

Příloha č. 3 k rozhodnutí o registraci sp.zn.: sukls4358/2009, sukls4359/2009, sukls4361/2009, sukls4362/2009

Příloha č. 3 ke sdělení sp.zn.: sukls128253/2011, sukls128483/2011, sukls128487/2011, sukls128489/2011, sukls128494/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Euthyrox 50 mikrogramů
Euthyrox 75 mikrogramů
Euthyrox 88 mikrogramů
Euthyrox 100 mikrogramů
Euthyrox 112 mikrogramů
Euthyrox 125 mikrogramů
Euthyrox 137 mikrogramů
Euthyrox 150 mikrogramů
Euthyrox 200 mikrogramů

Tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta přípravku Euthyrox 50 mikrogramů obsahuje 50 mikrogramů levothyroxinum natrium.

1 tableta přípravku Euthyrox 75 mikrogramů obsahuje 75 mikrogramů levothyroxinum natrium.

1 tableta přípravku Euthyrox 88 mikrogramů obsahuje 88 mikrogramů levothyroxinum natrium. 1 tableta přípravku Euthyrox 100 mikrogramů obsahuje 100 mikrogramů levothyroxinum natrium.

1 tableta přípravku Euthyrox 112 mikrogramů obsahuje 112 mikrogramů levothyroxinum natrium

1 tableta přípravku Euthyrox 125 mikrogramů obsahuje 125 mikrogramů levothyroxinum natrium.

1 tableta přípravku Euthyrox 137 mikrogramů obsahuje 137 mikrogramů levothyroxinum natrium

1 tableta přípravku Euthyrox 150 mikrogramů obsahuje 150 mikrogramů levothyroxinum natrium.

1 tableta přípravku Euthyrox 200 mikrogramů obsahuje 200 mikrogramů levothyroxinum natrium

Pomocné látky: obsahuje laktózu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

téměř bílé, kulaté, ploché tablety se skosenými hranami, s dělicí rýhou na obou stranách, na jedné straně s označením:

Euthyrox 50 mikrogramů EM 50
Euthyrox 75 mikrogramů EM 75
Euthyrox 88 mikrogramů EM 88
Euthyrox 100 mikrogramů EM 100
Euthyrox 112 mikrogramů EM 112

Euthyrox 125 mikrogramů EM 125
Euthyrox 137 mikrogramů EM 88
Euthyrox 150 mikrogramů EM 150
Euthyrox 200 mikrogramů EM 200

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

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

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.

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 ² 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

Denní dávky mohou být podávány v jedné dávce.

Způsob podání: jednorázová denní dávka ráno nalačno, půl hodiny před snídaní, zapít 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 hypothyreózy 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

- Přípravek je kontraindikovaný u pacientů s hypersensitivitou na léčivou látku nebo jinou složku přípravku.
- 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 není indikována během těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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 sekundární hypotyreózy musí být stanovena příčina před podáním substituční léčby a v případě potřeby musí být zahájena substituční léčba kompenzované adrenální nedostatečnosti.

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

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 nejsou vhodné pro snižování tělesné hmotnosti. Fyziologické dávky nevyvolávají snížení tělesné hmotnosti u eutyroidních pacientů. Suprafyziologické dávky mohou vyvolat závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky (viz bod 4.9)

Jakmile je léčba levothyroxinem zahájena, je doporučeno upravit dávkování podle klinické odpovědi pacienta a laboratorního vyšetření, pokud dojde k převedení na jiný produkt.

Tento přípravek obsahuje laktózu, a proto by neměli pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí laktózy, deficitem Lapp laktázy nebo malabsoprcí glukózy-galaktózy tento přípravek užívat.

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

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 antikoagulancia 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 antikoagulancia.

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 plasmatických 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.

Cholestyramin, kolestipol

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

Léky obsahující hliník, železo, uhličitan vápenatý

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. To samé platí pro léky obsahující železo a uhličitan vápenatý.

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.

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 Těhotenství a kojení

Léčba levothyroxinem by měla být podávána shodně zvláště během těhotenství a kojení. Požadavky na dávkování se během těhotenství mohou dokonce zvýšit.

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 není v těhotenství indikována. Taková kombinace by vyžadovala vyšší dávky tyreostatik, o který je známo, že přechází do placenty a indukují hypotyreózu u dítěte.

Během těhotenství by neměl být prováděn supresní diagnostický test štítné žlázy, protože podání radioaktivních látek těhotným ženám je kontraindikováno.

Levothyroxin se vylučuje do mateřského mléka během 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, zvláště v oblasti kůže a dýchacího systému. Byly hlášeny případy angioedému.

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 přerušeni léčby 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 plasmaferéza.

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

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_{max} 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 výměnnou 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 svalch. 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, sodná sůl kroskarmelózy, želatina, monohydrát laktózy, magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte vnitřní obal ve vnějším obalu, abyste svůj lék chránili před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Vnitřní obal přípravku Euthyrox je blistr skládající se z propylenového filmu a hliníkové krycí fólie nebo z PVC filmu s hliníkovou krycí fólií.

Euthyrox 50 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 50, 100 tablet.
Euthyrox 75 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.
Euthyrox 88 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.
Euthyrox 100 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.
Euthyrox 112 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.
Euthyrox 125 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 50, 100 tablet.
Euthyrox 137 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.
Euthyrox 150 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 50, 100 tablet.
Euthyrox 200 mikrogramů: Al/PP blistr nebo Al/PVC blistr, krabička. 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny síly či velikosti balení.

6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck KGaA, Darmstadt, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Euthyrox 50 mikrogramů: 56/804/92-A/C
Euthyrox 75 mikrogramů: 56/230/98-C
Euthyrox 88 mikrogramů: 56/460/11-C
Euthyrox 100 mikrogramů: 56/035/80-S/C
Euthyrox 112 mikrogramů: 56/461/11-C
Euthyrox 125 mikrogramů: 56/231/98-C
Euthyrox 137 mikrogramů: 56/462/11-C
Euthyrox 150 mikrogramů: 56/804/92-B/C
Euthyrox 200 mikrogramů: 56/463/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Euthyrox 75, 125 mikrogramů	:	21.4.2004/ 9.2.2011
Euthyrox 50, 150 mikrogramů	:	21.4.2004/ 21.4.2010
Euthyrox 100 mikrogramů	:	5.11.2000/ 20.1.2010
Euthyrox 88, 112, 137, 200 mikrogramů	:	20.7. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.7. 2011