



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotiroxina Aristo 25 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 50 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 75 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 100 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 125 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 150 microgrammi compresse  
Levotiroxina Aristo 200 microgrammi compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Levotiroxina Aristo 25 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 25 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 50 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 50 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 75 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 75 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 100 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 100 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 125 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 125 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 150 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 150 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

#### Levotiroxina Aristo 200 microgrammi compresse

Ogni compressa contiene 200 microgrammi di levotiroxina sodica anidra.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Levotiroxina Aristo compresse sono compresse di colore bianco, di forma circolare non rivestite, convesse (compresse divisibili) con una linea di incisione su un lato e il dosaggio (25, 50, 75, 100, 125, 150 o 200) stampato sull'altro. Le compresse hanno un diametro di circa 7 mm e un'altezza di circa 3 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levotiroxina Aristo 25-200 microgrammi compresse

- Ipotiroidismo
- Profilassi contro il gozzo ricorrente successivo alla resezione del gozzo eutiroideo
- Gozzo benigno eutiroideo
- Terapia soppressiva e sostitutiva nelle patologie maligne della tiroide, specialmente posttiroidectomia.

Levotiroxina Aristo 25-100 microgrammi compresse

- Co-terapia nel trattamento antitiroideo dell'ipertiroidismo, una volta raggiunto lo stato eutiroideo.

Levotiroxina Aristo 100/150/200 microgrammi compresse

- Test di soppressione tiroidea.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Terapia ormonale/sostitutiva della tiroide

#### Posologia

Le informazioni sulla somministrazione servono come linee guida. La dose individuale quotidiana deve essere determinata attraverso test diagnostici di laboratorio ed esami clinici. Se rimane una funzionalità tiroidea residua, può essere sufficiente una dose sostitutiva più bassa.

In pazienti anziani, in pazienti affetti da cardiopatia coronarica ed in pazienti che presentano un ipotiroidismo grave o cronico, la terapia ormonale tiroidea deve essere instaurata con particolare attenzione, vale a dire scegliendo una bassa dose iniziale (per esempio 12,5 microgrammi al giorno) e aumentandola lentamente ed a intervalli di tempo più lunghi (per esempio un incremento graduale di 12,5 microgrammi al giorno ogni due settimane), con un monitoraggio frequente degli ormoni tiroidei. L'esperienza ha dimostrato che una dose inferiore è sufficiente nei pazienti con peso corporeo ridotto e nei pazienti con gozzi voluminosi..

Dato che i livelli di T<sub>4</sub> o fT<sub>4</sub> possono essere aumentati in alcuni pazienti, per monitorare lo schema di terapia è più indicato determinare la concentrazione sierica di TSH.

#### Popolazione pediatrica

Per i bambini con ipotiroidismo acquisito, la dose iniziale raccomandata è di 12,5-50 microgrammi al giorno. La dose deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane in relazione ai rilievi clinici e ai valori del TSH e degli ormoni tiroidei, fino al raggiungimento della dose sostitutiva completa.

La dose di mantenimento è generalmente compresa tra 100 e 150 microgrammi per m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

#### Ipotiroidismo congenito nei neonati e lattanti

Per i neonati e i lattanti con ipotiroidismo congenito, nei quali è importante una sostituzione rapida, la dose iniziale raccomandata è compresa tra 10 e 15 microgrammi per kg di peso corporeo al giorno, per i primi 3 mesi.

Successivamente, la dose deve essere regolata individualmente secondo i rilievi clinici ed i valori degli ormoni tiroidei e del TSH.

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose raccomandata</b> (microgrammi levotiroxina sodica/giorno)	
Ipotiroidismo negli adulti - Dose iniziale - Dose di mantenimento (aumentato a intervalli di 2-4 settimane con incrementi di 25-50 microgrammi)		25-50 100-200	
Ipotiroidismo nei bambini - Dose iniziale - Dose di mantenimento (aumentato a intervalli di 2-4 settimane)		12.5-50 100-150/m <sup>2</sup> superficie corporea	
Ipotiroidismo in neonati e lattanti - dose iniziale per i primi 3 mesi - dose di mantenimento		10-15 microgrammi per kg Aggiustamento individuale in base ai risultati clinici e ai valori dell'ormone tiroideo e del TSH	
Profilassi contro il gozzo ricorrente successivo alla resezione del gozzo eutiroideo		75-200	
Gozzo benigno eutiroideo		75-200	
Terapia soppressiva e sostitutiva nelle patologie maligne della tiroide		150-300	
Co-terapia nel trattamento antitiroideo dell'ipertiroidismo, una volta raggiunto lo stato eutiroideo		50-100	
Soppressione tiroidea in preparazione alla scintigrafia	Levotiroxina Aristo 100 microgrammi compresse	200 microgrammi (equivalenti a 2 compresse)/giorno (per 14 giorni fino all'esecuzione dello scintigramma)	
	Levotiroxina Aristo 150 microgrammi compresse	150 microgrammi (equivalente a 1 compressa)/giorno (per 14 giorni fino all'esecuzione dello scintigramma)	
	Levotiroxina Aristo 200 microgrammi compresse	200 microgrammi (equivalente a 1 compressa)/giorno (per 14 giorni fino all'esecuzione dello scintigramma)	

