

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tirosintsol 13 mikrogramov
Tirosintsol 25 mikrogramov
Tirosintsol 50 mikrogramov
Tirosintsol 75 mikrogramov
Tirosintsol 88 mikrogramov
Tirosintsol 100 mikrogramov
Tirosintsol 112 mikrogramov
Tirosintsol 125 mikrogramov
Tirosintsol 137 mikrogramov
Tirosintsol 150 mikrogramov
Tirosintsol 175 mikrogramov
Tirosintsol 200 mikrogramov
perorálny roztok v jednodávkovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 13 mikrogramov obsahuje 13 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 25 mikrogramov obsahuje 25 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 50 mikrogramov obsahuje 50 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 75 mikrogramov obsahuje 75 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 88 mikrogramov obsahuje 88 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 100 mikrogramov obsahuje 100 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 112 mikrogramov obsahuje 112 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 125 mikrogramov obsahuje 125 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 137 mikrogramov obsahuje 137 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 150 mikrogramov obsahuje 150 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 175 mikrogramov obsahuje 175 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

1 ml perorálneho roztoku Tirosintsol 200 mikrogramov obsahuje 200 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok dodávaný v 1 ml bielom, nepriehľadnom jednodávkovom obale.

Každý jednodávkový obal je označený farebným štítkom so silou dávky a názvom lieku (Tirosintol).

| Sila [mikrogram] | Farba |
|------------------|---------------|
| 13 | Zelená |
| 25 | Oranžová |
| 50 | Biela |
| 75 | Fialová |
| 88 | Olivová |
| 100 | Žltá |
| 112 | Ružová |
| 125 | Hnedá |
| 137 | Tyrkysová |
| 150 | Modrá |
| 175 | Svetlofialová |
| 200 | Svetloružová |

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba benígnej strumy s eutyroidnou funkciou
- Profylaxia rekurentnej strumy po resekcii štítnej žľazy s eutyroidnou funkciou, v závislosti od pooperačného hormonálneho stavu
- Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy pri hypotyreóze
- Supresívna liečba malígneho nádoru štítnej žľazy
- Podporná liečba tyreostatickej liečbe hypertyreózy
- Supresný test štítnej žľazy

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na dosiahnutie individuálnych potrieb liečby pacientov sú k dispozícii jednodávkové obaly so silou v rozsahu od 13 do 200 mikrogramov sodnej soli levotyroxínu, takže pacientom v ideálnom prípade stačí užiť obsah jedného jednodávkového obalu.

Odporúčané dávkovanie slúži ako odborné usmernenie.

Individuálna denná dávka sa má stanoviť na základe diagnostických laboratórnych testov a klinických vyšetrení.

Vzhľadom na to, že niektorí pacienti majú počas liečby zvýšené koncentrácie T4 a fT4, spoľahlivejším ukazovateľom pre ďalší priebeh liečby je bazálna sérová koncentrácia tyreotropínu - hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (*thyroid-stimulating hormone*, TSH).

S výnimkou novorodencov, u ktorých je dôležitá rýchla substitúcia, má liečba hormónmi štítnej žľazy začať nízkou dávkou, ktorú je potrebné postupne zvyšovať každé 2 až 4 týždne, až kým sa nedosiahne plná udržiavacia dávka.

Starším pacientom, pacientom s ischemickou chorobou srdca a pacientom so závažnou alebo dlhotrvajúcou hypotyreózou je potrebné venovať zvláštnu pozornosť na začiatku liečby hormónmi štítnej žľazy. Má sa podať nízka počiatková dávka (napr. 13 mikrogramov/deň) a táto dávka sa má pomaly zvyšovať v dlhších intervaloch (napr. postupné zvyšovanie dennej dávky o 13 mikrogramov

každých 14 dní) pri častom monitorovaní hladín hormónov štítnej žľazy. Musí sa zväziť podanie nižšej než optimálnej dávky poskytujúcej úplnú substitučnú liečbu.

Skúsenosť ukázala, že nižšie dávky sú dostatočné aj u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou a u pacientov s veľkou adenomatóznou strumou.

