

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novothyral, 100 µg + 20 µg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki Novothyral zawiera 100 mikrogramów soli sodowej lewotyroksyny oraz 20 mikrogramów soli sodowej liotyroniny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 65,88 mg, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białawe, okrągłe tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Substytucyjne leczenie niedoczynności tarczycy każdego pochodzenia:

- pierwotna niedoczynność tarczycy (dziedziczna lub nabyta, np. po chirurgicznych operacjach, napromienianiu, przyjmowaniu leków);
- wtórna niedoczynność tarczycy.

W stanie eutyreozy:

- profilaktyka nawracającego wola, po jego resekcji;
- leczenie wola nienowotworowego.

Leczenie supresyjne i substytucyjne w nowotworze złośliwym tarczycy, przede wszystkim po tyroidektomii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Podane zalecenia dotyczące dawkowania są jedynie ogólnymi wskazówkami. Zaleca się określenie indywidualnej dawki dobowej na podstawie badań laboratoryjnych oraz badania lekarskiego.

U poszczególnych pacjentów występują różnice pod względem skuteczności i tolerancji hormonów tarczycy. Z tego powodu kliniczna obserwacja pacjenta oraz kontrola stężenia hormonów ma decydujące znaczenie dla leczenia (liotyronina, TSH).

W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową lub przerwać podawanie leku na okres kilku dni. Od razu po stwierdzeniu ustąpienia działań niepożądanych można kontynuować leczenie, dawkując ostrożnie.

Zaleca się stosowanie następujących dawek (wartości orientacyjne).

### *Niedoczynność tarczycy*

Dzieci w wieku od 4 do 12 lat:

½ - 1 tabletka produktu leczniczego Novothyral na dobę.

Młodzież i dorośli:

½ - 2 tabletki produktu leczniczego Novothyral na dobę.

Zwykle dawka początkowa wynosi ½ tabletki produktu leczniczego Novothyral na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji, dawka dobową jest co dwa tygodnie zwiększana o ½ tabletki produktu leczniczego Novothyral.

Dla młodzieży i dorosłych obowiązują poniższe zalecenia dotyczące dawkowania.

### *Leczenie wola nienowotworowego*

½ - 1 tabletka produktu leczniczego Novothyral na dobę.

### *Zapobieganie nawrotom wola po jego resekcji*

½ - 1 tabletka produktu leczniczego Novothyral na dobę.

### *Stan po operacji z powodu złośliwego nowotworu tarczycy*

1-2 tabletki produktu leczniczego Novothyral na dobę.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując terapię hormonami tarczycy w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, dzieci, pacjentów z chorobą wieńcową oraz pacjentów z ciężką, długo istniejącą niedoczynnością tarczycy. Należy zastosować małą dawkę początkową, a następnie powoli zwiększać ją w dłuższych odstępach czasu, często kontrolując stężenie hormonów tarczycy.

Z praktyki wynika, że pacjenci w podeszłym wieku, z małą masą ciała oraz pacjenci z dużym wolem guzkowym wymagają stosowania mniejszej dawki całkowitej.

U pacjentów w podeszłym wieku powinno się dodatkowo podawać większą dawkę lewotyroksyny, natomiast mniejszą dawkę liotyroniny niż zwykle.

### Sposób podawania

Dawki dobowe należy przyjmować jednorazowo. Pojedynczą dawkę dobową należy przyjmować rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, najlepiej z niewielką ilością płynu (np. pół szklanki wody).

### **Czas trwania leczenia**

W przypadku niedoczynności tarczycy oraz tyroidektomii z powodu złośliwego nowotworu tarczycy, terapia jest prowadzona zazwyczaj przez całe życie, natomiast w przypadku wola nienowotworowego i profilaktyki nawrotów wola, w zależności od indywidualnych okoliczności przez okres od kilku miesięcy lub lat, nawet do końca życia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadczynność tarczycy nieznanego pochodzenia.
- Nieleczona niedoczynność przysadki.
- Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy.