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte oralmente al mattino, a stomaco vuoto, almeno mezz'ora prima della colazione, preferibilmente con un po' di liquido (per esempio, mezzo bicchiere di acqua).

I lattanti ricevono la dose giornaliera totale almeno mezz'ora prima del primo pasto del giorno, preferibilmente con un po' di acqua per facilitare la deglutizione. Se necessario, la compressa può essere divisa.

Non è raccomandato che le compresse vengano frantumate e disperse in acqua o altri liquidi, il che potrebbe portare ad imprecisioni nella somministrazione.

#### Avviso sulla divisibilità

Posizionare la compressa con la linea di incisione verso l'alto su una superficie piana e dura. Per dividere la compressa premere con il pollice dritto nel centro della compressa.

#### Durata del trattamento

Nella maggior parte dei casi, il trattamento dura tutta la vita quando usato per l'ipotiroidismo e tiroidectomia dovuti a patologie maligne della tiroide, alcuni mesi o anni e perfino a vita per il gozzo eutiroideo e la profilassi del gozzo ricorrente, o dipende dalla durata del prodotto medicinale antitiroideo in caso di co-terapia nel trattamento dell'ipertiroidismo.

Per il trattamento del gozzo eutiroideo, è necessario un periodo di trattamento compreso tra 6 mesi e 2 anni. Se il trattamento con Levotiroxina non ha prodotto l'effetto terapeutico desiderato entro questo periodo, occorre considerare altre opzioni.

Per eseguire i test di soppressione tiroidea, è necessario assumere 150-200 microgrammi di levotiroxina sodica al giorno per 14 giorni.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Iperitiroidismo non trattato,
- Tireotossicosi subclinica o conclamata non trattata (livelli sierici di TSH soppressi con livelli normali di T3 e T4 di qualsiasi eziologia)
- Insufficienza surrenale non trattata
- Insufficienza pituitaria non trattata
- Il trattamento con Levotiroxina Aristo non deve essere iniziato in caso di infarto del miocardio, miocardite acuta e pancardite acuta
- In corso di gravidanza, il trattamento concomitante dell'ipertiroidismo con levotiroxina ed un medicinale antitiroideo non è indicato (vedere paragrafo 4.6)

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli ormoni tiroidei non devono essere somministrati per la riduzione del peso corporeo. Nei pazienti eutiroidei, il trattamento con levotiroxina non causa alcuna riduzione di peso. Dosi superiori possono causare effetti indesiderati seri o perfino pericolosi per la vita (come ipertiroidismo, vedere paragrafo 4.9), in particolare in combinazione con alcune sostanze per la riduzione del peso, principalmente con le ammine simpaticomimetiche (vedere paragrafo 4.5).

In associazione con alcuni agenti utilizzati per la riduzione del peso come orlistat può verificarsi un ridotto controllo dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.5). Per evitare questo levotiroxina e gli agenti di riduzione del peso come orlistat devono essere somministrati ad almeno 4 ore di distanza. È richiesto un monitoraggio regolare per i cambiamenti nella funzione tiroidea.

