

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 75 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 88 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 112 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 125 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 137 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 150 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 175 mikrogramů tablety  
Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů tablety

### **2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 75 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 75 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 88 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 88 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 100 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 112 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 112 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 125 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 125 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 137 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 137 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 150 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 150 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 175 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 175 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů tablety

Jedna tableta obsahuje 200 mikrogramů sodné soli levothyroxinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Levothyroxine Aristo: bílé, kulaté, nepotahované, klenuté tablety (typu „snap“) s půlicí rýhou na jedné straně a číselným označením síly (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 nebo 200) vyraženým na druhé straně. Tablety mají délku přibližně 7 mm a výšku přibližně 3 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

##### Levothyroxine Aristo 25 – 200 mikrogramů tablety

- Hypotyreóza
- Profylaxe recidivy strumy po strumektomii při normální funkci štítné žlázy
- Léčba benigní strumy při normální funkci štítné žlázy
- Supresní a substituční terapie u maligních onemocnění štítné žlázy, zejména po tyreoidektomii

##### Levothyroxine Aristo 25 – 100 mikrogramů tablety

- Konkomitantní terapie při antityreoidální léčbě hypertyreózy, jakmile je dosaženo eutyroidního stavu

##### Levothyroxine Aristo 100/150/200 mikrogramů tablety

- Supresní test v diagnostice štítné žlázy

#### 4.2. Dávkování a způsob podávání

##### Léčba substitucí tyreoidálních hormonů

##### 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.

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 a u pacientů s rozsáhlou strumou.

Jelikož u některých pacientů mohou být zvýšeny hladiny T4 nebo fT4, je pro sledování léčebného režimu lepší použít stanovení sérové koncentrace TSH.

##### *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 tyreoidních hormonů a TSH až do dosažení substituční dávky.

Obecně je udržovací dávka 100 až 150 mikrogramů na m<sup>2</sup> tělesného povrchu denně.

### Vrozená hypotyreóza u novorozenců a kojenců

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.

Indikace	Doporučená dávka (mikrogramy sodné soli levothyroxinu denně)	
Hypotyreóza u dospělých - iniciální dávka - udržovací dávka (zvyšování po 2 až 4 týdnech v rozmezí 25-50 mikrogramů)	25-50 100-200	
Hypotyreóza u dětí - iniciální dávka - udržovací dávka (zvyšování po 2 až 4 týdnech)	12,5-50 100-150/m <sup>2</sup> tělesného povrchu	
Hypotyreóza u novorozenců a kojenců - iniciální dávka pro první 3 měsíce - udržovací dávka	10-15 mikrogramů na kg Individuální úprava dle klinického stavu a hladin hormonů štítné žlázy a TSH	
Profylaxe recidivy po strumektomii	75-200	
Benigní eufunkční struma	75-200	
Supresní a substituční terapie při karcinomu štítné žlázy	150-300	
Konkomitantní terapie během antityroidální léčby hypertyreózy	50-100	
Supresní scintigrafie štítné žlázy	Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů	200 mikrogramů (odpovídá 2 tabletám)/den (po dobu 14 dnů před scintigrafií)
	Levothyroxine Aristo 150 mikrogramů	150 mikrogramů (odpovídá 1 tabletě)/den (po dobu 14 dnů před scintigrafií)
	Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů	200 mikrogramů (odpovídá 1 tabletě)/den (po dobu 14 dnů před scintigrafií)

### 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 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.

### Poznámka k dělení tablet

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



### Doba podávání

Ve většině případů je léčba při hypotyreóze a tyreoidektomii z důvodu malignity štítné žlázy celoživotní, pokud se používá k léčbě eufunkční strumy a profylaxi proti recidivě strumy, trvá několik měsíců nebo let a může být i celoživotní, pokud se používá jako konkomitantní terapie při léčbě hypertyreózy, je závislá na délce účinku antityreoidálního léčivého přípravku.

Pro léčbu eufunkční strumy je nutná doba léčby 6 měsíců až 2 roky. Pokud léčbou levothyroxinem není během tohoto období dosaženo požadovaného úspěchu, je třeba zvážit jiné terapeutické možnosti.