Leczenia produktem Novothyral nie wolno rozpoczynać u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego, w czasie zapalenia mięśnia sercowego oraz w czasie ostrego zapalenia całego serca (pancarditis).

Podczas ciąży nie należy stosować lewotyroksyny w skojarzeniu z lekami przeciwtarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie wolno podawać hormonów tarczycy w celu zmniejszenia masy ciała. U pacjentów w stanie eutyreozy leczenie lewotyroksyną nie powoduje zmniejszenia masy ciała. Duże dawki leku mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania dużych dawek lewotyroksyny w skojarzeniu z niektórymi substancjami na odchudzanie, np. z lekami sympatykomimetycznymi (patrz punkt 4.9).

Przed rozpoczęciem leczenia hormonami tarczycy należy wykluczyć następujące choroby lub rozpocząć ich leczenie: niewydolność wieńcowa, dławica piersiowa, miażdżyca naczyń, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy, autonomiczna czynność tarczycy.

Na początku stosowania hormonów tarczycy u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych należy szczególnie monitorować i rozpoczynać leczenie od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać. W przypadku pojawienia się objawów psychiatrycznych, należy rozważyć dostosowanie dawki lewotyroksyny.

U pacjentów z niewydolnością wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca z tachykardią należy unikać nawet niewielkiej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W takich przypadkach należy często kontrolować stężenie hormonów tarczycy.

W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy należy przed rozpoczęciem terapii zastępczej wyjaśnić jej przyczynę i, w razie potrzeby, przy współistnieniu niewydolności kory nadnerczy, rozpocząć odpowiednią terapię zastępczą.

W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy, należy zastosować odpowiednią terapię zastępczą przed rozpoczęciem stosowania lewotyroksyny, aby zapobiec ostrej niewydolności kory nadnerczy (patrz punkt 4.3).

W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy, należy przed leczeniem przeprowadzić test z TRH lub wykonać scyntyografię supresyjną.

Rozpoczynając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy.

U kobiet po menopauzie z niedoczynnością tarczycy ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy, należy unikać większego niż fizjologiczne stężenia lewotyroksyny w surowicy i w związku z tym należy bardzo starannie kontrolować parametry czynności tarczycy.

Jeśli konieczna jest zmiana na inny produkt zawierający lewotyroksynę, wymagana jest ścisła kontrola, w tym monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych w okresie przejściowym, ze względu na potencjalne ryzyko zaburzeń równowagi hormonów tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki.

Stosując jednocześnie hormony tarczycy z orlistatem może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) pogorszenia kontroli niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.5). Pacjenci przyjmujący lewotyroksynę powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem leczenia orlistatem. Oba leki powinny być przyjmowane o różnych porach dnia; konieczna może być także zmiana dawki lewotyroksyny. Zaleca się również monitorowanie pacjentów okresowo kontrolując stężenie hormonu w surowicy.

Novothyral zawiera 65,88 mg laktozy jednowodnej. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Novothyral zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Inhibitory proteazy*

Inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, lopinawir) mogą wpływać na działanie lewotyroksyny. Zaleca się ścisłą kontrolę parametrów hormonów tarczycy. W razie konieczności należy dostosować dawkę produktu Novothyral.

#### **Wpływ hormonów tarczycy na inne produkty lecznicze**

##### *Leki przeciwcukrzycowe*

Hormony tarczycy mogą osłabiać działanie leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. Z tego powodu na początku terapii hormonami tarczycy należy często kontrolować stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby zmodyfikować dawkowanie leków przeciwcukrzycowych.

##### *Pochodne kumaryny*

Lewotyroksyna/liotyronina może nasilać działanie środków przeciwzakrzepowych poprzez wypieranie ich z wiązań z białkami, co może zwiększać ryzyko krwawień, np. do OUN czy przewodu pokarmowego, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Z tego względu konieczne jest regularne kontrolowanie parametrów krzepnięcia na początku leczenia oraz przy jednoczesnym przyjmowaniu pochodnych kumaryny. W razie konieczności należy dostosować dawkę leku przeciwzakrzepowego.

