. Při výrazných beta-sympatomimetických účincích jako tachykardie, úzkost, neklid nebo hyperkineze, je možné zmírnit obtíže podáním beta-blokátorů. Tyreostatika nejsou vhodná, protože činnost štítné žlázy již byla zcela potlačena.

Po užití extrémně vysokých dávek (pokus o sebevraždu) může být prospěšné provedení plazmaferézy.

Předávkování levothyroxinem vyžaduje dlouhodobější sledování. Vzhledem k postupné přeměně levothyroxinu na liothyronin se mohou příznaky objevit se zpožděním až šesti dnů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy, hormony štítné žlázy, ATC kód: H03AA01

#### Mechanismus účinku

Účinek syntetického levothyroxinu, který je obsažen v přípravku Letrox, je totožný s účinkem přirozeně se vyskytujícího hormonu štítné žlázy, který se tvoří převážně ve štítné žláze. Organismus není schopen rozlišit endogenně vytvořený levothyroxin od exogenního.

#### Farmakodynamické účinky

Po částečné přeměně na liothyronin ( $T_3$ ), zejména v játrech a ledvinách, a po přestupu do tělních buněk lze pozorovat charakteristické účinky hormonů štítné žlázy na vývoj, růst a metabolismus díky aktivaci  $T_3$  receptorů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Náhrada hormonů štítné žlázy vede k normalizaci metabolických procesů. Například zvýšená hladina cholesterolu z důvodu hypotyreózy se podáváním levothyroxinu významně sníží.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Při užití nalačno se perorálně podaný levothyroxin v závislosti na typu galenické formy léku absorbuje maximálně z 80 %, a to převážně v horní části tenkého střeva. Je-li přípravek podáván s jídlem, absorpce se výrazně sníží.

Maximální plazmatické hladiny je dosaženo přibližně za 2–3 hodiny po podání.

Po zahájení perorální léčby dochází k nástupu účinku přípravku obvykle za 3 až 5 dní.

#### Distribuce

Distribuční objem je vypočten přibližně na 10 až 12 l. 99,97 % levothyroxinu se váže na specifické transportní bílkoviny. Vazba protein-hormon není kovalentní, což znamená, že dochází ke konstantní a velmi rychlé výměně mezi volnými a vázanými hormony.

#### Eliminace

Metabolická clearance levothyroxinu je přibližně 1,2 l plazmy denně. K rozpadu dochází převážně v játrech, ledvinách, mozku a ve svalech. Metabolity jsou vylučovány močí a stolicí.

Poločas levothyroxinu je přibližně 7 dní; při hypertyreóze je kratší (3 až 4 dny) a při hypotyreóze je delší (přibližně 9 až 10 dní).

#### Těhotenství a kojení

Levothyroxin prochází placentou pouze v malém množství. Při léčbě běžnými dávkami přechází pouze malé množství levothyroxinu do mateřského mléka.

#### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k vysoké vazbě na proteiny plazmy není levothyroxin odstranitelný hemodialýzou ani hemoperfuzí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Akutní toxicita

Akutní toxicita levothyroxinu je velmi nízká.

#### Chronická toxicita

Výzkumy chronické toxicity byly provedeny na různých živočišných druzích (potkan, pes). U potkanů byla při vysokých dávkách pozorována hepatopatie, zvýšený výskyt spontánní nefrózy a změna hmotnosti orgánů. U psů nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky.

#### Mutagenita

Údaje o mutagením potenciálu levothyroxinu nejsou k dispozici. Dosud nebylo pozorováno žádné podezření ani známky poškození potomků v důsledku změn v genomu vyvolaných hormony štítné žlázy.

#### Kancerogenita

Dlouhodobé sledování kancerogenního potenciálu levothyroxinu u zvířat nebylo prováděno.

#### Reprodukční toxicita

Placentou prochází jen velmi malá množství hormonů štítné žlázy.

Údaje o poškození mužské či ženské fertility nejsou k dispozici. Neexistují žádné náznaky ani podezření.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát cystein-hydrochloridu (částečně přítomný jako cystin)  
Mikrokrystalická celulóza  
Kukuřičný škrob  
Předbobtnalý škrob  
Lehký oxid hořečnatý  
Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Vnitřní obal tvoří Al-Al blistr.

Velikost balení s 28 tabletami

Velikost balení s 50 tabletami

Velikost balení se 100 tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlín

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Reg. č.: 56/086/20-C

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

Datum první registrace: 2. 8. 2022

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 11. 2023