

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Letrox® 125, 125 mikrograma, tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta leka Letrox 125 sadrži 125 mikrograma levotiroksin-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle blago konveksne tablete skoro bele do krem boje, sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani i oznakom "125" na drugoj strani.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Supstituciona terapija kod hipotireoidizma bilo koje etiologije
- Profilaksa recidiva nakon resekcije strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom
- Terapija benigne strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom
- Supresivna i supstituciona terapija kod karcinoma tireoidee, naročito nakon tireoidektomije

4.2. Doziranje i način primene

Supstituciona terapija tireoidnim hormonom

Doziranje

Navedene preporuke za doziranje služe kao smernica. Individualna dnevna doza treba da bude određena na osnovu rezultata laboratorijskih testova i kliničkog pregleda.

U slučaju rezidualne funkcije štitaste žlezde, niža supstituciona doza može biti odgovarajuća.

Terapija hormonima štitaste žlezde kod starijih pacijenata, pacijenata sa koronarnom bolesti srca, pacijenata sa teškom i dugotrajnom hipotireozom, mora se započeti uz poseban oprez, tj. mora se odabrati niža početna doza, koja će se zatim, postepeno i u dužim vremenskim intervalima, povećavati uz često praćenje koncentracije hormona štitaste žlezde. Iskustvo je pokazalo da je niža doza prikladna kod pacijenata male telesne mase i kod pacijenata sa velikom nodularnom strumom.

S obzirom na to da kod nekih pacijenata tokom terapije dolazi do porasta vrednosti T4 i fT4, mnogo pouzdanija osnova za odluku o daljim terapijskim koracima je određivanje bazalne koncentracije tireotropin-stimulirajućeg hormona (TSH) u serumu.

Indikacija	Preporučena doza	
Supstitucionna terapija kod hipotireoidizma bilo koje etiologije	(mikrogrami levotiroksin-natrijuma/dnevno)	
odrasli	početna:	25 – 50
(povećanje od 25-50 mikrograma u intervalima od 2 do 4 nedelje)	doza održavanja:	100 – 200
Profilaksa recidiva nakon resekcije strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom		75 – 200
Terapija benigne strume sa eutireoidnim funkcionalnim statusom		75 – 200
Supresivna i supstitucionna terapija kod karcinoma tireoidee, naročito nakon tireoidektomije		150 – 300

Pedijatrijska populacija

Doza održavanja kod urođenog i stečenog hipotireoidizma iznosi 100-150 mikrograma levotiroksin-natrijuma po m² telesne površine na dan.

Kod novorođenčadi i dece sa kongenitalnom hipotireozom, kod kojih je važna brza supstitucija levotiroksina, preporučena početna doza je 10 do 15 mikrograma levotiroksin-natrijuma po kilogramu telesne mase dnevno, tokom prva tri meseca. Nakon toga, dozu treba prilagoditi individualno u skladu sa kliničkim nalazima, hormonima štitaste žlezde i TSH vrednostima.

Preporučena početna doza kod dece sa stečenom hipotireozom iznosi 12,5 do 50 mikrograma levotiroksin-natrijuma dnevno. Dozu treba povećavati postepeno svake 2 do 4 nedelje u skladu sa kliničkim nalazima, hormonima štitaste žlezde i vrednostima TSH sve dok se ne postigne doza potpune supstitucije.

Način primene

Ukupnu dnevnu dozu potrebno je primeniti odjednom, ujutro na prazan želudac, najmanje 30 minuta pre doručka, uz dovoljnu količinu tečnosti.

Deci treba dati ukupnu dnevnu dozu najmanje 30 minuta pre prvog obroka u danu. Tableta se takodje može primeniti i u formi suspenzije. Tabletu valja smrviti u malo vode (10 – 15 mL), a nastalu suspenziju, koja mora uvek biti sveže pripremljena, potrebno je primeniti sa dodatnom tečnošću (5 – 10 mL).

Trajanje terapije

Kod hipotireoze i nakon tireoidektomije kod maligne tireoidne bolesti: obično doživotno.

Kod profilakse recidiva strume i kod eutiroidne strume: nekoliko meseci ili godina do doživotno, u zavisnosti od trajanja dodatne terapije tireostatskom lečenju hipertireoidizma.