Se è necessario il passaggio ad un altro medicinale contenente levotiroxina, è necessario effettuare un attento monitoraggio comprendente un monitoraggio clinico e biologico durante il periodo di transizione a causa di un potenziale rischio di squilibrio della tiroide. In alcuni pazienti, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Si richiede attenzione nelle seguenti circostanze per mantenere l'equilibrio tiroideo, vale a dire:

- donne in gravidanza o che stanno programmando un concepimento (vedere paragrafo 4.6)
- ipotiroidismo, congenito o acquisito durante l'infanzia
- terapia soppressiva nei pazienti con carcinoma tiroideo pregresso, specialmente se deboli o anziani
- pazienti con ipotiroidismo centrale
- pazienti con sintomi cardiaci
- pazienti con diabete mellito o insipido, così come pazienti in terapia con anticoagulante (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia ormonale tiroidea, è necessario escludere o curare le seguenti patologie o condizioni:

- cardiopatia coronarica
- angina pectoris
- arteriosclerosi
- ipertensione
- insufficienza pituitaria e/o corticosurrenale
- autonomia tiroidea

Prima di eseguire i test di soppressione tiroidea, queste malattie o condizioni devono essere escluse o trattate, ad eccezione dell'autonomia tiroidea, che può essere la ragione per eseguire il test di soppressione

In caso di disfunzione corticosurrenalica, questa deve essere trattata prima di iniziare la terapia con levotiroxina mediante un adeguato trattamento sostitutivo per prevenire l'insufficienza surrenalica acuta (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con levotiroxina in pazienti con insufficienza surrenalica può causare reazioni, tra cui vertigini, debolezza, malessere, perdita di peso, ipotensione e crisi surrenalica. In questi casi è consigliabile iniziare una terapia con corticosteroidi prima di prendere levotiroxina.

La terapia sostitutiva della tiroide può causare un aumento del fabbisogno posologico di insulina o di altre terapie antidiabetiche (vedere paragrafo 4.5). È necessaria assistenza per i pazienti con diabete mellito e diabete insipido.

Se si sospetta un'autonomia tiroidea, si raccomanda di effettuare un test del TSH o uno scintigramma di soppressione.

Nel caso di cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca, tachiaritmie, ipotiroidismo cronico o nei pazienti con una storia di infarto del miocardio, si devono assolutamente evitare medicinali che inducono ipotiroidismo, anche relativamente lieve. La dose iniziale e gli eventuali incrementi della dose devono essere scelti con cura, una dose iniziale troppo alta o un aumento troppo rapido possono causare o aggravare i sintomi di angina, aritmie, infarto miocardico, insufficienza cardiaca o aumento improvviso della pressione sanguigna. In questi pazienti deve essere eseguito un monitoraggio più frequente dei parametri dell'ormone tiroideo (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con sospetta malattia cardiovascolare o ad alto rischio, è importante eseguire un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento con levotiroxina al fine di rilevare cambiamenti consistenti con l'ischemia; in tal caso la levotiroxina deve essere iniziata a basse dosi, seguita da un aumento prudente della dose per evitare il peggioramento dell'ischemia o la manifestazione di un infarto.

La terapia a lungo termine con levotiroxina sodica è stata associata ad un aumento del riassorbimento osseo, riducendo così la densità minerale ossea. Quando si somministra la terapia a base di levotiroxina a donne in post-menopausa, che sono a maggior rischio di osteoporosi, è necessario monitorare più di frequente la funzione tiroidea per evitare livelli ematici superfisiologici di levotiroxina e il dosaggio di levotiroxina deve essere titolato al livello più basso possibile. (vedere paragrafo 4.8).

Prestare attenzione nella somministrazione di levotiroxina a pazienti con una storia nota di epilessia.

Crisi epilettiche sono state segnalate raramente in associazione all'instaurazione della terapia con levotiroxina o quando la dose di levotiroxina viene aumentata rapidamente e possono essere correlate all'effetto dell'ormone tiroideo sulla soglia convulsiva.

Quando si inizia la terapia con levotiroxina in pazienti a rischio di disturbi psicotici, si raccomanda di iniziare con una dose bassa di levotiroxina e di aumentare lentamente il dosaggio all'inizio della terapia. Si consiglia il monitoraggio del paziente. Se si presentano segni di disturbi psicotici, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di levotiroxina.

I parametri emodinamici devono essere monitorati quando si inizia una terapia con levotiroxina in neonati pretermine con peso alla nascita molto basso, poiché può verificarsi collasso circolatorio a causa dell'imaturità della funzione surrenalica.

I genitori di bambini che ricevono il farmaco tiroideo devono essere avvisati che nei primi mesi di terapia può verificarsi una perdita parziale dei capelli, ma tale effetto è generalmente transitorio e si risolve solitamente nella successiva ricrescita.

I pazienti con mixedema hanno una maggiore sensibilità agli ormoni tiroidei; in questi pazienti la dose iniziale deve essere bassa con incrementi lenti di dosaggio.