#### **Następujące produkty lecznicze nasilają działanie hormonów tarczycy**

##### *Salicylany, dikumarol, furosemid, klofibrat*

Salicylany, dikumarol, furosemid w dużych dawkach (250 mg), klofibrat i inne substancje mogą wypierać lewotyroksynę/liotyroninę z jej połączeń z białkami osocзовymi, powodując zwiększone stężenie wolnych hormonów (frakcji fT<sub>4</sub>).

##### *Fenytoina*

Fenytoina może wpływać na działanie lewotyroksyny poprzez wypieranie jej z wiązań z białkami osocza w ten sposób zwiększając stężenie fT<sub>4</sub> i fT<sub>3</sub>. Fenytoina przyspiesza metabolizm lewotyroksyny w wątrobie. Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów tarczycy. Szybkie dożylnie podanie fenytoiny może prowadzić do pojawienia się podwyższonych stężeń w osoczu wolnej lewotyroksyny, jak również liotyroniny, a w pojedynczych przypadkach zwiększa możliwość powstania zaburzeń rytmu serca.

#### **Następujące produkty lecznicze osłabiają działanie hormonów tarczycy**

##### *Inhibitory pompy protonowej (IPP)*

Jednoczesne stosowanie z IPP może spowodować zmniejszenie wchłaniania hormonów tarczycy, ze względu na zwiększenie wewnątrzżołądkowego pH spowodowane działaniem IPP. Zaleca się regularne monitorowanie czynności tarczycy i monitorowanie kliniczne z możliwym zwiększeniem dawki hormonów tarczycy.

##### *Orlistat*

Podczas jednoczesnego podawania lewotyroksyny z orlistatem może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) pogorszenia kontroli niedoczynności tarczycy. Może to być skutkiem zmniejszonego wchłaniania soli jodu i (lub) lewotyroksyny.

### *Sewelamer*

Sewelamer może zmniejszać wchłanianie lewotyroksyny, dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów czy nie występują u nich zmiany czynności tarczycy na początku lub pod koniec leczenia skojarzonego i w razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego Novothyral.

### *Inhibitory kinazy tyrozynowej*

Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. imatynib, sunitynib) mogą zmniejszać skuteczność lewotyroksyny, dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów czy nie występują u nich zmiany czynności tarczycy na początku lub pod koniec jednoczesnego leczenia tymi lekami i w razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego Novothyral.

### *Cholestyramina, kolestypol*

Żywnice jonowymiennie, takie jak cholestyramina lub kolestypol, hamują wchłanianie hormonów tarczycy. Dlatego Novothyral należy stosować od 4 do 5 godzin przed przyjęciem tych produktów.

### *Glin, żelazo i sole wapnia*

Według doniesień literaturowych leki zawierające glin (leki zobojętniające, sukralfat) mogą osłabiać działanie hormonów tarczycy, dlatego produkty zawierające hormony tarczycy należy stosować co najmniej 2 godziny przed podaniem leków zawierających glin. To samo dotyczy produktów leczniczych zawierających żelazo oraz sole wapnia.

### *Propylotiouracyl, glikokortykosteroidy, leki blokujące receptory beta-adrenolityczne, amiodaron oraz środki kontrastowe zawierające jod*

Substancje te hamują przekształcanie  $T_4$  w  $T_3$  w tkankach obwodowych.

Z uwagi na dużą zawartość jodu amiodaron może indukować nadczynność tarczycy, jak i niedoczynność tarczycy. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku wola guzkowego z możliwą nierozpoznaną autonomiczną czynnością tarczycy.

### *Sertralina, chlorochina/proguanil*

Substancje te zmniejszają skuteczność hormonów tarczycy oraz zwiększają stężenie TSH w surowicy.