Inicijalna terapija eutiroidne strume traje od 6 meseci do dve godine. Ukoliko terapija lekom Letrox sprovedena u navedenom periodu nije dovela do željenog terapijskog efekta, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- nelečeni hipertireoidizam
- nelečena adrenalna insuficijencija

- nelečena insuficijencija hipofize (ako dovodi do adrenalne insuficijencije koja zahteva lečenje)
- akutni infarkt miokarda
- akutni miokarditis
- akutni pankarditis

Istovremena primena levotiroksina i tireostatika je kontraindikovana tokom trudnoće.

Za primenu tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak 4.6.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledeća oboljenja treba isključiti ili lečiti pre započinjanja terapije tireoidnim hormonima:

- koronarna bolest srca
- angina pektoris
- hipertenzija
- insuficijencija hipofize i/ili adrenokortikalne žlezde,
- tireoidna autonomija

Ove bolesti ili stanja takođe treba da budu isključene ili lečene pre sprovođenja testa tiroidne supresije, sa izuzetkom tiroidne autonomije, koja može biti razlog za sprovođenje testa tiroidne supresije.

Čak i blaga, lekovima izazvana hipertireoidna funkcija mora da bude izbegnuta kod koronarne bolesti srca, srčane insuficijencije, tahiaritmije, miokarditisa koji nema akutni tok, dugotrajnog hipotireoidizma ili kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda. U ovim slučajevima, ako se sprovodi terapija tiroidnim hormonima treba vršiti češće provere parametara tireoidnih hormona (videti odeljak 4.2).

Kod sekundarnog hipotireoidizma, mora se ustanoviti da li je istovremeno prisutna i adrenokortikalna insuficijencija. Ukoliko jeste, prvo se mora uvesti supstituciona terapija (hidrokortizon). Bez odgovarajuće terapije kortikosteroidima, supstituciona terapija tireoidnim hormonom kod pacijenata sa adrenokortikalnom insuficijencijom može provocirati insuficijenciju hipofize ili Adisonovu krizu.

Obzirom na nezrelu adrenalnu funkciju, potreban je poseban oprez na početku terapije levotiroksinom kod prevremeno rođenih beba sa veoma malom telesnom masom na rođenju, jer može doći do kolapsa cirkulacije (videti odeljak 4.8).

Potrebno je pažljivo primenjivati levotiroksin kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi, s obzirom na to da je kod ovih pacijenata povećan rizik od pojave napada.

Kada se sumnja na autonomiju štitaste žlezde, pre terapije treba uraditi TRH test ili supresioni scintigram.

Kod primene levotiroksina kod žena u postmenopauzi koje su izložene povećanom riziku od osteoporoze, potrebno je podešavanje doze levotiroksin-natrijuma na najmanju efektivnu dozu, kao i češća provera tiroidne funkcije kako bi se izbegla suprafiziološka koncentracija levotiroksina u krvi (videti odeljak 4.8.).

Tiroidni hormoni se ne smeju davati za smanjenje telesne mase. Fiziološke doze ne dovode do gubitka telesne mase kod eutiroidnih pacijenata. Veće doze mogu da izazovu teške ili čak po život opasne neželjene efekte, posebno u kombinaciji sa određenim agensima za smanjenje telesne mase.

U slučaju promene leka (uzimanje levotiroksina od drugog proizvođača) preporučuje se prilagođavanje doze prema pacijentovom kliničkom odgovoru i laboratorijskom testu.

Potrebno je praćenje tireoidne funkcije kod pacijenata koji istovremeno sa levotiroksinom uzimaju druge lekove koji mogu imati uticaj na tireoidnu žlezdu (npr. amjodaron, inhibitori tirozin kinaze, salicilati i visoke doze furosemda) (videti takdoje odeljak 4.5).

Za pacijente sa dijabetesom i pacijente na antikoagulantnoj terapiji, videti odeljak 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antidijabetici:

Levotiroksin može oslabiti hipoglikemijsko dejstvo antidijabetika (npr. metformina, glimepirida, glibenklamida i insulina). Stoga treba redovno pratiti nivo glukoze u krvi kod dijabetičara, naročito na početku i na kraju terapije tireoidnim hormonima, i ukoliko je potrebno, podesiti dozu hipoglikemijskih lekova.

