

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕФЕРОКС®

Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium;

1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію карбоксиметилкрохмаль (тип А), магнію оксид важкий, магнію стеарат (рослинний).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки, з насічкою для розлому (таблетку можна розділити натисканням) та з гравіюванням дозування «25» або «50», або «100».

Фармакотерапевтична група.

Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитовидної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Синтетичний левотироксин виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Перетворюється у Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону та екзогенного левотироксину.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо левотироксин майже повністю всмоктується у верхньому відділі тонкого кишечника. Залежно від галенової форми препарату всмоктується до 80 % прийнятої дози. Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить приблизно 5-6 годин.

Клінічна дія лікарського засобу проявляється через 3–5 днів після прийому внутрішньо. Левотироксин швидко зв'язується зі специфічними транспортними білками крові (до 99,97 %). Зв'язок з білками не є ковалентним, таким чином зв'язаний гормон, який знаходиться у плазмі крові, здатний постійно та швидко обмінюватися із фракціями вільного гормону.

Завдяки високому рівню зв'язування з білками левотироксин не піддається ні гемодіалізу, ні гемоперфузії.

Період напіввиведення лікарського засобу становить 7 днів. При гіпертиреозі цей період скорочується до 3–4 днів, а при гіпотиреозі подовжується до 9–10 днів. Об'єм розподілу становить 10–12 л.

У печінці накопичується приблизно 1/3 загальної кількості введенного левотироксину, який швидко вступає у взаємодію з левотироксином, що знаходиться у сироватці крові. Тиреоїдні гормони метаболізуються головним чином у печінці, нирках, головному мозку та м'язах. Метаболіти виводяться із сечею та фекаліями. Загальний кліренс метаболізму левотироксину становить приблизно 1,2 л плазми крові на добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Контроль гіпотиреозу, вродженого гіпотиреозу у немовлят, набутого гіпотиреозу у дітей та ювенільної мікседеми.

Протипоказання.

- Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату.
- Тиреотоксикоз, який не лікувався.
- Недостатність надниркових залоз, дисфункція надниркових залоз, яка не лікувалася.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Левотироксин підсилює дію антикоагулянтів (варфарину). Може знадобитися зниження дозування антикоагулянтів у разі надлишку, аби уникнути гіпотромбінемії та кровотечі.

Рівень цукру у крові зростає, тому дозування антидіабетичних лікарських засобів може потребувати коригування.

Реакція на трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, іміпрамін, досулепін) може прискорюватися, оскільки левотироксин підвищує чутливість до катехоламінів. Супутнє застосування може викликати серцеву аритмію.

Дія симпатоміметичних лікарських засобів (наприклад, адреналіну або фенілефрину) також посилюється.

Серцеві глікозиди: якщо лікування левотироксином було розпочато у дигіталізованих пацієнтів, доза дигіталісу може потребувати коригування. Пацієнтам, хворим на гіпотиреоз, може знадобитися поступове збільшення дозування дигоксину, оскільки спочатку вони мають відносну чутливість до нього.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): хибний низький рівень концентрації у плазмі крові спостерігався при одночасному прийомі НПЗП (фенілбутазон, ацетилсаліцилова кислота) з левотироксином.

Бета-блокатори: левотироксин (тироксин) прискорює метаболізм пропранололу, атенололу та соталолу.

Загальні анестетики: мали місце окремі звіти про спостереження гіпертензії та тахікардії при одночасному прийомі з кетаміном.

Взаємодія з левотироксином:

Аміодарон може стримувати дейодування тироксину до трийодтироніну, результатом чого є знижена концентрація трийодтироніну. Наслідком цього є зниження дії тиреоїдних гормонів.

Протисудомні засоби, такі як карбамазепін та фетонін, посилюють метаболізм тиреоїдних гормонів та можуть витіснити їх із протеїнів плазми крові.

Початок або перерва у прийомі протисудомних препаратів може змінювати потреби у дозуванні левотироксину.