L'assorbimento di levotiroxina è ridotto nei pazienti con sindromi da malassorbimento. Si raccomanda di trattare la condizione di malassorbimento per garantire un trattamento efficace con levotiroxina ad una dose regolare di levotiroxina.

#### Interferenze con esami di laboratorio:

La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati su un'interazione biotina/streptavidina, producendo risultati falsamente ridotti o falsamente aumentati. A dosi più elevate di biotina, aumenta il rischio di interferenza.

Nell'interpretazione dei risultati degli esami di laboratorio, deve essere presa in considerazione una possibile interferenza con biotina, specialmente se si osserva una mancata coerenza con la presentazione clinica.

Per i pazienti che assumono prodotti contenenti biotina, il personale di laboratorio deve essere informato quando è richiesto un esame della funzionalità tiroidea. Se disponibili, devono essere utilizzati esami alternativi non sensibili a interferenze con biotina (vedere paragrafo 4.5).

#### **Levotiroxina Aristo contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni che diminuiscono l'assorbimento di levotiroxina

##### *Resine a scambio ionico*

Colestiramina, calcio, alluminio, magnesio, integratori di ferro, polistirene solfonati, sucralfato, lantanio, sequestranti degli acidi biliari (ad es. colestipolo), resine a scambio anionico/cationico (ad es. kayexelate, sevelamer), cimetidina e inibitori della pompa protonica riducono l'assorbimento di levotiroxina. Distanziare le somministrazioni di levotiroxina e dei

farmaci sopra menzionati il più possibile, cioè almeno 4-5 ore, per evitare l'interazione nello stomaco o nell'intestino tenue.

#### *Farmaci anti-obesità (incluso orlistat)*

Ipotiroidismo e/o riduzione del controllo dell'ipotiroidismo possono verificarsi quando levotiroxina e orlistat sono assunti contemporaneamente. Ciò potrebbe essere dovuto a farmaci anti-obesità come orlistat può diminuire l'assorbimento di levotiroxina e / o sali di iodio. Vedere anche paragrafo 4.4.

#### *Prodotti a base di soia e diete ricche di fibre*

I prodotti a base di soia e le diete ricche di fibre possono ridurre l'assorbimento intestinale della levotiroxina. Nei bambini, sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici di TSH quando sono stati sottoposti a una dieta contenente soia e al trattamento con levotiroxina per l'ipotiroidismo congenito. Possono essere necessarie dosi insolitamente elevate di levotiroxina per raggiungere livelli sierici normali di T<sub>4</sub> e TSH. Durante e al termine di una dieta contenente soia, è necessario un attento monitoraggio dei livelli sierici di T<sub>4</sub> e TSH; può essere necessario un aggiustamento della dose di levotiroxina.

#### *Inibitori della pompa protonica (PPI):*

La co-somministrazione con PPI può causare una riduzione dell'assorbimento degli ormoni tiroidei, per effetto dell'aumento del pH intragastrico causato dai PPI.

Durante il trattamento concomitante si raccomandano monitoraggio regolare della funzionalità tiroidea e monitoraggio clinico. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di ormoni tiroidei.

Occorre prestare attenzione anche al termine del trattamento con PPI.

#### Interazioni che influenzano la levotiroxina

##### *Propiltiouracile, glucocorticoidi, propranololo, litio, ioduro, agenti di contrasto orali e beta-bloccanti*

Queste sostanze inibiscono la conversione di T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub> e quindi diminuiscono anche l'effetto terapeutico.

##### *Amiodarone e mezzi di contrasto iodati*

A causa del loro alto contenuto di iodio, possono essere indotti sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo. Particolare cautela deve essere esercitata nei pazienti con gozzi nodulari con possibile autonomia non rilevata. A causa dell'effetto dell'amiodarone sulla funzione tiroidea, può essere necessario un aggiustamento della dose di levotiroxina.

#### Interazioni che interessano altri farmaci

##### *Farmaci antinfiammatori, furosemide, clofibrato*

La levotiroxina può essere spostata dal legame con le proteine plasmatiche da salicilati, fenilbutazone, dosi elevate (250 mg) di furosemide, clofibrato e altre sostanze. Questo porta ad un aumento del livello plasmatico di tiroxina libera (fT<sub>4</sub>).

##### *Anticonvulsivanti*

Gli anticonvulsivanti, come la carbamazepina e la fenitoina, aumentano il metabolismo degli ormoni tiroidei e possono spiazzarli dalle proteine plasmatiche. L'inizio o l'interruzione della terapia anticonvulsivante può alterare i requisiti di dosaggio della levotiroxina.