### *Leki pobudzające enzymy wątrobowe*

Substancje o właściwościach pobudzających enzymy wątrobowe (np. barbiturany, karbamazepina) mogą zwiększać klirens wątrobowy hormonów tarczycy.

### *Estrogeny*

U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny lub u kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą zapotrzebowanie na hormony tarczycy może się zwiększyć.

## **Interakcje z pokarmem**

### *Produkty zawierające soję*

Produkty zawierające soję mogą zmniejszać wchłanianie produktu Novothyral w jelitach. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu Novothyral, szczególnie na początku lub po zakończeniu suplementacji produktami zawierającymi soję.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Leczenie lewotyroksyną powinno być prowadzone konsekwentnie, zwłaszcza w okresie ciąży i karmienia piersią. W czasie ciąży zapotrzebowanie na lewotyroksynę może być nawet większe. Ze względu na zwiększone stężenie TSH w surowicy, które może wystąpić już w 4 tygodniu ciąży, kobiety w ciąży przyjmujące lewotyroksynę powinny kontrolować stężenie TSH w trakcie każdego trymestru ciąży, w celu potwierdzenia, że wartości TSH w surowicy matki mieszczą się w referencyjnym zakresie dla każdego trymestru ciąży. Zwiększone stężenie TSH w surowicy powinno zostać obniżone poprzez zwiększenie dawki lewotyroksyny. Po porodzie należy bezzwłocznie przywrócić dawkowanie sprzed ciąży, ponieważ stężenie TSH po porodzie jest

porównywalne do wartości sprzed ciąży. Stężenie TSH w surowicy powinno osiągnąć prawidłowe wartości od 6 do 8 tygodni po porodzie.

Nadmiernie duże dawki hormonów tarczycy w czasie ciąży mogą mieć negatywny wpływ na płód i rozwój postnatalny.

### Ciąża

Novothyral jest produktem leczniczym złożonym zawierającym lewotyroksynę i liotyroninę.

Brak jest dowodów na teratogeny wpływ produktu leczniczego i (lub) toksyczność dla płodu u człowieka podczas stosowania w zalecanych dawkach terapeutycznych.

Aktualnie dostępne informacje na temat liotyroniny sugerują, że ekspozycja na liotyroninę podczas życia płodowego niesie ze sobą ryzyko rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych u dziecka. Chociaż nie ma żadnych danych dotyczących stosowania liotyroniny w okresie ciąży lub są one ograniczone, w ramach środków zapobiegawczych nie zaleca się stosowania liotyroniny w okresie ciąży w skojarzeniu z lewotyroksyną ani w monoterapii.

Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub zajdzie w ciążę, należy zmienić leczenie na monoterapię lewotyroksyną, jeśli jest to możliwe.

Podczas ciąży nie należy stosować lewotyroksyny w skojarzeniu z lekami przeciwtarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy.

### Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią lewotyroksyna/liotyronina przenikają do mleka ludzkiego, niemniej jednak stężenia osiągnane przy stosowaniu zalecanych dawek terapeutycznych są zbyt małe, aby mogły spowodować rozwój nadczynności tarczycy lub zahamowanie wydzielania TSH u dziecka.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono żadnych badań odnośnie wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na to, że lewotyroksyna i liotyronina mają identyczne działanie jak występujące naturalnie hormony wydzielane przez tarczycę, nie oczekuje się, że produkt leczniczy Novothyral będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku stosowania zgodnego z zaleceniami.

## **4.8 Działania niepożądane**

Jeśli produkt leczniczy Novothyral jest dawkowany zgodnie z zaleceniami oraz przeprowadzana jest kontrola parametrów klinicznych i laboratoryjnych, nie należy się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych.

