

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

L-Thyroxin 125 Berlin-Chemie
125 mikrogramov, tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie obsahuje 133,0 - 142,0 mikrogramov hydrátu sodnej soli levotyroxínu (čo zodpovedá 125 mikrogramom sodnej soli levotyroxínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až béžová, okrúhla (priemer 7 mm), mierne vypuklá tableta s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitúcia hormónu štítnej žľazy u hypotyreózy akejkoľvek etiológie.

Profylaxia rekurentnej strumy po resekcii štítnej žľazy s eutyreoidnou funkciou.

Benígna struma s eutyreoidnou funkciou.

Supresná a substitučná terapia malígnych ochorení štítnej žľazy, najmä po tyreidektómii.

L-Thyroxin 125 Berlin-Chemie je indikovaný všetkým vekovým skupinám.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba tyreoidným hormónom/Substitúcia

Dávkovanie

Údaje o dávkovaní sú stanovené podľa odporúčaní pre liečbu štítnej žľazy. Individuálna denná dávka sa stanoví individuálne na základe laboratórnych diagnostických výsledkov a klinických vyšetrení.

Ak je ešte zachovaná reziduálna funkcia štítnej žľazy, môžu byť postačujúce nižšie substitučné dávky.

Liečba hormónmi štítnej žľazy u starších ľudí, u pacientov s koronárnymi srdcovými ochoreniami, u pacientov s ťažkou alebo dlhodobou hypotyreózou sa musí začať opatrne, nízkymi počiatocnými dávkami. Dávky sa zvyšujú pomaly a v dlhších intervaloch medzi jednotlivými zvýšeniami a pri častom monitorovaní hladín hormónov štítnej žľazy.

Klinické skúsenosti potvrdili, že pri nízkej telesnej hmotnosti pacienta postačujú na terapiu strumy veľkého rozsahu nízke dávky lieku.

Nakoľko u niektorých pacientov môžu byť zvýšené hodnoty T_4 alebo voľného T_4 , stanovenie koncentrácie tyreostimulačného hormónu (TSH) v sére je vhodnejšie pre monitorovanie terapie.

Indikácia	Dávka (mikrogramy sodnej soli levotyroxínu/deň)	
Hypotyreóza		
Dospievajúci a dospelí	iniciálne	25 – 50
(zvyšovanie po 25 – 50 mikrogramoch každý 2. až 4. týždeň)	udržiavacia dávka	100 – 200
Profylaxia rekurentnej strumy	75 – 200	
Benígna struma s eutyreoidnou funkciou	75 – 200	
Terapia po tyreoidektómii v dôsledku malígneho ochorenia	150 – 300	

Starší ľudia

U starších pacientov je potrebné brať do úvahy individuálne prípady, napr. ochorenia srdca, a tomu prispôbiť dávkovanie levotyroxínu sodného s pravidelnými kontrolami hladín TSH.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Pri zníženej funkcii pečene alebo obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Začiatková dávka pre novorodencov je 10 až 15 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti (maximálne 50 mikrogramov) jedenkrát denne. Je možné ju upraviť postupne po 5 mikrogramoch/kg každé 2 týždne alebo podľa potreby.

Začiatková dávka pre dojčatá alebo deti od 1 mesiaca do 2 rokov je 5 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti (maximálne 50 mikrogramov) jedenkrát denne. Je možné ju upraviť postupne po 10 – 25 mikrogramoch denne každé 2 až 4 týždne.

Začiatková dávka pre deti od 2 do 12 rokov je 50 mikrogramov jedenkrát denne, je možné ju postupne upravovať po 25 mikrogramoch denne každé 2 až 4 týždne, až kým sa metabolizmus normalizuje.

Udržiavacie dávky, okrem iných parametrov, závisia od veku dieťaťa:

Vek	Dávka (mikrogramov/deň)
Novorodenci	20 - 50
1 - 24 mesiacov	25 - 75
2 - 12 rokov	75 - 100

Spôsob podávania

Celá denná dávka sa prehltnie naraz, a to ráno nalačno najmenej 30 minút pred raňajkami a zapije sa dostatočným množstvom vody.

Deťom sa podáva celá denná dávka najmenej pol hodiny pred prvým jedlom daného dňa.