Dospelí:

Dávka: pozri tabuľku.

| Indikácia | Odporúčaná dávka (množstvo mikrogramov sodnej soli levotyroxínu/deň) |
|---|---|
| Benígna struma s eutyroidnou funkciou | 75 – 200 |
| Profylaxia rekurentnej strumy po resekcii štítnej žľazy | 75 – 200 |
| Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy pri hypotyreóze | |
| – počiatočná dávka | 25 – 50 |
| – udržiavacia dávka | 100 – 200 |
| Podporná terapia k tyreostatickej liečbe hypertyreózy | 50 – 100 |
| Supresívna liečba malígneho nádoru štítnej žľazy | 150 – 300 |
| Diagnostické použitie na supresný test štítnej žľazy | 2 x 100 alebo 1 x 200 (po dobu 14 dní pred scintigrafickým vyšetrením) |

Pediatrická populácia

Udržiavacia dávka je zvyčajne 100 až 150 mikrogramov na m² plochy povrchu tela.

Pre novorodencov a dojčatá s vrodenou hypotyreózou, u ktorých je dôležitá rýchla substitúcia, je počiatočná odporúčaná dávka 10 až 15 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti (*body weight*, BW) denne počas prvých 3 mesiacov. Potom sa dávka upravuje individuálne na základe klinických nálezov a hladín hormónov štítnej žľazy a TSH.

Pre deti so získanou hypotyreózou je počiatočná odporúčaná dávka 13 až 50 mikrogramov denne. Dávka sa má zvyšovať postupne každé 2 až 4 týždne na základe klinických nálezov a hladín hormónov štítnej žľazy a TSH, až kým sa nedosiahne dávka na úplnú substitúciu.

Dĺžka liečby

Pri hypotyreóze, strumektómii alebo tyreoidektómii malígneho nádoru štítnej žľazy a profylaxii rekurentnej strumy po resekcii štítnej žľazy je liečba zvyčajne celoživotná. Podporná terapia k liečbe hypertyreózy je indikovaná na obdobie, počas ktorého sa podávajú tyreostatiká.

Pri benígnej strume s eutyroidnou funkciou je potrebná dĺžka liečby 6 mesiacov až 2 roky. Ak nebola medikamentózna liečba počas tohto obdobia dostatočne účinná, je potrebné zväziť chirurgickú liečbu strumy alebo liečbu rádiojódom.

Spôsob podávania

Celková denná dávka levotyroxínu sa najlepšie užíva ako jedna dávka, ráno nalačno, najmenej pol hodiny pred raňajkami.

Dojčatám sa podáva celková denná dávka najmenej pol hodiny pred prvým jedlom daného dňa.

Tirosintol sa môže podávať vo vode alebo priamo do úst:

- Pre podanie roztoku vo vode sa má obsah jedného jednodávkového obalu vytlačiť do pohára alebo šálky vody. Zriedený roztok sa má zamiešať a ihneď užiť. Pohár alebo šálka sa majú opláchnuť ďalšou vodou a obsah sa má užiť, aby sa zabezpečilo podanie celkovej dávky. Tirosintol sa nesmie riediť v médiu inom ako voda. Jednodávkový obal sa má otvoriť a roztok pripraviť bezprostredne pred užitím.
- Pre priame podanie roztoku (bez vody) sa má obsah jednodávkového obalu buď vytlačiť do úst alebo na lyžicu a ihneď užiť; u novorodencov a dojčiat sa má obsah jednodávkového obalu vytlačiť na vnútornú stranu líca alebo na lyžičku a ihneď užiť.
- Pre uvoľnenie roztoku z jednodávkového obalu sa má po otočení vrchného uzáveru obal otočiť hore dnom a stredná, väčšia časť obalu sa má stlačiť medzi prvým prstom a palcom, potom sa má tlak uvoľniť **na niekoľko sekúnd**.
- Pri držaní obalu hore dnom sa má tento krok opakovať **minimálne 5-krát, kým z obalu nevyjde žiadny tekutý liek**.

4.3 Kontraindikácie

Intolerancia liečiva alebo jednej z pomocných látok obsiahnutých v lieku Tirosintol.
Neličená adrenokortikálna insuficiencia, neličený hypopituitarizmus a neličená hypertyreóza.
Liečba liekom Tirosintol sa nesmie začať pri akútnom infarkte myokardu, akútnej myokartitíde alebo akútnej pankreatitíde.

Kombinovaná liečba hypertyreózy levotyroxínom a tyreostatikami nie je indikovaná počas gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby hormónmi štítnej žľazy alebo vykonaním supresného testu štítnej žľazy sa musia vylúčiť alebo liečiť nasledujúce ochorenia alebo zdravotné stavy: koronárna insuficiencia, angína pectoris, artérioskleróza, hypertenzia, hypopituitarizmus a adrenokortikálna insuficiencia, aby sa zabránilo akútnej adrenálnej insuficiencii (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby hormónmi štítnej žľazy je potrebné tiež vylúčiť alebo vyliečiť tyreoidálnu autonómiu.