Дія левотироксину може знижуватися при одночасному застосуванні сертраліну.

Всмоктування левотироксину (тироксину) може знижуватися антацидами, солями кальцію, циметидином, пероральним залізом, сукральфатом, колестиполом, полістиролсульфонатною смолою та холестираміном (прийом має відокремлюватися перервами в 4-5 годин).

Одночасне застосування з інгібіторами протонної помпи (ІПП) може призвести до зниження всмоктування гормонів щитовидної залози внаслідок підвищення рН шлункового соку, спричиненого ІПП.

Під час супутнього лікування рекомендується регулярний моніторинг функції щитовидної залози та клінічне спостереження. Може знадобитися збільшення дози тиреоїдних гормонів.

Слід також дотримуватися обережності, коли лікування ІПП закінчується.

Метаболізм левотироксину (тироксину) прискорюється рифампіцином, барбітуратами та примідоном (може підвищувати потребу у прийомі левотироксину (тироксину) при гіпотиреозі).

Іматиніб: концентрація левотироксину (тироксину) у плазмі крові може знижуватися ним.

Бета-блокатори можуть послаблювати периферійне перетворення левотироксину на трийодтиронін.

Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів: відповідно до звітів лікарський засіб може спричиняти як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз у пацієнтів, які приймають левотироксин.

Статеві гормони: естроген, лікарський засіб, який містить естроген (у тому числі

гормонозамісна терапія) та оральні контрацептиви можуть підвищувати потребу у дозуванні під час лікування гіпотиреозу. На відміну від цього андрогени та кортикостероїди можуть знижувати концентрацію левотироксин-зв'язувальних глобулінів у сироватці крові.

Лікарські засоби проти ожиріння, такі як орлістат, можуть знижувати всмоктування левотироксину, що може призвести до гіпотиреозу (відстеження змін у функціонуванні щитовидної залози).

Вплив препаратів, що індукують цитохром Р-450: лікарські засоби, що індукують ферменти, такі як барбітурати, ріфампіцин, примідон та продукти, що містять звіробій (*Hypericum perforatum* L.), можуть підвищувати печінковий кліренс левотироксину, що призводить до зниження концентрації тиреоїдного гормону в сироватці крові. Таким чином, пацієнтам, які отримують замісну терапію щитовидної залози, може знадобитися збільшення дози тиреоїдних гормонів, якщо ці препарати вводяться одночасно.

Низка препаратів може вплинути на результати тестів із функціонування щитовидної залози. Це слід брати до уваги під час спостереження за пацієнтом, який проходить лікування левотироксином.

Біотин може впливати на результати імунологічних аналізів щитовидної залози, які базуються на взаємодії біотин/стрептавідин, що призводить до хибно занижених або хибно підвищених результатів тесту (див. розділ «Особливості застосування»).

У звітах було відображено постмаркетингові випадки, які вказують на потенційну взаємодію між лікарськими засобами із вмістом ритонавіру та левотироксином. У пацієнтів, які лікуються левотироксином, потрібно контролювати рівень тиреотропного гормону (TSH), принаймні в перший місяць після початку та закінчення лікування ритонавіром.

Особливості застосування.

Для пацієнтів віком від 50 років та тих, хто має довготривалий гіпотиреоз, левотироксин потрібно вводити дуже поступово з метою запобігання неконтрольованому збільшенню метаболічних потреб.

Пацієнти з пангіпопітуїтаризмом або іншими причинами, що призводять до ниркової недостатності, можуть реагувати на лікування левотироксином. Таким пацієнтам рекомендується розпочати кортикостероїдну терапію перед прийомом левотироксину.

Левотироксин натрію слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними розладами, у тому числі зі стенокардією, атеросклеротичною хворобою серця, гіпертензією, а також для лікування пацієнтів літнього віку, які мають більшу ймовірність наявності хвороб серця невідомого походження.