Pro provádění testů suprese štítné žlázy se užívá 150 nebo 200 mikrogramů levothyroxinu denně po dobu 14 dnů.

### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Neléčená hypertyreóza
- Neléčená subklinická (snížená hladina TSH s normálními hladinami T3 a T4 v etiologii) nebo zjevná tyreotoxikóza
- Neléčená adrenální insuficience
- Neléčená insuficience hypofýzy
- Léčba přípravkem Levothyroxine Aristo nesmí být zahájena při akutním infarktu myokardu, akutní myokarditidě a akutní pankarditidě
- Kombinovaná léčba hypertyreózy levothyroxinem a thyreostatikem není indikována v těhotenství (viz bod 4.6)

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

Hormony štítné žlázy nesmí být používány ke snižování tělesné hmotnosti. U pacientů s normální funkcí štítné žlázy nevede léčba levothyroxinem ke snižování tělesné hmotnosti. Vysoké dávky mohou mít závažné, nebo i život ohrožující, nežádoucí účinky (jako jsou např. příznaky hypertyreózy – viz bod 4.9), zejména v kombinaci s určitými látkami určenými pro snižování tělesné hmotnosti, zejména se sympatomimetickými aminy (viz bod 4.5).

V kombinaci s některými přípravky snižujícími tělesnou hmotnost, jako je orlistat, může dojít ke snížení kontroly hypotyreózy (viz bod 4.5). Aby se tomu zabránilo, levothyroxin a přípravky snižující tělesnou hmotnost, jako je orlistat, mají být podávány s odstupem alespoň 4 hodin. Je nutné pravidelně sledovat změny funkce štítné žlázy.

Je-li vyžadován přechod na jiný přípravek obsahující levothyroxin, během přechodného období je potřeba pečlivý dohled, včetně klinického a biologického sledování, z důvodu možného rizika nerovnováhy hormonů štítné žlázy. U některých pacientů může být nutná úprava dávky.

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

- ženy, které jsou těhotné, nebo plánují těhotenství (viz bod 4.6),
- hypothyreóza, kongenitální nebo získaná v dětství,
- supresivní 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,
- arterioskleróza,
- hypertenze,
- insuficience hypofýzy a/nebo adrenokortikální insuficience,
- tyroidální autonomie.

Před provedením supresních testů štítné žlázy musí být tato onemocnění nebo stavy vyloučeny nebo léčeny, s výjimkou autonomie štítné žlázy, která může být důvodem pro provedení supresního testu.

V případě adrenokortikální dysfunkce má být před zahájením léčby levothyroxinem nastavena adekvátní substituční léčba, aby se zabránilo akutní adrenální insuficienci (viz bod 4.3). 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.

Substituční léčba může způsobit zvýšení požadavků na dávkování inzulínu nebo jiné antidiabetické léčby (viz bod 4.5). Opatrnost je nutná u pacientů s diabetem mellitem a diabetem insipidem.

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

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, tachyariími, 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 (viz bod 4.8).

Opatrnosti je potřeba také v případě podávání levothyroxinu pacientům s epilepsií v anamnéze. Při zahájení léčby levothyroxinem nebo v případě rychlého zvýšení dávky levothyroxinu 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.

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.

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 levothyroxinu snížena. Doporučuje se proto léčit malabsorpční stav, aby bylo možné podáváním pravidelných dávek levothyroxinu zajistit účinnou léčbu.

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).

Levothyroxine Aristo obsahuje sodík

Tento léčivý 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**

Interakce snižující absorpci levothyroxinu

*Iontoměničové pryskyřice*

Kolestyramin, vápník, hliník, hořčík, doplňky železa, kyselina polystyrensulfonylová, sukralfát, lanthan, pryskyřice vázící žlučové kyseliny (např. kolestipol), iontoměničové pryskyřice (např. natrium-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 hodin, aby se zabránilo jejich interakci v žaludku nebo tenkém střevě.

*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 dávky 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.

*Léky k terapii obezity (včetně orlistatu)*

Při současném užívání levothyroxinu a orlistatu se může objevit hypotyreóza a/nebo snížená kontrola hypotyreózy. To může být způsobeno sníženou absorpcí levothyroxinu a/nebo solí jódu. Viz také bod 4.4.

*Inhibitory protonové pumpy:*

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.