Tablety je možné podať aj ako suspenziu. Tablety sa nechajú rozpadnúť v malom množstve vody (10 – 15 ml) a vzniknutá suspenzia, ktorá musí byť vždy čerstvo pripravená podľa potreby, sa podáva s ďalšou tekutinou (5 - 10 ml).

Dĺžka liečby

Pri hypotyreóze a po tyreoidektómii v dôsledku malígneho ochorenia štítnej žľazy zvyčajne po celý život, pri eutyroidnej strume a profylaxii rekurentnej strumy počas niekoľkých mesiacov alebo rokov až po celý život.

Pri adjuvantnej terapii hypertyreózy tyreostatikami dĺžka užívania závisí od dĺžky tyreostatickej liečby.

Pri eutyroidnej strume je potrebná dĺžka liečby minimálne 6 mesiacov až dva roky.

V prípade, že terapia L-Thyroxinom 125 Berlin-Chemie nebola v uvedených časových obdobiach efektívna, je potrebné uvažovať o iných terapeutických postupoch.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Neliečená hypertyreóza
- Neliečená adrenálna insuficiencia
- Neliečená insuficiencia hypofýzy (za predpokladu, že to vedie k adrenálnej insuficiencii vyžadujúcej liečbu)
- Akútny infarkt myokardu
- Akútna myokarditída
- Akútna pankarditída

Súbežná aplikácia levotyroxínu a tyreostatických liekov je kontraindikovaná v gravidite. Pre ďalšie informácie týkajúce sa užívania v tehotenstve a pri dojčení pozri časť 4.6.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby hormónmi štítnej žľazy majú byť vylúčené alebo liečené nasledovné ochorenia alebo stavy:

- koronárne srdcové ochorenia,
- angína pectoris,
- hypertenzia,
- hypofyzárna a/alebo adrenokortikálna insuficiencia,
- autonómia štítnej žľazy.

V prípade adrenokortikálnej dysfunkcie je potrebné tento stav liečiť adekvátnou substitučnou terapiou ešte pred začatím liečby s levotyroxínom, aby sa zabránilo akútnej adrenokortikálnej insuficiencii (pozri časť 4.3).

Pri koronárnom srdcovom ochorení, srdcovom zlyhávaní, tachyarytmii, neakútnej myokarditíde, dlhotrvajúcej hypotyreóze alebo u pacientov, ktorí už mali infarkt myokardu, je nutné zabrániť vzniku hoci aj miernej liekmi indukovanej hypertyreózy. Pri týchto ochoreniach je u pacientov nevyhnutná častejšia kontrola hladiny hormónov štítnej žľazy (pozri časť 4.2).

U sekundárnej hypotyreózy sa musí zistiť, či pacient netrpí súčasne adrenokortikálnou insuficienciou. V takom prípade sa musí najprv zabezpečiť substitúcia (hydrokortizón). Bez adekvátnej substitúcie kortikosteroidmi môže liečba tyreoidálnymi hormónmi u pacientov s adrenokortikálnou insuficienciou alebo hypofyzárnou insuficienciou viesť k Addisonovej kríze.

Ak existuje podozrenie na autonómiu štítnej žľazy, odporúča sa vykonať TRH test alebo supresný scintigram.

U žien v postmenopauzálnom veku, u ktorých je zvýšené riziko vzniku osteoporózy, je nutná titrácia dávky levotyroxínu sodného na najnižšiu efektívnu dávku a musia sa častejšie monitorovať tyreoidné funkcie, aby sa predišlo vzniku suprafyziologických hladín levotyroxínu v krvi (pozri časť 4.8).

Hormóny štítnej žľazy sa nesmú používať na redukciiu hmotnosti. U eutyreoidných pacientov normálne dávky nespôsobia redukciiu hmotnosti. Vyššie dávky môžu spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce nežiaduce účinky, najmä v kombinácii s niektorými látkami na redukciiu hmotnosti a najmä so sympatomimetickými amínmi.

Po užití L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie boli hlásené reakcie z precitlivenosti (vrátane angioedému), niekedy závažné. Ak sa vyskytnú prejavy a symptómy alergických reakcií, musí sa liečba L-Thyroxinom 125 Berlin-Chemie prerušiť a musí sa zahájiť vhodná symptomatická liečba (pozri časti 4.3 a 4.8).

Ak je potrebný prechod na iný liek obsahujúci levotyroxín, je nutné počas tohto prechodného obdobia z dôvodu potenciálneho rizika tyreoidálnej nerovnováhy dôkladné sledovanie, vrátane klinického a biologického monitorovania. U niektorých pacientov môže byť potrebná úprava dávky.