Derivati kumarina:

Levotiroksin može pojačati dejstvo kumarinskih derivata, obzirom na to da levotiroksin istiskuje antikoagulanse sa njihovih mesta vezivanja za proteine plazme. Zbog toga je neophodno redovno pratiti parametre koagulacije krvi u toku terapije kod istovremene primene. Ukoliko je neophodno, doza antikoagulantnih lekova mora biti prilagođena (smanjena doza).

Jonoizmenjivačke smole:

Jonoizmenjivačke smole kao što su holestiramin, holestipol, sevelamer ili kalcijum i natrijum soli polistiren sulfonske kiseline inhibiraju resorpciju levotiroksina vezivanjem tireoidnog hormona u gastrointestinalnom traktu i zato ih ne treba uzimati 4 – 5 sati nakon primene leka Letrox.

Lekovi koji vezuju žučne kiseline:

Holesevelam vezuje levotiroksin i na taj način umanjuje njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Ova interakcija nije primećena kada se levotiroksin uzima najmanje 4 sata pre holesevelama. Iz tog razloga potrebno je Letrox uzimati najmanje 4 sata pre holesevelama.

Lekovi koji sadrže aluminijum, gvožđe i kalcijum karbonat:

Resorpcija levotiroksina može biti smanjena ako se uzima istovremeno sa lekovima koji sadrže aluminijum, (antacidi, sukralfat). Isto se odnosi i na lekove koji sadrže gvožđe, kao i na kalcijum karbonat. Zato lek Letrox treba primenjivati dva sata pre ovih lekova.

Propiltiouracil, glukokortikoidi i beta-blokatori (posebno propranolol):

Ove supstance inhibiraju konverziju T_4 u T_3 i mogu dovesti do sniženja vrednosti T_3 u serumu.

Amjodaron i kontrastna sredstva koja sadrže jod:

Zbog visokog sadržaja joda ove supstance mogu da pokrenu hipertiroidizam kao i hipotiroidizam. Poseban oprez se savetuje u slučaju nodularne strume sa mogućom neprepoznatljivom autonomijom. Amjodaron inhibira konverziju T_4 u T_3 , sa posledičnim sniženjem koncentracije T_3 u serumu i povećanim nivoom TSH u serumu. Može biti potrebno prilagođavanje doze leka Letroxa zbog dejstva amjodarona na funkciju štitaste žlezde.

Salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat:

Salicilati (naročito doze veće od 2,0g/dan), dikumarol, furosemid u visokim dozama (250 mg), klofibrat i druge supstance mogu da istisnu levotiroksin sa proteina plazme. Ovo može prouzrokovati početno privremeno povećanje vrednosti slobodnog tireoidnog hormona, a što je praćeno naknadnim sniženjem ukupne koncentracije tireoidnih hormona.

Kontraceptivi koji sadrže estrogen, lekovi za nadoknadu hormona u postmenopauzi:

Potrebe za levotiroksinom mogu da porastu tokom uzimaja kontraceptiva koji sadrže estrogen ili tokom hormonske supstitucije kod žena u postmenopauzi. Može postojati pojačano vezivanje levotiroksina, a što može dovesti do grešaka prilikom postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.

Sertralin, hlorokvin/proguanil:

Ove supstance smanjuju efikasnost levotiroksina i povećavaju nivo serumskog TSH.

Lekovi koji indukuju enzimsku aktivnost:

Lekovi koji indukuju enzimsku aktivnost kao što su barbiturati, rifampicin, karbamazepin, fenitoin i ostali mogu da povećaju hepatični klirens levotiroksina i da dovedu do sniženja njegove koncentracije u plazmi.

Inhibitori proteaze:

Postoje izveštaji o gubitku terapijske efikasnosti levotiroksina kada se koristi istovremeno sa lopinavirom/ritonavirom. Potrebno je sprovesti pažljivu proveru kliničkih simptoma i funkcije tireoidne žlezde kod pacijenata koji istovremeno koriste levotiroksin i inhibitore proteaza.

Inhibitori tirozin kinaze:

Npr. imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib mogu smanjiti efikasnost levotiroksina. Potrebno je sprovesti pažljivu proveru kliničkih simptoma i funkcije tireoidne žlezde kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levotiroksin i inhibitore tirozin kinaze. Može biti potrebno podešavanje doze levotiroksina.