Pri začatí liečby levotyroxínom u pacientov s rizikom psychotických porúch sa odporúča začať liečbu nízkou dávkou levotyroxínu a na začiatku liečby ju pomaly zvyšovať. Odporúča sa pacienta sledovať. Ak sa vyskytnú prejavy psychotických porúch, je potrebné zvážiť úpravu dávky levotyroxínu.

U pacientov s koronárnou insuficienciou, zlyhávaním srdca alebo tachykardickými arytmiami je potrebné sa vyhnúť aj miernej, liekmi indukovanej hypertyreóze. V týchto prípadoch sú preto potrebné časté kontroly hladín hormónov štítnej žľazy.

V prípade sekundárnej hypotyreózy sa musí pred podaním substitučnej liečby najprv stanoviť príčina. V prípade diagnostikovania kompenzovanej adrenokortikálnej insuficiencie a ak je to potrebné, sa musí začať vhodná substitučná liečba.

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.

Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa levotyroxín podáva pacientom so známou anamnézou epilepsie. Zriedkavo boli hlásené záchvaty v súvislosti so začatím liečby levotyroxínom a môžu súvisieť s účinkom hormónov štítnej žľazy na prah vzniku záchvatov.

Pri podozrení na tyreoidálnu autonómiu sa musí vykonať TRH test alebo supresný scintigram.

U postmenopauzálnych žien s hypotyreózou a so zvýšeným rizikom osteoporózy, ktoré dostávajú liečbu levotyroxínom, je potrebné starostlivo sledovať činnosť ich štítnej žľazy, aby sa predišlo

suprafyziologickým koncentráciám levotyroxínu v krvi.

Levotyroxín sa nesmie podávať pri hypertyroidných metabolických stavoch, s výnimkou podpornej terapie k tyreostatickej liečbe hypertyreózy.

Hormóny štítnej žľazy nie sú vhodné na znižovanie telesnej hmotnosti. U eutyroidných pacientov fyziologické dávky nespôsobujú redukciu telesnej hmotnosti. Suprafyziologické dávky môžu vyvolať závažné alebo dokonca život ohrozujúce nežiaduce účinky, najmä v kombinácii s niektorými liekmi na znižovanie telesnej hmotnosti, napr. sympatomimetickými amínmi (pozri časť 4.9).

Ak sa vyžaduje prechod na iný liek obsahujúci levotyroxín, je potrebné počas prechodného obdobia dôkladné monitorovanie vrátane klinického a biologického monitorovania z dôvodu možného rizika nerovnováhy štítnej žľazy. U niektorých pacientov môže byť potrebná úprava dávky.

Hypotyreóza a / alebo slabšie kontrolovaná hypotyreóza môže nastať, ak sa súbežne podávajú orlistat a levotyroxín (pozri časť 4.5). Pacientom užívajúcim levotyroxín je vhodné odporučiť, aby sa poradili s lekárom predtým, ako začnú alebo prestanú užívať orlistat alebo zmenia liečbu orlistatom, pretože orlistat a levotyroxín môže byť potrebné užívať v rôznych časoch a môže byť potrebná úprava dávky levotyroxínu. Ďalej sa odporúča sledovať sérové hladiny hormónov.

Pokyny o diabetických pacientoch a pacientoch s antikoagulačnou liečbou, 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 lieky obsahujúce biotín. Ak sú dostupné, majú sa použiť alternatívne testy, ktoré nie sú citlivé na interferenciu biotínu (pozri časť 4.5).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Antidiabetiká:

Levotyroxín môže znižovať účinok antidiabetík. Z tohto dôvodu sa musia na začiatku liečby hormónmi štítnej žľazy pravidelne kontrolovať hladiny glukózy v krvi a v prípade potreby upraviť dávku antidiabetického lieku.

Kumarínové deriváty:

Účinok antikoagulačnej liečby sa môže zvýšiť, pretože levotyroxín vytesňuje antikoagulancia z väzby na plazmatické bielkoviny. Z tohto dôvodu sa musia na začiatku liečby hormónmi štítnej žľazy pravidelne kontrolovať koagulačné parametre a v prípade potreby upraviť dávku antikoagulancia.

Kolestyramín, kolestipol:

Požitie živíc s vlastnosťami iónomeničov, ako je kolestyramín a kolestipol, inhibuje absorpciu levotyroxínu. Levotyroxín sa preto musí užívať 4 - 5 hodín pred podaním takýchto liekov.