##### *Contraccettivi a base di estrogeni, farmaci utilizzati nella sostituzione ormonale postmenopausale*

Il fabbisogno di levotiroxina può aumentare durante l'assunzione di contraccettivi a base di estrogeni o durante la terapia ormonale sostitutiva in postmenopausa.

##### *Androgeni*

Gli androgeni possono ridurre le concentrazioni sieriche delle globuline leganti tLevotiroxina.

##### *Statine*

I rapporti indicano che alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), come la simvastatina e la lovastatina, possono aumentare il fabbisogno di ormoni tiroidei nei pazienti sottoposti a terapia con levotiroxina. Non è noto se ciò si verifichi con tutte le statine. Quando la levotiroxina e le statine sono co-prescritte, possono essere necessari un attento monitoraggio della funzione tiroidea e appropriati aggiustamenti della dose di levotiroxina.

##### *Sertralina, cloroquina/proguanile*

Queste sostanze riducono l'efficacia della levotiroxina e aumentano il livello sierico di TSH.

##### *Inibitori della tirosina chinasi*

Il trattamento con inibitori della tirosin-chinasi (ad es. imatinib e sunitinib) è stato associato a un aumento del fabbisogno di levotiroxina nei pazienti ipotiroidici.

##### *Effetti dei medicinali che inducono il citocromo P-450:*

Induttori enzimatici quali barbiturici, rifampicina, primidone e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum* L.) possono aumentare la clearance epatica di levotiroxina, con conseguente riduzione delle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei.

Pertanto, i pazienti in terapia sostitutiva tiroidea possono necessitare di un aumento della dose di ormoni tiroidei in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali.

#### *Inibitori della proteasi*

Sono stati segnalati casi post-marketing che hanno messo in evidenza una potenziale interazione tra prodotti contenenti ritonavir e levotiroxina. L'ormone stimolante la tiroide (TSH) deve essere monitorato nei pazienti trattati con levotiroxina almeno il primo mese dopo l'inizio e/o la fine del trattamento con ritonavir.

#### *Metadone, 5-fluorouracile*

Queste sostanze possono aumentare la concentrazione sierica della globulina legante la tiroxina e quindi aumentare il fabbisogno di dosaggio della levotiroxina.

#### *Agenti antidiabetici*

Levotiroxina può ridurre l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici. I livelli di glucosio nel sangue devono pertanto essere monitorati regolarmente nei pazienti con diabete, particolarmente all'inizio della terapia ormonale tiroidea. La dose ipoglicemizzante deve essere adeguata al bisogno. L'abbassamento della dose di levotiroxina può causare ipoglicemia se la dose di insulina o di antidiabetici orali resta invariata.

#### *Derivati cumarinici*

Levotiroxina può potenziare l'effetto dei derivati della cumarina grazie allo spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche. Con il trattamento concomitante, è quindi necessario un monitoraggio regolare della coagulazione ematica e la posologia dell'anticoagulante deve essere aggiustata al bisogno (riduzione della dose).

#### *Preparati a base di digitale*

Se la terapia a base di levotiroxina viene intrapresa in pazienti trattati con digitale, la dose di digitale può richiedere un aggiustamento. Con il procedere del trattamento, i pazienti ipertiroidi possono necessitare di un aumento graduale della dose di digossina, poiché inizialmente i pazienti sono relativamente sensibili alla digossina.

#### *Antidepressivi triciclici*

Levotiroxina aumenta la sensibilità recettoriale alle catecolamine accelerando quindi la risposta agli antidepressivi triciclici (come amitriptilina, imipramina, dosulepina); l'uso concomitante può determinare aritmie cardiache.

#### *Agenti simpaticomimetici*

Gli effetti degli agenti simpaticomimetici (come adrenalina o fenilefrina) sono potenziati.

#### *Fenitoina*

La levotiroxina può aumentare i livelli di fenitoina.

#### Interferenze con esami di laboratorio

Un certo numero di farmaci può influenzare i test di funzionalità tiroidea e questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si monitora un paziente in terapia con levotiroxina.

Sono state osservate false concentrazioni plasmatiche basse con un concomitante trattamento antinfiammatorio, con fenilbutazone o acido acetilsalicilico, e la terapia con levotiroxina. La somministrazione dell'acido acetilsalicilico insieme a levotiroxina determina un iniziale aumento transitorio della T<sub>4</sub> sierica libera. La somministrazione continua porta a delle concentrazioni normali di T<sub>4</sub> e TSH libere e, pertanto, i pazienti diventano clinicamente eutiroidei.