Monitoring funkcie štítnej žľazy sa vyžaduje u pacientov so súbežnou liečbou levotyroxínom a inými liekmi, ktoré môžu štítnu žľazu ovplyvniť (t.j. amiodarón, inhibítory tyrozín kinázy, salicyláty, sertralín, sevelamér, lantanum a vysoké dávky furosemidu) (pozri tiež časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná pri podávaní levotyroxínu pacientom s anamnézou epilepsie, nakoľko títo pacienti majú zvýšené riziko záchvatov.

Informácie pre diabetikov a pacientov liečených antikoagulanciami pozri v časti 4.5.

Veľmi zriedkavé prípady hypotyreózy boli hlásené u pacientov súbežne liečených sevelamérom a levotyroxínom. Preto sa odporúča starostlivé monitorovanie hladín TSH u pacientov, ktorí sú súbežne liečení obidvoma liečivami (pozri časť 4.5).

Interferencie s laboratórnym testom:

Biotín môže interferovať s imunologickými testami štítnej žľazy, ktoré sú založené na interakcii biotínu/streptavidínu, čo vedie buď k falošnému zníženiu alebo falošnému zvýšeniu výsledkov testov. Riziko interferencie sa zvyšuje s vyššími dávkami biotínu.

Pri interpretácii výsledkov laboratórných testov sa musí vziať do úvahy možná interferencia biotínu, najmä ak sa pozoruje nedostatočná súvislosť s klinickými prejavmi.

V prípade, že sa vyžaduje test funkcie štítnej žľazy, je potrebné informovať laboratórny personál, že pacient užíva prípravky obsahujúce biotín. Ak sú dostupné, majú sa použiť alternatívne testy, ktoré nie sú citlivé na interferenciu biotínu (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Pri začatí liečby levotyroxínom u predčasne narodených novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou sa majú sledovať hemodynamické parametre, pretože v dôsledku nezrelej

adrenálnej funkcie môže dôjsť ku kolapsu cirkulácie (pozri tiež časť 4.8).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antidiabetiká:

Levotyroxín môže znižovať účinok antidiabetík (napr. metformínu, glimepiridu, glibenklamidu a inzulínu). Hladina glukózy v krvi u diabetikov sa preto musí pravidelne kontrolovať, najmä na začiatku a na konci liečby hormónmi štítnej žľazy. V prípade potreby lekár musí opäť nastaviť dávkovanie antidiabetík.

Deriváty kumarínu:

Levotyroxín môže zvyšovať účinok derivátov kumarínu, pretože vytesňuje antikoagulanciá z väzby na plazmatické bielkoviny. Pri súbežnej liečbe je preto nutná pravidelná kontrola zrážavosti krvi, ak je to potrebné, má sa upraviť dávka antikoagulancia (redukcia dávky).

Iónomeniče na báze živíc :

Živice fungujúce ako iónomeniče, napr. cholestyramín, kolestipol, alebo vápenaté a sodné soli polystyrénsulfónovej kyseliny inhibujú absorpciu levotyroxínu prostredníctvom väzby tyreoidálnych hormónov v gastrointestinálnom trakte, a preto sa majú aplikovať 4 - 5 hodín po užití L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie. Je potrebné sledovať hladinu hormónov štítnej žľazy.

Inhibitory protónovej pumpy (PPIs - Proton pump inhibitors):

Súbežné podávanie s PPIs môže spôsobiť zníženie absorpcie tyreoidálnych hormónov vzhľadom na zvýšenie pH vo vnútri žalúdka spôsobené PPIs.

Počas súbežnej liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie štítnej žľazy a klinické monitorovanie. Možno bude potrebné zvýšiť dávky tyreoidálnych hormónov.

Opatrnosť je potrebná aj pri ukončovaní liečby PPIs.

Liečivá viažuce žľčové kyseliny:

Kolesevelam viaže levotyroxín a znižuje jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu. Neboli pozorované žiadne interakcie, ak sa levotyroxín užíval najmenej 4 hodiny pred kolesevelamom. L-Thyroxin 125 Berlin-Chemie sa preto má užívať najmenej 4 hodiny pred kolesevelamom.