Lieky obsahujúce hliník, železo alebo vápnik:

O liekoch obsahujúcich hliník (antacidá, sukralfát) sa v literatúre uvádza, že môžu znižovať účinok levotyroxínu. Levotyroxín sa preto má podávať najmenej dve hodiny pred podaním liekov

obsahujúcich hliník.

To isté platí pre lieky obsahujúce železo a soli vápnika.

Salicyláty, dikumarol, furosemid, klofibrát, fenytoín:

Salicyláty, dikumarol, furosemid vo vysokých dávkach (250 mg), klofibrát, fenytoín a ďalšie liečivá môžu vytesniť levotyroxín z väzby na plazmatické bielkoviny, následkom čoho stúpne frakcia fT4.

Propyltiouracyl, glukokortikoidy, betasympatolytiká, amiodarón a jód obsahujúce kontrastné látky:
Tieto liečivá inhibujú periférnu konverziu T4 na T3.

Amiodarón môže vzhľadom na vysoký obsah jódu spôsobiť hypertyreózu alebo hypotyreózu. Zvláštna pozornosť sa odporúča v prípade nodulárnej strumy s možnou nerozpoznanou tyreoidálnou autonómiou.

Sertralín, chlorochín/proguanil:

Tieto liečivá znižujú účinnosť levotyroxínu a zvyšujú hladinu TSH.

Lieky indukujúce enzýmy:

Lieky, ktoré môžu indukovať enzýmový systém v pečeni, ako napríklad barbituráty a lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum L.*), môžu zvýšiť hepatálny klírens levotyroxínu. U pacientov na hormonálnej substitučnej liečbe štítnej žľazy sa môže preto vyžadovať zvýšenie dávky hormónov štítnej žľazy, ak sa tieto lieky podávajú súbežne.

Estrogény:

Ženy užívajúce antikoncepčné lieky s obsahom estrogénu alebo ženy po menopauze užívajúce hormonálnu substitučnú liečbu môžu mať zvýšenú potrebu levotyroxínu.

Inhibitory proteáz

Inhibitory proteáz (napr. ritonavir, indinavir, lopinavir) môžu ovplyvniť účinok levotyroxínu. Odporúča sa starostlivé sledovanie parametrov hormónov štítnej žľazy. V prípade potreby sa musí upraviť dávka levotyroxínu.

Sevelamer

Existujú hlásenia, že sevelamer môže zvýšiť hladiny TSH u pacientov liečených súbežne sevelamerom a levotyroxínom. U pacientov užívajúcich oba lieky sa preto odporúča pozornejšie monitorovať hladiny TSH.

Inhibitory tyrozínkinázy:

Inhibitory tyrozínkinázy (napr. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib) môžu znižovať účinok levotyroxínu. U pacientov sa preto odporúča sledovať zmeny funkcie štítnej žľazy na začiatku a na konci súbežnej liečby. Ak je to potrebné, dávka sa musí upraviť.

Orlistat

Hypotyreóza a/alebo slabšie kontrolovaná hypotyreóza môže nastať, ak sa v rovnakom čase užívajú orlistat a levotyroxín. Môže to nastať z dôvodu zníženej absorpcie solí jódu a/alebo levotyroxínu. Pred začiatkom liečby liekmi s obsahom orlistatu (napr. alli) sa pacienti užívajúci levotyroxín majú poradiť s lekárom, pretože orlistat a levotyroxín môže byť potrebné užívať v rôznych časoch a dávku levotyroxínu bude možno potrebné upraviť.

Inhibitory protónovej pumpy (PPI, proton pump inhibitors):

Súbežné podávanie s PPI môže spôsobiť zníženie absorpcie hormónov štítnej žľazy vzhľadom na zvýšenie pH vo vnútri žalúdka v dôsledku PPI.

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

Pri ukončovaní liečby PPI je potrebná opatrnosť.

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).

Produkty s obsahom sóje:

Produkty s obsahom sóje môžu znižovať intestinálnu absorpciu levotyroxínu. Môže byť potrebná úprava dávky levotyroxínu, obzvlášť na začiatku liečby alebo po jedle s obsahom sóje.

4.6 Gravidita a laktácia

Liečba levotyroxínom sa má predovšetkým počas gravidity a dojčenia podávať dôsledne. Požiadavky na dávkovanie sa môžu počas gravidity dokonca zvýšiť.