Proizvodi od soje:

Jedinjenja koja sadrže soju mogu da smanje intestinalnu resorpciju levotiroksina. Postoje izveštaji o povećanju serumskih vrednosti TSH kod dece sa urođenim hipotireoidizmom koja su koristila levotiroksin dok su bila na dijeti koja sadrži soju. Zbog toga, mogu biti potrebne neobično visoke doze levotiroksina da bi se postigao normalan nivo T_4 i TSH u serumu. Usled toga, može biti neophodno da se rade provere serumskih vrednosti T_4 i TSH u toku i posle završene dijeta koja sadrži soju; prilagođavanje doze se vrši zavisno od laboratorijskih rezultata.

4.6. Trudnoća i dojenje

Tokom trudnoće i u periodu dojenja supstitucionu terapiju tireoidnim hormonima treba dosledno sprovoditi. Normalna koncentracija tireoidnih hormona je veoma važna u cilju obezbeđenja optimalnog zdravlja majke i fetusa. Uprkos širokoj upotrebi u trudnoći, nisu poznata neželjena dejstva levotiroksina na trudnoću ili zdravlje fetusa/ novorođenčeta do danas. Količina tireoidnog hormona koji se izluči u majčino mleko tokom laktacije, čak i kod primene visokih doza levotiroksina, nije dovoljna da uzorkuje razvoj hipertireoidizma ili supresiju sekrecije TSH kod novorodjenčeta.

Tokom trudnoće, potrebe za levotiroksinom se mogu povećati zbog estrogena. Tako da se tireoidna funkcija mora kontrolisati kako u toku trudnoće, tako i nakon njenog završetka, a doze hormona štitaste žlezde se moraju prema potrebi prilagoditi.

Primena levotiroksina kao dodatne terapije lečenju hipertireoidizma sa tireostaticima je kontraindikovana tokom trudnoće. Takva kombinacija bi zahtevala više doze tireostatika koji mogu proći kroz placentarnu barijeru a što može rezultirati hipotireozom fetusa. Iz tog razloga, monoterapija niskim dozama tireostatskih lekova mora se uvek sprovoditi kod pojave hipotireoidizma u trudnoći.

Za vreme trudnoće i u periodu dojenja ne sme se sprovoditi test supresije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja sposobnosti upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Ako u individualnim slučajevima postoji netolerancija na jačinu doze ili ako dođe do predoziranja, tada se, naročito prilikom prebrzog povećanja doze na početku lečenja, mogu pojaviti tipični simptomi hipertireoidizma. U ovim slučajevima, dnevnu dozu treba smanjiti ili obustaviti primenu leka nekoliko dana. Nakon povlačenja neželjenih dejstava, terapiju treba nastaviti uz pažljivo doziranje.

U slučaju preosetljivosti na levotiroksin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka Letrox mogu se javiti alergijske reakcije na koži (npr. osip, urtikarija) i u području respiratornog trakta.

Neželjena dejstva su navedena prema sledećoj konvenciji o učestalosti:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$)

Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznata: preosetljivost

Kardiološki poremećaji

Veoma česta: palpitacije

Česta: tahikardija

Nepoznata: aritmija, angina pectoris

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata: osip, urtikarija, hiperhidroza

Psihijatrijski poremećaji

Veoma česta: nesanica

Česta: Nervozna

Nepoznato: Nemir

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznata: slabost mišića, spazam mišića, osteoporoza usled supresivnih doza levotiroksina, posebno kod žena u post-menopauzi, naročito nakon duže primene terapije.

Vaskularni poremećaji

Nepoznata: talasi vrućine, cirkulatorni kolaps kod prevremeno rođenih beba, koje su imale malu telesnu masu na rođenju (videti odeljak 4.4.)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznata: menstrualni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji

Nepoznata: dijareja, povraćanje

Ispitivanja

Nepoznata: smanjenje telesne mase

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česta: glavobolja

Retka: pseudotumor cerebri (naročito kod dece)

Nepoznata: tremor

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nepoznata: nepodnošenje vrućine, pireksija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Povišen nivo T3 je pouzdan indikator predoziranja, pouzdaniji od povišenog nivoa T4 ili fT4.