La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati su un'interazione biotina/streptavidina, producendo risultati falsamente ridotti o falsamente aumentati (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Il trattamento con levotiroxina deve essere garantito durante la gravidanza. Il fabbisogno di levotiroxina in corso di gravidanza può aumentare a causa dell'incremento del livello degli estrogeni.

Poiché gli aumenti di TSH sierico possono avvenire già dalla quarta settimana di gravidanza, le donne in gravidanza che assumono levotiroxina dovrebbero dosare il loro TSH in ogni trimestre, al fine di confermare che tali valori si trovino entro l'intervallo di riferimento specifico per quel trimestre di gravidanza. Un livello elevato di TSH sierico deve essere corretto con un aumento della dose di levotiroxina. Poiché i livelli post-parto di TSH sono simili ai valori pre-concezionali, il dosaggio di levotiroxina dovrebbe ritornare a quello precedente la gravidanza immediatamente dopo il parto. Il valore di TSH sierico deve essere controllato 6-8 settimane dopo il parto.

L'esperienza ha mostrato che non c'è evidenza di teratogenicità indotta da farmaco e/o tossicità per il feto nella specie umana ai dosaggi terapeutici raccomandati. L'ipo- o iperattività tiroidea nella madre può, tuttavia, influenzare negativamente l'esito o il benessere del feto. Livelli eccessivamente alti di levotiroxina durante la gravidanza possono avere un effetto negativo sullo sviluppo fetale e postnatale.

La terapia di associazione dell'ipertiroidismo con levotiroxina e agenti antitiroidei non è indicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Tale combinazione richiederebbe dosi più elevate di agenti antitiroidei, che sono noti per passare la placenta ed indurre ipotiroidismo nel bambino. I test di soppressione non devono essere eseguiti durante la gravidanza.

### Allattamento

Il trattamento con levotiroxina deve essere somministrato costantemente durante l'allattamento. La levotiroxina viene secreta nel latte materno durante l'allattamento, ma le concentrazioni raggiunte a livello della dose terapeutica raccomandata, non sono sufficienti a causare lo sviluppo dell'ipertiroidismo o la soppressione della secrezione di TSH nel bambino. Tuttavia, potrebbe essere sufficiente intervenire con lo screening neonatale per l'ipotiroidismo. I test di soppressione non devono essere eseguiti durante l'allattamento

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi disponibili sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché levotiroxina è identica all'ormone tiroideo presente, non si prevede che Levotiroxina Aristo alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali sono di solito indicativi di un dosaggio eccessivo e di solito scompaiono per riduzione del dosaggio o sospensione del trattamento per alcuni giorni.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state osservate durante gli studi clinici e/o durante l'uso in commercio, e si basano su dati di studi clinici e classificate secondo la Classificazione per Organi e Sistemi in MedDRA.

Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione:

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

La frequenza delle seguenti reazioni avverse è **non nota**:

Classificazione per organi e sistemi	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusi eruzione cutanea, prurito e edema: In caso di ipersensibilità a levotiroxina o ad uno qualsiasi degli eccipienti, possono verificarsi reazioni allergiche della pelle (eritema) e della regione del tratto respiratorio (dispnea).
Disturbi endocrini	Crisi tireotossica <sup>1</sup> , ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.9)
Disturbi metabolici e nutrizionali	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza, agitazione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Tremore, mal di testa, convulsioni
Patologie cardiache	Angina pectoris, aritmia, palpitazioni, tachicardia, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Patologie vascolari	Iperensione, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, crampi muscolari, debolezza muscolare, osteoporosi (a dosi soppressive di levotiroxina, specialmente nelle donne in postmenopausa, soprattutto se trattate per un lungo periodo)
Patologie del sistema riproduttivo e del seno	Irregolarità mestruale
Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione	Piressia, malessere, edema
Indagini	Diminuzione di peso

<sup>1</sup>Alcuni pazienti possono manifestare una grave reazione ad alti livelli di ormone tiroideo. Questa è chiamata una "crisi tireotossica" con uno dei seguenti sintomi: iperpiressia, tachicardia, aritmia, ipotensione, insufficienza cardiaca, ittero, confusione, convulsioni e coma.