Gravidita

Skúsenosti ukázali, že pri odporúčanom dávkovacom rozmedzí počas gravidity nespôsobuje levotyroxín žiadne malformácie ani nemá fetálnu/neonatólnu toxicitu u ľudí. Neonatólny vývin závisí od činnosti štítnej žľazy matky. Tyroxín je nevyhnutný pre vývin mozgu dojčaťa. Z tohto dôvodu sa v neprerušovanej liečbe hormónmi štítnej žľazy musí pokračovať najmä v gravidite. Počas gravidity môže byť potrebné dávku zvýšiť.

Vzhľadom na to, že zvýšenie sérového TSH sa môže vyskytnúť už v 4. týždni gravidity, u gravidných žien, ktoré užívajú levotyroxín, sa má počas každého trimestra vyšetriť TSH s cieľom potvrdiť, že hodnoty TSH v sére matky sú v rámci referenčného rozsahu špecifického pre každý trimester gravidity. Zvýšená hladina TSH v sére sa má upraviť zvýšením dávky levotyroxínu. Keďže hladiny TSH po pôrode sú podobné hodnotám ako pred počatím, dávka levotyroxínu sa má ihneď po pôrode upraviť na dávku podávanú pred graviditou. Sérová hladina TSH sa má vyšetriť 6 – 8 týždňov po pôrode.

Dojčenie

Levotyroxín sa vylučuje do materského mlieka; avšak koncentrácie dosiahnuté pri odporúčanom rozsahu dávok nie sú dostatočné na vyvolanie hypertyreózy alebo supresie sekrécie TSH u novorodencov. Levotyroxín sa môže užívať počas laktácie.

Použitie ako podporná liečba s tyreostatikami

Levotyroxín sa nemá podávať spolu s tyreostatickým liekom pri hypertyreóze počas gravidity. Levotyroxín zvyšuje potrebnú dávku tyreostatík. Keďže tyreostatiká prechádzajú placentou ľahšie ako levotyroxín, kombinovaná liečba môže vyvolať hypotyreózu u plodu. Na liečbu hypertyreózy sa preto majú počas gravidity používať iba tyreostatiká.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže levotyroxín je identický s prirodzene sa vyskytujúcim hormónom štítnej žľazy, neočakáva sa, že by Tirosintol mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri správnom užívaní a sledovaní klinických nálezov a diagnostických laboratórnych hodnôt sa počas liečby liekom Tirosintol očakávajú zanedbateľné nežiaduce účinky. Ak nie je tolerovaná sila dávky alebo ak sa kvôli individuálnej potrebe neúmyselne dosiahnu suprafyziologické dávky (t.j. predávkovanie), môžu sa vyskytnúť také príznaky, ktoré sa vyskytujú pri hypertyreóze, ako sú

tachykardia, palpitácie, srdcové arytmie, angína pectoris, bolesť hlavy, svalová slabosť a kŕče, návaly tepla, horúčka, vracanie, poruchy menštruácie, pseudotumor cerebri, tremor, vnútorný nepokoj, insomnia, hyperhydróza, úbytok telesnej hmotnosti a hnačka.

V takýchto prípadoch je potrebné dennú dávku znížiť alebo liečbu na niekoľko dní prerušiť. Len čo nežiaduce účinky vymiznú, liečbu je možné obnoviť s opatrným titrovaním dávky.

V prípade precitlivivosti na ktorúkoľvek zložku lieku Tirosintol sa môžu vyskytnúť alergické reakcie, najmä v oblasti kože a dýchacieho systému.

Nežiaduce reakcie (tabuľka 1) boli klasifikované podľa ich frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 – Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
|--|-------------------------------|
| Neznáme | Angioedém, vyrážka, urtikária |

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 **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zvýšená hladina T3 je spoľahlivejším ukazovateľom predávkovania ako zvýšené hladiny T4 alebo fT4.

V prípade predávkovania sa objavia príznaky, ktoré vykazujú výrazné zvýšenie metabolickej aktivity (pozri časť 4.8). V závislosti od rozsahu predávkovania sa odporúča, aby pacient prestal užívať perorálny roztok a podstúpil vyšetrenie.

Príznaky sa môžu prejaviť ako výrazné betaadrenergne účinky, ako sú tachykardia, stavy úzkosti, nepokoj a hyperkinéza. Príznaky možno zmierniť betablokátormi. Pri extrémne vysokých dávkach môže pomôcť plazmaferéza.

U predisponovaných pacientov boli hlásené izolované prípady záchvatovo prekročení individuálneho tolerančného limitu dávky.