Simptomi umerenog do ozbiljnog ubrzanja metabolizma javljaju se kod predoziranja ili intoksikacija (videti odeljak 4.8). U zavisnosti od opsega predoziranja preporučeno je da terapija tabletama bude prekinuta i da se sprovedu ispitivanja.

Doze do 10 mg levotiroksina koje su uzete tokom trovanja (pokušaj samoubistva), kod ljudi se tolerišu bez komplikacija. Malo su verovatne ozbiljne komplikacije kao što je ugrožavanje vitalnih funkcija (disanje i cirkulacija) osim ako postoji koronarna srčana bolest. Ipak prijavljeni su slučajevi tireotoksične krize, konvulzija, insuficijencije srca i kome. Prijavljeni su slučajevi iznenadne srčane smrti kod pacijenata koji su mnogo godina zloupotrebljavali levotiroksin.

Primena aktivnog uglja može smanjiti gastrointestinalnu resorpciju kod akutnog predoziranja. Terapija je obično simptomatska i suportivna. Kod ozbiljnih beta-simpatomimetičkih efekata kao što su tahikardija, anksioznost, agitacija i hiperkinezija, smetnje se mogu ublažiti blokatorima beta receptora. Tireostatici nisu pogodni jer je tireoideja već potpuno suprimirana.

U slučajevima ekstremno visokih doza (pokušaj suicida), plazmafereza može biti korisna.

Kod predoziranja levotiroksinom je potrebno produženo praćenje. Simptomi se mogu javiti sa zakašnjenjem do 6 dana zbog postupne konverzije levotiroksina u liotironin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Tireoidni hormoni

ATC šifra: H03AA01

Sintetički levotiroksin sadržan u leku Letrox ima identične efekte kao i prirodno sekretujući glavni hormon tiroideje. Organizam nije u stanju da razlikuje endogeni od egzogenog levotiroksina.

Posle delimičnog pretvaranja u liotironin (T₃), posebno u jetri i bubrezima, i transferu u ćelije, uočava se karakteristično delovanje tireoidnih hormona na razvoj, rast i metabolizam putem aktivacije T₃ receptora.

Nadoknada tiroidnih hormona normalizuje metaboličke procese. Na primer, povećanje vrednosti holesterola zbog hipotiroidizma se značajno smanjuje primenom levotiroksina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kada se uzima na prazan stomak, oralno primenjeni levotiroksin se, u velikoj meri zavisno od prirode farmaceutskog oblika, resorbuje do maksimalnih 80%, pretežno iz gornjih partija tankog creva. Ako se lek uzima uz obrok resorpcija je značajno smanjena.

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za 2 do 3 sata nakon administracije.

Na početku oralne terapije, početak delovanja nastupa za 3 do 5 dana.

Volumen distribucije iznosi približno 10-12L. Levotiroksin se približno 99.97 % vezuje za specifične transportne proteine. Ovo vezivanje hormona za protein nije kovalentno tako da je vezani hormon u plazmi u stalnoj i veoma brzom razmeni sa frakcijom slobodnog hormona.

Klirens leka je približno 1,2 L plazme na dan, razgradnja se predominantno odigrava u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima. Metaboliti se eliminišu urinom ili fecesom.

Poluvreme eliminacije levotiroksina je prosečno 7 dana. Kod hipertiroidizma je kraći (3 – 4 dana), a kod hipotiroidizma je duži (približno 9 – 10 dana).

Levotiroksin prolazi placentu u maloj količini. Pri lečenju sa preporučenim terapijskim dozama, samo male količine levotiroksina mogu da se sekretuju u majčino mleko.

Zbog svog visokog vezivanja za proteine levotiroksin ne podleže ni hemodijalizi niti hemoperfuziji.

Bioraspoloživost

Istraživanja bioraspoloživosti koja su sprovedena 1998/1999 sa različitim jačinama tableta u poređenju sa referentnim rastvorom za oralnu upotrebu su pokazala uporedivu bioraspoloživost za svih osam jačina.

Sprovođenje studije

Doziranje:

Ukupna doza levotiroksin natrijuma je bila 600 mikrograma za tablete od 25, 50, 75, 100, 150 i 200 mikrograma.