Jeżeli w pojedynczych przypadkach dojdzie do nietolerancji stosowanej dawki lub przedawkowania leku, to mogą, w szczególności przy szybkim zwiększaniu dawki, pojawić się na początku leczenia objawy kliniczne typowe dla nadczynności tarczycy, jak np.: zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków i skurcze dodatkowe), tachykardia, kołatanie serca, napady dławicy piersiowej, ból głowy, osłabienie i kurcze mięśni, uderzenia gorąca, gorączka, wymioty, zaburzenia miesiączkowania, rzekomy guz mózgu, drżenia, niepokój ruchowy, bezsenność, nadmierne pocenie się, zmniejszenie masy ciała, biegunka.

W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę dobową leku lub odstawić lek na kilka dni. Po ustąpieniu działań niepożądanych można wznowić leczenie przy ostrożnym dawkowaniu produktu. W przypadku nadwrażliwości na którykolwiek ze składników produktu Novothyral mogą wystąpić reakcje uczuleniowe (wysypka, pokrzywka), zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Przedawkowanie może spowodować znaczne zwiększenie tempa metabolizmu (patrz punkt 4.8).

U predysponowanych pacjentów obserwowano pojedyncze napady drgawek, w momencie przekroczenia indywidualnego progu tolerancji dawki.

Przedawkowanie lewotyroksyny może wywołać nadczynność tarczycy i doprowadzić do ostrej psychozy, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych.

Opisano kilka przypadków nagłej śmierci sercowej u osób przez wiele lat nadużywających lewotyroksynę.

### **Postępowanie lecznicze**

Zwiększone stężenie  $T_3$  stanowi bardziej wiarygodny wskaźnik przedawkowania niż zwiększone stężenie  $T_4$  lub  $fT_4$ .

W zależności od stopnia przedawkowania zaleca się przerwanie leczenia i kontrolne badanie pacjenta. Objawy polegające na intensywnym działaniu beta-sympatykomimetycznym, takie jak tachykardia, stany lękowe, pobudzenie i hiperkineza, można złagodzić poprzez podanie leków beta-adrenolitycznych.

Po przyjęciu skrajnie dużych dawek może być pomocna plazmafereza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony tarczycy.

Kod ATC: H03AA03

Hormony lewotyroksyna ( $T_4$ ) i liotyronina ( $T_3$ ) są wytwarzane w tarczycy i stamtąd przedostają się do krwi w proporcji 10 do 1 ( $T_4$  do  $T_3$ ).

W 80% główne miejsce wytwarzania liotyroniny znajduje się jednak w narządach obwodowych (w szczególności w wątrobie i nerkach). Tam mniej więcej taka sama część lewotyroksyny ulega przekształceniu w aktywną liotyroninę i metabolicznie nieaktywną formę „reverse  $T_3$ ”. Liotyronina jest głównym hormonem produkowanym w tarczycy, podczas gdy lewotyroksyna musi być uznana za prohormon (lewotyroksyna działa około pięć razy słabiej niż liotyronina).

Podstawowy sposób działania hormonów tarczycy jako tak zwanych „hormonów indukujących” polega na indukowaniu transkrypcji genomu.

Oba hormony działają na:

- metabolizm glukozy, tłuszczów, białek i substancji mineralnych;

- zużycie tlenu;
- metabolizm tkanki kostnej, wzrost i dojrzewanie;
- czynność serca, układu krążenia i mózgu;
- jak również na inne hormony (w tym przypadku występują interakcje).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewotyroksyny sól sodowa podana doustnie na czczo jest wchłaniana maksymalnie w 80%, co wyraźnie zależy od podanej postaci produktu, natomiast liotyronina podana doustnie jest wchłaniana w 78%–95%.

Oba hormony są wchłaniane w przeważającej mierze z jelita cienkiego.

Początek działania po dożylnym podaniu lewotyroksyny i liotyroniny pojawia się w ciągu 24 godzin. Po jednorazowym podaniu doustnym liotyroniny maksymalne działanie występuje po upływie około 2–3 dni.