### Popolazione pediatrica

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema nervoso	raro	ipertensione intracranica benigna
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	non nota	perdita dei capelli transitoria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non nota	chiusura prematura dell'epifisi nei bambini
Malattie congenite, familiari e genetiche	non nota	craniostenosi nei neonati
Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione	non nota	intolleranza alla temperatura

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>



## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Un sovradosaggio di levotiroxina o un trattamento sbilanciato possono portare ad una condizione di ipertiroidismo.

Un aumento del livello di T<sub>3</sub> è un segno più affidabile di sovradosaggio rispetto a livelli elevati di T<sub>4</sub> o fT<sub>4</sub>.

I segni di un sovradosaggio possono includere (oltre all'esagerazione degli effetti collaterali): agitazione, confusione, irritabilità, febbre, dolore toracico (angina), battito cardiaco accelerato o irregolare, tachipnea, crampi muscolari, mal di testa, irrequietezza, iperattività, vampate di calore, sudorazione, midriasi, diarrea, tremore, insonnia, iperpiressia, affaticamento, ansia e nervosismo e influiscono sulla labilità,. In pazienti predisposti sono stati segnalati casi isolati di convulsioni quando il limite di tolleranza della dose individuale è stato superato.

Nei casi di intossicazione (tentativi di suicidio) nell'uomo, dosi fino a 10 mg di levotiroxina sono state tollerate senza complicazioni. Gravi complicazioni, che compromettano le funzioni vitali (respirazione e circolazione) non sono attese a meno che non sia presente una malattia coronarica.

Tuttavia, casi di crisi tireotossiche sono stati occasionalmente segnalati a seguito di intossicazione massiccia o cronica, che ha portato a convulsioni, aritmie cardiache, scompenso cardiaco e coma. Casi singoli di morte cardiaca improvvisa sono stati segnalati in pazienti con molti anni di abuso di levotiroxina.

La comparsa di ipertiroidismo clinico può essere ritardata fino a 6 giorni.

### Trattamento

Il trattamento è per lo più sintomatico e di supporto.

L'obiettivo della terapia è il ripristino dello stato eutiroideo clinico e biochimico sospendendo o riducendo il dosaggio di levotiroxina e mettendo in atto altre misure necessarie a seconda dello stato clinico. In caso di sovradosaggio acuto, l'assorbimento gastrointestinale può essere ridotto somministrando carbone medicinale. Per gravi effetti beta simpaticomimetici come tachicardia, stato di ansia, agitazione e ipercinesia, i sintomi possono essere alleviati con bloccanti del recettore beta (propranololo), diazepam e / o clorpromazina.

Gli agenti antitiroidei non sono indicati, poiché la tiroide è già completamente quiescente.

Dopo dosi estremamente elevate (tentativi di suicidio), la plasmferesi può essere di aiuto.

Un sovradosaggio con levotiroxina richiede un periodo prolungato di monitoraggio. L'insorgenza dei sintomi può essere ritardata fino a 6 giorni, a causa della graduale conversione di levotiroxina in liotironina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia tiroidea, Ormoni tiroidei, codice ATC: H03AA01

#### Meccanismo d'azione

L'azione della levotiroxina sintetica è identica a quella dell'ormone tiroideo presente in natura, che è prodotto soprattutto dalla tiroide. L'organismo non riesce a distinguere la levotiroxina esogena da quella prodotta per via endogena.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo la parziale conversione in liotironina (T<sub>3</sub>) in particolare nel fegato e nel rene e dopo il passaggio nelle cellule corporee, si osservano gli effetti caratteristici dell'ormone tiroideo su sviluppo, crescita e metabolismo, mediati dall'attivazione dei recettori T<sub>3</sub>. La sostituzione dell'ormone tiroideo comporta la normalizzazione dei processi metabolici. Pertanto, per esempio, un aumento del colesterolo dovuto a ipotiroidismo si riduce significativamente con la somministrazione di levotiroxina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Basandosi in larga parte sul tipo di formulazione galenica, quando assunta a digiuno, fino a 80% della levotiroxina somministrata oralmente viene assorbita principalmente nell'intestino tenue superiore. L'assorbimento è significativamente ridotto se il prodotto è somministrato con il cibo. I livelli plasmatici di picco si raggiungono tra 2 e 3 ore dopo l'ingestione. All'inizio della terapia orale, l'azione terapeutica si manifesta dopo 3-5 giorni.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione calcolato è di circa 10 – 12 l. Levotiroxina si lega per il 99,97% circa a specifiche proteine di trasporto. Dato che questo legame ormonale alle proteine non è covalente, si verifica uno scambio costante e molto rapido tra ormone libero e legato.