Lieky s obsahom hliníka viažuce žalúdočnú kyselinu, lieky s obsahom železa, lieky s obsahom vápnika:

Absorpcia levotyroxínu sa môže znížiť pri súčasnom podávaní liekov s obsahom hliníka, ktoré viažu žalúdočnú kyselinu (antacidá, sukralfát), liekov obsahujúcich železo a vápnik. L-Thyroxin 125 Berlin-Chemie sa preto má užívať najmenej dve hodiny pred týmito liekmi.

Sevelamér a lantanum karbonát:

Sevelamér a lantanum karbonát pravdepodobne môžu znížiť biodostupnosť levotyroxínu. Je potrebné vyhnúť sa užívaniu levotyroxínu 1 hodinu pred alebo 3 hodiny po užití sevelaméru. Odporúča sa kontrola hladín hormónov štítnej žľazy v krvi. Môže byť potrebná úprava dávky L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie (pozri tiež časť 4.4).

Propyltiouracyl, glukokortikoidy a beta-blokátory (najmä propranolol):

Tieto liečivá inhibujú konverziu T_4 na T_3 a môžu viesť ku zníženiu sérovej koncentrácie T_3 .

Amiodarón a kontrastné látky s obsahom jódu:

Amiodarón a kontrastné látky s obsahom jódu môžu z dôvodu vysokého obsahu jódu v týchto látkach vyvolať hypotyreózu ako aj hypertyreózu. Mimoriadna pozornosť sa má venovať pacientom s nodulárnou strumou s možným nediagnostikovaným autonómnym pôvodom ochorenia. Amiodarón inhibuje konverziu T_4 na T_3 s následkom zníženia sérovej koncentrácie T_3 a zvýšenia hladín TSH v sére. Kvôli účinku amiodarónu na funkciu štítnej žľazy môže byť potrebné upraviť dávku L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie.

Salicyláty, dikumarol, furosemid, klofibrát:

Levotyroxín môže byť vytesnený z väzobných miest plazmatických bielkovín salicylátmi (najmä vyššími dávkami ako 1,0 g/deň), dikumarolom, vysokými dávkami (500 mg) furosemidu, klofibrátom a inými substanciami. To môže spôsobiť počiatočné prechodné zvýšenie voľných tyreoidálnych hormónov, po ktorom nasleduje celkový pokles hladiny tyreoidálnych hormónov.

Kontraseptíva s obsahom estrogénu, lieky na postmenopauzálnu hormonálnu substitučnú terapiu:

Potreba levotyroxínu sa môže zvýšiť počas užívania kontraseptív s obsahom estrogénu alebo počas postmenopauzálnnej hormonálnej substitučnej terapie. Môže byť zvýšená väzba levotyroxínu, čo môže viesť k diagnostickým a terapeutickým chybám.

Sertralín a chlorochín/proguanil:

Tieto látky znižujú účinnosť levotyroxínu a zvyšujú hladinu TSH v sére. Odporúča sa kontrola hladín hormónov štítnej žľazy v krvi. Môže byť potrebná úprava dávky L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie (pozri tiež časť 4.4).

Účinky liečiv indukujúcich cytochróm P-450:

Liečivá indukujúce enzýmy, ako je rifampicín, karbamazepín, fenytoín, barbituráty a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum* L.), môžu zvyšovať hepatálny klírens levotyroxínu, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií hormónov štítnej žľazy. U pacientov na hormonálnej substitučnej liečbe štítnej žľazy sa môže preto vyžadovať zvýšenie dávky hormónov štítnej žľazy, ak sa tieto prípravky podávajú súbežne.

Inhibitory proteáz:

Pri súbežnej terapii levotyroxínom a lopinavirom/ritonavírom bolo pozorované zníženie účinnosti levotyroxínu. Preto sa pri súbežnej terapii levotyroxínom a inhibítormi proteáz odporúča dôsledné monitorovanie klinických symptómov a funkcie štítnej žľazy. Tyreostimulačný hormón (TSH) sa má monitorovať u pacientov liečených levotyroxínom najmenej v prvom mesiaci po začiatku a/alebo po ukončení liečby ritonavírom.

Inhibitory tyrozínkinázy:

Inhibitory tyrozínkinázy (napr. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) môžu znižovať účinnosť levotyroxínu. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie štítnej žľazy u pacientov. V prípade potreby sa musí upraviť dávkovanie levotyroxínu.