Predávkovanie levotyroxínom môže viesť k príznakom hypertyreózy a môže viesť k akútnej psychóze, predovšetkým u pacientov s rizikom psychotických porúch.

Po predávkovaní (so suicidálnym úmyslom) bola bez komplikácií u ľudí tolerovaná dávka 10 mg levotyroxínu.

U pacientov, ktorí dlhoročne zneužívali levotyroxín, bolo hlásených niekoľko prípadov náhleho zastavenia srdca.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny štítnej žľazy

ATC kód: H03AA01

Syntetický levotyroxín, ktorý Tirosintol obsahuje, má rovnaký účinok ako prirodzene sa vyskytujúci hormón štítnej žľazy, ktorý sa prevažne tvorí v štítnej žľaze. V periférnych orgánoch sa konvertuje na T3 a rovnako ako endogénny hormón vyvoláva špecifické účinky na T3 receptoch. Telo nie je schopné rozlíšiť endogénny a exogénny levotyroxín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálne podaný levotyroxín sa vstrebáva takmer výlučne v hornej časti tenkého čreva. V závislosti na liekovej forme je absorpcia až do maximálne 80 %. T_{max} je medzi 1 až 5 hodinami.

Po začatí perorálnej liečby nastupuje účinok po 3 - 5 dňoch. Levotyroxín vykazuje extrémne vysokú väzbu na plazmatické proteíny, až 99,97 %. Kovalentná väzba sa nevyskytuje; a tak sa hormón viazaný na plazmatické bielkoviny neustále a veľmi rýchlo vymieňa s frakciou voľného hormónu.

Vzhľadom na svoju vysokú väzbovosť na bielkoviny nie je levotyroxín odstrániteľný z tela hemodialýzou ani hemoperfúziou.

Eliminačný polčas levotyroxínu je priemerne približne 7 dní. Pri hypertyreóze je kratší (3 - 4 dni), zatiaľ čo pri hypotyreóze je dlhší (približne 9 - 10 dní). Distribučný objem dosahuje 10 - 12 litrov. Jedna tretina levotyroxínu vyskytujúceho sa mimo štítnej žľazy sa nachádza v pečeni a môže sa rýchlo vymieňať s levotyroxínom v sére. Hormóny štítnej žľazy sa metabolizujú najmä v pečeni, obličkách, mozgu a svaloch. Metabolity sa vylučujú močom a stolicou. Metabolický klírens je približne 1,2 l plazmy denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

Levotyroxín má veľmi slabú akútnu toxicitu.

Chronická toxicita:

Chronická toxicita levotyroxínu bola skúmaná na rozličných druhoch zvierat (potkan, pes). Pri vysokých dávkach boli u potkanov pozorované prejavy hepatopatie, zvýšený výskyt spontánnych nefróz ako aj zmeny v hmotnosti orgánov.

Reprodukčná toxicita:

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity u zvierat.

Mutagenita:

Nie sú dostupné žiadne informácie o mutagénnom potenciále levotyroxínu. Doteraz však nie sú známe žiadne zistenia či dôkazy naznačujúce možnosť poškodenia potomstva zapríčineného zmenami v genóme spôsobenými hormónmi štítnej žľazy.

Karcinogenita:

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie s levotyroxínom na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Po prvom otvorení vrecka: 15 dní

Po prvom otvorení jednodávkového obalu: liek sa musí použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie otvoreného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml biely, nepriehľadný jednodávkový obal z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) v polyetyléntereftalát/hliník/polyetylénovom (PET/AlU/PE) vrecku obsahujúcom pásik s 5 jednodávkovými obalmi.

Veľkosť balenia: 30 jednodávkových obalov.

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 REGISTRÁCI

IBSA Slovakia s.r.o.
Mýtna 42
811 07 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Tirosintol 13 mikrogramov: 56/0306/19-S
Tirosintol 25 mikrogramov: 56/0307/19-S
Tirosintol 50 mikrogramov: 56/0308/19-S
Tirosintol 75 mikrogramov: 56/0309/19-S
Tirosintol 88 mikrogramov: 56/0310/19-S
Tirosintol 100 mikrogramov: 56/0311/19-S
Tirosintol 112 mikrogramov: 56/0312/19-S
Tirosintol 125 mikrogramov: 56/0313/19-S
Tirosintol 137 mikrogramov: 56/0314/19-S
Tirosintol 150 mikrogramov: 56/0315/19-S
Tirosintol 175 mikrogramov: 56/0316/19-S

Tirosintol 200 mikrogramov: 56/0317/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14/10/2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023