Для зменшення ризику негативних наслідків нерозпізнаного передозування, таких як фібриляція передсердь та переломи, пов'язані з низьким рівнем у сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), серед пацієнтів старшого віку важливо контролювати концентрацію в сироватці ТТГ та відповідно коригувати дозу протягом тривалого застосування лікарського засобу.

Для осіб, у яких підозрюють серцево-судинне захворювання або високий ризик його наявності,

важливо зробити ЕКГ до початку лікування левотироксином з метою виявлення змін, що можуть призвести до ішемії. У такому випадку прийом левотироксину слід розпочати з меншої дози, дотримуючись обережного збільшення дози для запобігання негативній динаміці ішемії або прискорення інфаркту.

Для осіб старечого віку та пацієнтів, які мають симптоми серцевої недостатності або ознаки інфаркту міокарда на ЕКГ, потрібен особливий контроль.

Гормональна терапія щитовидної залози може викликати необхідність підвищення дози інсуліну або інших антидіабетичних лікарських засобів (таких як метформін). Пацієнтам із цукровим або нецукровим діабетом потрібен додатковий контроль.

Субклінічний гіпотиреоз може бути пов'язаний із втратою кісткової маси. Для зменшення ризику остеопорозу дозування левотироксину натрію потрібно довести до найнижчого можливого ефективного рівня.

Батьки дітей, які отримують тиреоїдні препарати, повинні враховувати, що протягом перших кількох місяців терапії можлива часткова втрата волосся, але цей ефект зазвичай є тимчасовим і в подальшому волосся відростає.

Потрібен додатковий контроль у випадку, коли левотироксин приймають пацієнти з відомим анамнезом епілепсії. Повідомлялось про рідкі судомні напади у зв'язку з початком лікування левотироксином натрію, які можуть бути пов'язані з дією тиреоїдного гормону на судомний поріг.

Має відбуватися контроль параметрів гемодинаміки, коли лікування левотироксином було розпочато за дуже низької маси тіла при народженні у недоношених новонароджених, оскільки може статися судинний колапс через незріле функціонування надниркових залоз.

Вплив на результати лабораторних досліджень:

Біотин може впливати на результати аналізів щитовидної залози, які базуються на взаємодії біотин/стрептавідин, що призводить до хибно занижених або хибно підвищених результатів тесту. Ризик інтерференції зростає з більш високими дозами біотину.

При інтерпретації результатів лабораторних тестів слід враховувати можливу взаємодію біотину, особливо якщо спостерігається відсутність узгодженості з клінічною картиною.

Щодо пацієнтів, які приймають препарати, що містять біотин, слід проінформувати персонал лабораторії, щодо найкращого часу коли потрібно провести дослідження функції щитовидної залози. Слід використовувати альтернативні тести, нечутливі до впливу біотину, якщо вони є. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами ті інші види взаємодій»)

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інформація про безпеку лікування левотироксином у період вагітності невідома, але будь який можливий ризик аномалій розвитку плода слід порівнювати з ризиком невиліковного

гіпотиреозу в нього.

Період годування груддю

Левотироксин виділяється у грудне молоко в низьких концентраціях, і питання того, чи може це завадити скринінгу новонародженого, є спірним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Левотироксин не має або має незначний вплив на здатність керувати та користуватися машинами

Спосіб застосування та дози.

Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби препарат існує у таблетках, які містять 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг левотироксину натрію.

Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер.

Добову дозу визначають індивідуально залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання.

Молоді пацієнти, у разі відсутності серцевих захворювань, цільовий рівень сироваткового левотироксину (Т4) становить від 70 до 160 нмоль/л або рівень сироваткового тиреотропіну становить менше 5 мМО/л. Проведення ЕКГ перед терапією є необхідним, оскільки ЕКГ-зміни через гіпотиреоз можна переплутати з ЕКГ-ознаками ішемії серця. У разі раптового підвищення метаболізму (через діарею, нервозність, швидкий пульс, безсоння, тремор та інколи стенокардичний біль, коли є прихована ішемія серця), дозування має бути зменшено або скасовано на 1-2 дні. Потім слід розпочати знову з меншого дозування.