Orlistat:

Ak sa levotyroxín a orlistat užívajú súbežne, môže sa vyskytnúť hypotyreóza a/alebo znížená kontrola hypotyreózy. Môže to byť spôsobené zníženou absorpciou levotyroxínu.

Sójové produkty:

Produkty obsahujúce sóju môžu znižovať intestinálnu absorpciu levotyroxínu. U detí, ktoré boli liečené levotyroxínom pre vrodenú hypotyreózu a mali sójovú diétu, bolo pozorované zvýšenie sérovej hladiny TSH. Nezvyčajne vysoké dávky levotyroxínu môžu byť potrebné na dosiahnutie normálnej sérovej hladiny T_4 a TSH. Dôsledná kontrola sérových hladín T_4 a TSH je nevyhnutná počas a po skončení sójovej diéty; môže byť potrebná úprava dávky levotyroxínu.

Káva

Je potrebné vyhnúť sa súčasnému príjmu levotyroxínu s kávou, pretože to môže znížiť absorpciu levotyroxínu z gastrointestinálneho traktu. Odporúča sa preto medzi užitím levotyroxínu a pitím kávy dodržať interval polhodinu až jednu hodinu, aby sa znížilo riziko interakcií. Pacientom, ktorí sa už liečia levotyroxínom, sa odporúča nemeniť svoje návyky v pití kávy bez toho, aby ich hladiny levotyroxínu skontroloval a monitoroval ošetrojúci lekár.

Interferencie s laboratórnym testom:

Biotín môže interferovať s imunologickými testami štítnej žľazy, ktoré sú založené na interakcii biotínu/streptavidínu, čo vedie buď k falošnému zníženiu alebo falošnému zvýšeniu výsledkov testov (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Terapia hormónmi štítnej žľazy má byť predovšetkým počas gravidity a dojčenia podávaná veľmi dôsledne.

Počas gravidity a laktácie sa nemá robiť supresný test.

Gravidita

Udržiavanie hladín hormónov štítnej žľazy v normálnom rozmedzí je pre tehotné ženy životne dôležité, aby sa zabezpečilo optimálne zdravie matky a plodu. Doteraz neboli zistené žiadne nežiaduce účinky levotyroxínu na priebeh gravidity alebo na zdravie plodu/novorodenca, napriek ich rozsiahlemu užívaniu počas gravidity.

Počas gravidity môže dôjsť k zvýšeniu potreby levotyroxínu v dôsledku hladiny estrogénu. Funkcie štítnej žľazy je preto potrebné kontrolovať nielen počas ale aj po skončení gravidity, a v prípade potreby upraviť dávku hormónu štítnej žľazy.

Vzhľadom na to, že zvýšenie TSH v sére sa môže vyskytnúť už v 4. týždni tehotenstva, tehotným ženám užívajúcim levotyroxín sa má TSH merať počas každého trimestra, aby sa potvrdilo, že hodnoty TSH v sére matky sú v referenčnom rozsahu pre daný trimester gravidity. Zvýšená hladina TSH v sére sa má upraviť zvýšením dávky levotyroxínu. Keďže hladiny TSH po pôrode sú podobné hodnotám pred otehotnením, dávkovanie levotyroxínu sa má ihneď po pôrode vrátiť k dávke pred graviditou. Hladina TSH v sére sa má skontrolovať 6 – 8 týždňov po pôrode.

Počas tehotenstva je levotyroxín sodný kontraindikovaný ako doplnok k terapii hypertyreózy antityreoidálnymi liekmi. Dodatočný príjem levotyroxínu môže zvýšiť požadovanú dávku antityreoidálnych liekov. Antityreoidálne lieky (tyreostatiká) na rozdiel od levotyroxínu prechádzajú cez placentárnu bariéru v účinných dávkach, a preto môžu u plodu vyvolať hypotyreózu. Hypertyreóza sa má preto počas tehotenstva liečiť nízkodávkovou monoterapiou antityreoidálneho lieku.

Dojčenie

Levotyroxín sa počas dojčenia vylučuje do materského mlieka, avšak koncentrácie dosiahnuté pri hladine odporúčanej terapeutickej dávky nie sú dostatočné na to, aby u dojčťa vyvolali hypertyreózu alebo supresiu sekrécie TSH.