#### Biotrasformazione

La clearance metabolica della levotiroxina è di circa 1,2 l plasma/die. La degradazione avviene principalmente nel fegato, rene, cervello e muscolo.



### Eliminazione

L'emivita di tiroxina è di circa 7 giorni, sebbene sia più breve nell'ipertiroidismo (da 3 a 4 giorni) e più lunga nell'ipotiroidismo (circa da 9 a 10 giorni). Circa il 20-40% di levotiroxina viene eliminata nelle feci e circa il 30-55% di una dose di levotiroxina viene escreta nelle urine.

Levotiroxina attraversa la placenta solo in piccole quantità. Durante la terapia a dose normale, levotiroxina viene escreta nel latte materno solo in piccole quantità.

A causa del suo elevato legame alle proteine, levotiroxina non è sensibile ad emodialisi o emoperfusione.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

La malattia renale non sembra avere alcun effetto significativo sulla disponibilità della levotiroxina.

#### *Compromissione epatica*

A causa della compromissione della funzionalità epatica, la conversione in T3 può essere ridotta e la disponibilità della levotiroxina può essere alterata, a seconda della gravità della ridotta funzionalità epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Effetti indesiderati osservati in studi di tossicità a dosi singole e ripetute si sono verificati solo a dosi elevate.

### Tossicità acuta

La tossicità acuta di levotiroxina è molto bassa.

### Tossicità cronica

Studi sulla tossicità cronica sono stati condotti su specie animali diverse (ratti, cani). Ad alte dosi, nei ratti sono stati rilevati segni di epatopatia, aumento di comparsa di nefrosi spontanea e modifiche ponderali degli organi. Non sono state osservate reazioni avverse significative nei cani.

### Mutagenicità

Non sono disponibili dati relativi al potenziale mutageno di levotiroxina. Ad oggi, non vi sono sospetti o evidenza di danno nella prole dovuto a modifiche del genoma causate dagli ormoni tiroidei.

Levotiroxina non si è rivelata mutagena nel test nel micronucleo nel topo.

### Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per indagare il potenziale cancerogeno di levotiroxina.

### Tossicità riproduttiva

Gli ormoni tiroidei attraversano la placenta solo in piccole quantità. Se si somministra levotiroxina nel primo periodo della gravidanza, gli effetti indesiderati nei ratti, inclusi decessi fetali e neonatali, si verificano solo ad alte dosi. Sono stati segnalati alcuni effetti sulla formazione degli arti nei topi ed effetti sullo sviluppo del sistema nervoso centrale nei cincillà, ma gli studi sugli effetti teratogeni su cavie e conigli non hanno rilevato aumenti di anomalie congenite.

Sono disponibili dati limitati sugli effetti sulla fertilità. Studi sui topi ad elevate dosi di levotiroxina hanno mostrato una riduzione dell'attività sessuale nei maschi e dell'allattamento nelle femmine.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Amido di mais  
Ossido di magnesio pesante  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato <vegetale>

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

*Levotiroxina Aristo 25 microgrammi, 50 microgrammi, 75 microgrammi, 125 microgrammi e 150 microgrammi compresse*  
24 mesi

*Levotiroxina Aristo 100 microgrammi e 200 microgrammi compresse*  
27 mesi

## 6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

## 6.6 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/Alluminio.

Levotiroxina Aristo 25 microgrammi, 50 microgrammi, 100 microgrammi e 200 microgrammi compresse sono disponibili in confezioni da 15, 20, 30, 50, 60, 84, 90 e 100 compresse.

Levotiroxina Aristo 75 microgrammi, 125 microgrammi e 150 microgrammi compresse sono disponibili in confezioni da 20, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare precauzione

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlino  
Germania

## 8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046021010 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021022 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021034 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021046 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021059 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021061 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021299 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021073 - "25 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021085 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021097 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021109 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021111 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021123 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021135 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021301 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021147 - "50 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021150 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021162 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021174 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021186 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021198 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021200 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021313 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021212 - "100 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021224 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021236 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021248 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021251 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021263 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021275 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021325 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021287 - "200 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021337 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021349 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021352 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021364 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021376 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021388 - "75 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021390 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021402 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021414 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021426 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021438 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

046021440 - "125 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021453 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021465 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021477 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021489 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021491 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
046021503 - "150 MICROGRAMMI COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Dicembre 2019

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2023