Interakce ovlivňující levothyroxin

*Propylthiouracil, glukokortikoidy, 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 uzlovou 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

Salicyláty, fenylbutazon, vysoké dávky (250 mg) furosemidu, 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.

#### Kontraceptiva na bázi estrogenů, přípravky používané při postmenopauzální substituční léčbě

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

#### Androgeny

Androgeny mohou snížit sérové koncentrace thyroxin 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 souběžném užívání levothyroxinu a statinů může být nezbytné pečlivé sledování funkce štítné žlázy a vhodná úprava dávky levothyroxinu.

#### Sertralin, chlorochin/proguanil

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

#### Inhibitory tyrosinkinázy

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

#### Účinky léčivých přípravků indukujících cytochrom P-450

Léky indukující enzymy, jako jsou barbituráty, rifampicin, primidon 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 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.

#### Interakce ovlivňující jiné léky

##### Antidiabetika

Levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik. Z toho důvodu mají být u pacientů s diabetem pravidelně kontrolovány hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku 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.

#### Kumarinové deriváty

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

#### Přípravky obsahující digitalis

Je-li léčba levothyroxinem zahájena u pacientů léčených digitalisem, může být potřeba dávku přípravku obsahujícího digitalis upravit. U pacientů s hypertyreózou může být potřeba během léčby dávky digoxinu postupně zvyšovat, protože při zahájení léčby jsou pacienti na digoxin relativně citliví.

#### Tricyklická antidepresiva

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

#### Sympatomimetika

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

#### Fenytoin

Levothyroxin může zvýšit hladinu fenytoinu.

#### Interference s laboratorním testem

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

Při souběžné protizánětlivé léčbě, např. podáváním fenylobutazonu 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.

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**

#### Těhotenství

Léčba levothyroxinem má během těhotenství důsledně pokračovat.

Potřeba levothyroxinu se může během těhotenství zvýšit v důsledku zvýšené hladiny estrogenu.

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 antityreoidálních přípravků, o kterých je známo, že přechází do placenty a indukují hypotyreózu u dítěte.

Během těhotenství se nesmí provádět supresní testy.

#### 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.

V období kojení se nesmí provádět supresní testy.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož je však levothyroxin identický s přirozeně se vyskytujícím hormonem štítné žlázy, neočekává se, že by mohl levothyroxin z přípravku ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla 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 <sup>1</sup> , hypertyreóza (viz bod 4.9)
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Neklid, agitovanost, nespavost
Poruchy nervového systému	Tremor, bolest hlavy, křeče
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, angioedém, vyrážka, kopřivka, pruritus

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, svalové spasmy, svalová slabost, osteoporóza při supresivních dávkách levothyroxinu (zejména u postmenopauzálních žen, většinou při dlouhodobé léčbě)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Nepravidelná menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, malátnost, edém
Vyšetření	Pokles tělesné hmotnosti

<sup>1</sup> U některých pacientů se může vyskytnout závažná reakce na vysokou hladinu hormonu štítné žlázy. Tento stav se nazývá „tyreoidní 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 tkáně	Není známo	Přechodné vypadávání vlasů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Předčasné uzavření epifyzy 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

Hypertyreóza může být důsledkem nerovnováhy v léčbě nebo předávkování levothyroxinem.

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

Známky předávkování mohou zahrnovat (navíc ke zvýšení nežádoucích účinků): agitovanost, zmatenost, podrážděnost, horečku, bolest na hrudi (angina), zrychlený nebo nepravidelný srdeční rytmus, tachypnoe, svalové křeče, bolest hlavy, neklid, hyperaktivitu, zrudnutí, pocení, mydriázu, průjem, tremor, nespavost, hyperpyrexii, ovlivnit labilitu, únavu, úzkost a nervozitu. U predisponovaných pacientů byly hlášeny izolované případy záchvatů křečí při překročení individuálního tolerančního limitu dávky.

V případech výskytu intoxikace (pokusů o sebevraždu) u lidí byly dávky do 10 mg levothyroxinu tolerovány bez komplikací. Závažné komplikace, jako je ohrožení životních funkcí (respirace a oběh), se nepředpokládají, pokud není přítomna ischemická choroba srdeční.