Fertilita

Hypotyreóza alebo hypertyreóza pravdepodobne majú vplyv na plodnosť. Počas liečby hypotyreózy s L-Thyroxinom 125 Berlin-Chemie sa dávka musí upraviť na základe monitorovania laboratórných parametrov, pretože nedostatočná dávka nezlepší hypotyreózu a predávkovanie môže viesť k hypertyreóze.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak pacient v zriedkavých prípadoch netoleruje danú veľkosť dávky, alebo došlo k predávkovaniu, a to hlavne pri veľmi rýchlom zvyšovaní dávok na začiatku liečby, potom sa môžu vyskytnúť typické príznaky hypertyreózy, napr. palpitácie, arytmie, najmä tachykardia, ťažkosti podobné angíne pectoris, svalová slabosť a kŕče, pocity tepla, hyperhidróza, tremor, vnútorný nepokoj, nespavosť, hnačka, zníženie hmotnosti, bolesti hlavy, menštruačné poruchy. Ako atypické príznaky sa môžu objaviť horúčka, vracanie, a tiež pseudotumor cerebri (najmä u detí). V takomto prípade má byť znížená denná dávka alebo sa na niekoľko dní preruší liečba. Hneď po odznení nežiaducich účinkov sa odporúča znova začať liečbu, ale má sa venovať väčšia pozornosť dávkovaniu.

V prípade precitlivenosti na levotyroxín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok L-Thyroxinu 125 Berlin-Chemie môžu nastať alergické reakcie na koži (napr. angioedém, vyrážka na koži, urtikária) alebo v respiračnom systéme. Anafylaktický šok bol hlásený iba v ojedinelých prípadoch. V takomto prípade je potrebné liečbu prerušiť.

Tabuľka nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce účinky – vypočítané na základe údajov z literatúry a údajov pochádzajúcich z postmarketingového sledovania z placebom kontrolovaných klinických štúdií podľa frekvenčnej konvencie MedDRA:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
 časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
 menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$),
 zriedkavé ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$),
 veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$),
 neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencia nežiaducich účinkov podľa konvencií MedRA				
Trieda orgánových systémov podľa databázy MedRA	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita
Endokrinné poruchy		Hypertyreóza		
Psychické poruchy	Insomnia	Nervozita		Nepokoj
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy		Pseudotumor cerebri (najmä u detí)	Tremor
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Tachykardia		Arytmia, angína pectoris
Poruchy ciev				Návaly tepla, cirkulačný kolaps u predčasne narodených detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				Diarea, vracanie a nauzea

Frekvencia nežiaducich účinkov podľa konvencií MedRA				
Trieda orgánových systémov podľa databázy MedRA	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Vyrážka, urtikária, hyperhidróza, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Svalová slabosť, svalové kŕče, osteoporóza pri supresívnych dávkach levotyroxínu, najmä u postmenopauzálnych žien, najmä počas dlhodobej liečby
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				Poruchy menštruácie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Neznášanlivosť tepla, horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Pokles hmotnosti

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zvýšenie hladín T_3 je spoľahlivejším indikátorom predávkovania ako zvýšenie hladín T_4 alebo voľného T_4 . Príznakmi predávkovania a intoxikácie je mierne až silné zvýšenie rýchlosti metabolizmu (pozri časť 4.8). V závislosti od rozsahu predávkovania sa odporúča prerušiť terapiu a urobiť kontrolné vyšetrenia.

Dávky až 10 mg levotyroxínu pri intoxikácii (suicídny pokus) boli u ľudí tolerované bez komplikácií. Závažné život ohrozujúce poškodenie vitálnych funkcií (dýchania a krvného obehu) je nepravdepodobné okrem pacientov s existujúcim ochorením srdca. Napriek tomu boli hlásené prípady tyreotoxikkej krízy, kŕčov, zlyhania srdca a kómy. Zaznamenané boli aj ojedinelé prípady náhlejšej srdcovej smrti u pacientov po dlhoročnom abúze levotyroxínu.

Pri akútnom predávkovaní sa gastrointestinálna absorpcia môže znížiť podaním aktívneho uhlia. Liečba je zvyčajne symptomatická a podporná. V prípade vzniku závažných beta-sympatomimetických účinkov ako sú tachykardia, úzkosť, agitácia alebo hyperkinéza sa môžu symptómy zmierniť podaním beta-blokátorov. Tyreostatiká sú nevhodné, nakoľko štítna žľaza je kompletne suprimovaná.