Za tablete jačine 125 mikrograma ukupna doza je bila 625 mikrograma. Za tablete jačine 175 mikrograma ukupna doza je bila 700 mikrograma.

Razlike u ukupnim dozama su posledica različitih jačina leka. Ukupna doza referentnog rastvora za oralnu upotrebu je posebno prilagođena za svaku dozu.

Dizajn studije:

Prospektivna, randomizovana, otvorena, *single cross-over* ; ispitivani preparat je upoređivan intraindividualno sa referentnim oralnim rastvorom.

Trajanje studije:

Primena pojedinačne doze sa periodom “ispiranja” od najmanje 6 nedelja pre davanja drugog leka.

Pogledati tabelu ispod.

Bioraspoloživost levotiroksin natrijum tableta različite jačine u poređenju sa referentnim oralnim rastvorom				
Ispitivani preparat (T) Referentni oralni rastvor (R)	<i>n</i> *	Maksimalna koncentracija leka u krvi (C_{max}) u nanogramima/mL:	Vreme do maksimalne koncentracije (t_{max}) u h:	Površina ispod krive (PIK) u nanogramima x h/mL:
24 x 25 mikrograma (T)	24	50.86 ± 8.94	2.17 ± 0.65	1,389 ± 250
600 mikrograma (R)		51.72 ± 7.36	1.98 ± 1.42	1,416 ± 262
12 x 50 mikrograma	24	48.16 ± 8.04	2.42 ± 0.89	1,335 ± 287

(T) 600 mikrograma (R)		50.38 ± 7.76	2.00 ± 0.94	1,439 ± 207
8 x 75 mikrograma (T) 600 mikrograma (R)	26	48.43 ± 11.30 50.70 ± 11.17	2.55 ± 1.21 2.03 ± 1.29	1,387 ± 311 1,380 ± 280
6 x 100 mikrograma (T) 600 mikrograma (R)	24	51.01 ± 10.38 54.53 ± 10.41	2.60 ± 1.12 1.88 ± 1.11	1,473 ± 317 1,532 ± 277
5 x 125 mikrograma (T) 625 mikrograma (R)	26	54.62 ± 10.7 54.83 ± 13.35	2.63 ± 1.26 2.01 ± 0.856	1,541 ± 347 1,519 ± 426
4 x 150 mikrograma (T) 600 mikrograma (R)	24	48.59 ± 10.29 50.60 ± 8.73	2.40 ± 0.86 1.98 ± 1.07	1,335 ± 319 1,424 ± 251
4 x 175 mikrograma (T) 700 mikrograma (R)	26	56.53 ± 10.23 57.41 ± 13.88	2.40 ± 1.20 1.85 ± 1.04	1,596 ± 336 1,641 ± 418
3 x 200 mikrograma (T) 600 mikrograma (R)	24	45.73 ± 9.67 49.48 ± 8.90	2.21 ± 0.85 1.781 ± 1.140	1,297 ± 287 1,320 ± 277

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost i opseg.

*n= broj subjekata

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost levotiroksina je veoma niska.

Hronična toksičnost

Ispitivanja hronične toksičnosti su izvedena na raznim životinjskim vrstama (pacov, pas). U visokim dozama kod pacova su primećeni znaci hepatopatije, povećana pojava spontane nefroze kao i promena u težini organa. Nisu primećena značajnija neželjena dejstva kod psa.

Mutagenost

Ne postoje materijali za istraživanje mutagenog potencijala levotiroksina. Do danas, nisu se pojavile nikakve sumnje ili indikacije o štetnim posledicama za potomstvo zbog promena u genomu.

Karcinogenost

Dugotrajne studije sa levotiroksinom na životinjama nisu sprovedene.

Reproduktivna toksičnost

Samo veoma mali deo tireoidnih hormona prolazi placentalnu barijeru.

Nisu dostupni podaci o ispitivanju štetnosti na plodnost oba pola. Međutim, ne postoje sumnje ili naznake takvog delovanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat
celuloza, mikrokristalna
natrijum-skrobglikolat (tip A)
dekstrin
gliceridi parcijalni dugog lanca

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate do danas.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister sa 25 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 25 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BERLIN-CHEMIE A. MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.

Beograd - Novi Beograd, Đorđa Stanojevića 14

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02164-17-004

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

19.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.