Po jednorazowym podaniu lewotyroksyny maksymalne działanie następuje po upływie mniej więcej 9 dni, przy czym do opóźnienia wystąpienia maksymalnego działania dochodzi prawdopodobnie wskutek przekształcenia w liotyroninę.

Po podaniu doustnym lewotyroksyny początek działania obserwuje się po 3–5 dniach.

Lewotyroksyna wiąże się z białkami osocza w 99,95%, natomiast liotyronina w 99,7%.

Mniej więcej dwie trzecie ilości lewotyroksyny wiąże się z nośnikiem globulinowym (TBG), prawie jedna trzecia z nośnikiem prealbuminowym (TBPA), a niewielka część z albuminami. Liotyronina wiąże się w przeważającej mierze z TBG i tylko niewielka jej część z TBPA i albuminami.

Wiązanie się lewotyroksyny w wysokim stopniu z białkami osocza wyjaśnia jej długi okres półtrwania wynoszący jeden tydzień oraz nieznaczną wartość współczynnika oczyszczania wynoszącą 1,2 l osocza/dobę/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Nieznacznie niższy stopień wiązania liotyroniny z białkami osocza odpowiada za krótszy okres półtrwania wynoszący 1 dzień, jak również wyższy klirens metaboliczny wynoszący 15 l osocza/dobę/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. W wyniku wiązania się w dużym stopniu z białkami osocza lewotyroksyna i liotyronina przechodzą jedynie w niewielkich ilościach do hemodializatu.

Osoczowy okres półtrwania lewotyroksyny i liotyroniny jest wydłużony w niedoczynności tarczycy, natomiast skrócony w nadczynności tarczycy.

Udowodniono, że podczas ciąży lub po terapii estrogenami wzrasta zdolność wiązania się obu hormonów. Zmniejszenie się zdolności wiązania się może wystąpić przy nasilonej hiponatremii (marskość wątroby), w związku z ciężkimi schorzeniami lub wskutek działania leków.

Oba hormony przechodzą przez łożysko jedynie w niewielkich, nie wywierających działania ilościach.

Podczas prawidłowego dawkowania do mleka ludzkiego przenikają tylko niewielkie ilości.

Lewotyroksyna i liotyronina są metabolizowane w przeważającej części w narządach obwodowych (w szczególności w wątrobie, nerkach, mięśniach i mózgu).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Toksyczność ostra*

Lewotyroksyna i liotyronina wykazują bardzo małą toksyczność ostrą.

W przypadkach zatruc (próby samobójcze) dawki do 10 mg lewotyroksyny były tolerowane bez powikłań. Wystąpienie poważnych powikłań możliwe jest w przypadku choroby wieńcowej.

### *Toksyczność przewlekła*

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono u różnych gatunków zwierząt.

U szczurów po podaniu dużych dawek obserwowano objawy schorzenia wątroby, zwiększenie ilości występujących samoistnych zespołów nerczycowych oraz zmianę masy narządów.

U psów nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych.

### *Toksyczny wpływ na rozród*

Hormony tarczycy przechodzą przez łożysko jedynie w niewielkiej części.

Zdobyto szerokie doświadczenie dotyczące leczenia lewotyroksyną we wszystkich okresach ciąży u ludzi.



Nie ma żadnych danych świadczących o toksycznym działaniu na płód lub wywoływaniu wad rozwojowych. Podobnie, nie ma żadnych podejrzeń powodowania upośledzenia płodności u kobiet i u mężczyzn.

#### *Mutagenność i karcynogenność*

Nie przeprowadzono długookresowych badań u zwierząt.

W odniesieniu do ludzi nie stwierdzono dotychczas żadnych danych sugerujących wystąpienie wad u potomstwa na skutek zmian w genomie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Żelatyna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu ochrony przed światłem i wilgocią przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

50 lub 100 tabletek w blistrach składających się z bezbarwnej, przejrzystej, podstawowej warstwy polipropylenowej pokrytej folią aluminiową.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 142B  
02-305 Warszawa, Polska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1783

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 maja 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.2021