Po užití extrémne vysokých dávok (suicídny pokus), môže byť užitočná plazmaferéza.

Vzhľadom na vysokú väzbu na bielkoviny nie je možné odstrániť levotyroxín hemodialýzou, ani hemoperfúziou.

Predávkovanie levotyroxínom vyžaduje dlhšiu periódu monitorovania. Vďaka postupnej konverzii levotyroxínu na liotyronín sa príznaky môžu prejaviť oneskorene až do 6 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečba štítnej žľazy, hormóny štítnej žľazy
ATC kód: H03AA01

Mechanizmus účinku

Syntetický levotyroxín, ktorý sa nachádza v lieku L-Thyroxin 125 Berlin-Chemie, je svojím účinkom identický s hormónom biologického pôvodu tvoreným štítnou žľazou. Organizmus nerozlišuje endogénne vytvorený levotyroxín od exogénneho.

Farmakodynamické účinky

Po čiastočnej konverzii na liotyronín (T3), predovšetkým v pečeni a obličkách, a po prechode do buniek tela sa pozorujú charakteristické účinky hormónov štítnej žľazy na vývoj, rast a metabolizmus prostredníctvom aktivácie T₃ receptorov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Substitúcia hormónov štítnej žľazy vedie k normalizácii metabolických procesov. Napríklad zvýšený cholesterol v dôsledku hypotyreózy sa významne znižuje po podaní levotyroxínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po užití nalačno, v závislosti od galenickej formy lieku, sa absorbuje maximum 80 % levotyroxínu najmä v tenkom čreve. Užitie lieku súčasne s jedlom výrazne zníži absorpciu.

Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne približne za 2 až 3 hodiny po užití.

Po začiatku perorálnej aplikácie sa dá liečebný efekt očakávať po 3 až 5 dňoch.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 10 až 12 l. Približne 99,97 % levotyroxínu sa viaže na špecifické transportné bielkoviny plazmy. Väzba hormónov na tieto proteíny nie je kovalentná, to znamená, že prebieha konštantná a veľmi rýchla výmena medzi voľným a viazaným hormónom.

Eliminácia

Metabolický klírens levotyroxínu je približne 1,2 l plazmy/deň. K odbúravaniu dochádza najmä v pečeni, obličkách, mozgu a vo svaloch. Metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

Polčas levotyroxínu je približne 7 dní, pri hypertyreoidizme je kratší (3 až 4 dni) a pri hypotyreóze dlhší (približne 9 až 10 dní).

Gravidita a dojčenie

Levotyroxín prechádza cez placentu v malých množstvách. Pri liečbe normálnymi dávkami sa do materského mlieka dostanú len malé množstvá levotyroxínu.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na vysoký stupeň väzby na proteíny nepodlieha levotyroxín hemodialýze ani hemoperfúzi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna toxicita levotyroxínu je veľmi nízka.

Chronická toxicita

Chronická toxicita bola sledovaná na rôznych druhoch zvierat (potkany, psy). Pri vysokých dávkach sa u potkanov pozorovala hepatopatia, zvýšený výskyt spontánnych nefróz a tiež zmena hmotnosti orgánov.

U psov sa nezistili žiadne výrazné nežiaduce účinky.

Mutagenita

Experimentálne údaje týkajúce sa mutagénneho potenciálu levotyroxínu nie sú k dispozícii. V súčasnosti nie sú známe žiadne údaje o vzniku poškodenia potomstva zmenou v genóme ako následku pôsobenia hormónov štítnej žľazy.

Karcinogenita

Dlhodobé sledovania karcinogénneho potenciálu levotyroxínu na zvieratách neboli vykonané.

Reprodukčná toxicita

Cez placentárnu membránu prechádza len veľmi malá časť hormónov štítnej žľazy.

Experimentálne údaje o poškodení fertility obidvoch pohlaví účinkom levotyroxínu nie sú k dispozícii. Nie je ani podozrenie alebo náznak, že by hormóny štítnej žľazy fertilitu ovplyvňovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát cysteínium-chloridu (čiastočne prítomný v tablete ako cystín)
mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob
ľahký oxid horečnatý
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00358-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00568-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01554-Z1B

Blister z potiahnutej alumíniovej fólie zatavený s alumíniovou fóliou.

Veľkosť balenia: 25, 50 a 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0489/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2007

Dátum predĺženia registrácie: 5. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023