Přesto byly příležitostně hlášeny případy tyreotoxické krize po masivní nebo chronické intoxikaci vedoucí k záchvatům křečí, srdečním arytmiím, srdečnímu selhání a kómatu.

U pacientů s mnohaletým zneužíváním levothyroxinu byly hlášeny jednotlivé případy náhlé srdeční smrti.

Klinicky se hypertyreóza může vyskytnout až se zpožděním 6 dnů.

### Léčebná opatření

Léčba je většinou symptomatická a podpůrná.

Cílem terapie je obnovení klinického a biochemického euthyroidního stavu vynecháním nebo snížením dávky levothyroxinu a dalšími opatřeními podle potřeby v závislosti na klinickém stavu.

V případě akutního předávkování může být gastrointestinální absorpce snížena podáním živočišného uhlí. U závažných betasympatomimetických účinků, jako je tachykardie, stavy úzkosti, agitovanost a hyperkineze, lze symptomy zmírnit betablokátory (propranolol), diazepamem a/nebo chlorpromazinem. Antityreoidní přípravky nejsou indikovány, protože štítná žláza je již plně v klidovém stavu.

Po extrémně vysokých dávkách (pokus o sebevraždu) lze rovněž využít plazmaferézu.

Předávkování levothyroxinem vyžaduje prodloužené monitorování. Nástup příznaků může být až o 6 dnů opožděn v důsledku postupné přeměny levothyroxinu na liothyronin.

## **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 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. Kupříkladu 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.

#### Zvláštní populace pacientů

##### Porucha funkce ledvin

Nezdá se, že by onemocnění ledvin mělo významný vliv na dispoziční levothyroxinu.

##### Porucha funkce jater

V důsledku zhoršené funkce jater může být přeměna na T3 snížena a vylučování levothyroxinu může být změněno v závislosti na závažnosti snížené funkce jater.

### **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 pozorovány známky hepatopatie, 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 hormony štítné žlázy. Levothyroxin nebyl mutagenní v mikronukleus testu na myších.

#### 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 králíci neprokázaly zvýšení počtu kongenitálních abnormalit.

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 rostlinného původu

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3. Doba použitelnosti**

Levothyroxine Aristo 25, 50, 75, 88, 112, 125, 137, 150 a 175 mikrogramů  
2 roky

Levothyroxine Aristo 100 a 200 mikrogramů  
27 měsíců

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5. Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů, 50 mikrogramů, 100 mikrogramů a 200 mikrogramů tablety jsou dostupné ve velikosti balení 15, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90 a 100 tablet.

Levothyroxine Aristo 75 mikrogramů, 125 mikrogramů a 150 mikrogramů tablety jsou dostupné ve velikosti balení 20, 25, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet.

Levothyroxine Aristo 88 mikrogramů, 112 mikrogramů, 137 mikrogramů a 175 mikrogramů tablety jsou dostupné ve velikosti balení 25, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Levothyroxine Aristo 25 mikrogramů tablety: 56/352/17-C  
Levothyroxine Aristo 50 mikrogramů tablety: 56/353/17-C  
Levothyroxine Aristo 75 mikrogramů tablety: 56/339/20-C  
Levothyroxine Aristo 88 mikrogramů tablety: 56/324/22-C  
Levothyroxine Aristo 100 mikrogramů tablety: 56/354/17-C  
Levothyroxine Aristo 112 mikrogramů tablety: 56/325/22-C  
Levothyroxine Aristo 125 mikrogramů tablety: 56/340/20-C

Levothyroxine Aristo 137 mikrogramů tablety: 56/326/22-C  
Levothyroxine Aristo 150 mikrogramů tablety: 56/341/20-C  
Levothyroxine Aristo 175 mikrogramů tablety: 56/327/22-C  
Levothyroxine Aristo 200 mikrogramů tablety: 56/355/17-C

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

Datum první registrace: Levothyroxine Aristo 25, 50, 100, 200 mikrogramů tablety: 16. 1. 2020  
Levothyroxine Aristo 75, 125, 150 mikrogramů tablety: 21. 4. 2022  
Levothyroxine Aristo 88, 112, 137, 175 mikrogramů tablety: 25. 1. 2024

## **10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

25. 1. 2024