Дорослі

Початкова доза становить 100 мкг, застосовувати щоденно, бажано перед сніданком або перед першим вживанням їжі на день. Дозування збільшують на 50 мкг з інтервалом у 3-4 тижні до моменту стійкої підтримки метаболізму. Остаточна щоденна доза може становити від 100 до 200 мкг.

Пацієнти старшого віку

Застосовують як для пацієнтів віком від 50 років.

Для пацієнтів віком від 50 років спочатку не рекомендується перевищувати 50 мкг щоденного

дозування. За цих умов щоденна доза може бути підвищена на 50 мкг з інтервалом у 3-4 тижні, поки не буде досягнуто стабільного рівня тироксину. Остаточна щоденна доза може коливатися від 50 до 200 мкг.

Пацієнти віком від 50 років, які мають серцеві захворювання

За наявності серцевих захворювань рекомендоване дозування 25 мкг щоденно або 50 мкг через день. За цих умов щоденна доза може бути підвищена на 25 мкг з інтервалом у 4 тижні, поки не буде досягнуто стабільного рівня тироксину. Остаточна щоденна доза може коливатися від 50 до 200 мкг.

Для пацієнтів віком від 50 років з наявністю або відсутністю серцевих захворювань клінічна ефективність є більш прийнятним критерієм дозування, ніж рівень у сироватці крові.

Пацієнти дитячого віку

Підтримуюча доза зазвичай становить від 100 до 150 мкг на м² площі поверхні тіла. Дозування для дітей залежить від їх віку, маси тіла та стану, який підлягає лікуванню. Постійний контроль рівня ТТГ у сироватці крові у дітей, як і в дорослих, є необхідним для переконання у тому, що вони отримують правильну дозу. Дітям слід давати загальну дозу на добу принаймні за півгодини перед першим вживанням їжі на день.

Немовлята з уродженим гіпотиреозом

Для новонароджених та немовлят з уродженим гіпотиреозом у разі, коли необхідна швидка компенсація, спочатку рекомендується від 10 до 15 мкг на 1 кг маси тіла на добу протягом перших 3-х місяців. Дозу потрібно коригувати індивідуально відповідно до клінічних проявів та показників тиреоїдного гормону і TSH.

Діти з набутим гіпотиреозом

Для дітей з набутим гіпотиреозом початкова рекомендована доза становить 12,5-50 мкг на добу. Дозу необхідно поступово збільшувати кожні 2-4 тижні відповідно до клінічних проявів та показників тиреоїдного гормону та TSH, поки повна відновлювальна доза не буде досягнута.

Діти з ювенільною мікседемою

Початкове рекомендоване дозування – 25 мкг щоденно. Щоденна доза може бути збільшена на 25 мкг з інтервалом у кожні 2-4 тижні, поки не буде видно слабо виражених симптомів гіпотиреозу. Потім дозу необхідно трохи зменшувати.

Діти.

Лікарський засіб застосовують від народження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Симптоми

У більшості випадків – без особливостей. Ознаки передозування можуть включати кашель, біль

у грудях (ангіну), прискорене або неритмічне серцебиття, м'язові судоми, головний біль, занепокоєння, гіперемію, підвищене потовиділення, діарею, тремор, безсоння та гіперпірексію. Час появи цих симптомів може займати до 5 днів. Може розвиватися фібриляція передсердь. Повідомлялось про розвиток судом у дитини. У тих осіб, що вже мають серцево-судинне захворювання, може спостерігатися підвищена токсичність.

Тактика лікування

Протягом 1 години застосовувати перорально активоване вугілля, якщо доросла особа прийняла більш ніж 10 мг лікарського засобу, або дитина прийняла більш ніж 5 мг. Якщо дорослий пацієнт прийняв більш ніж 10 мг лікарського засобу, а дитина – більш ніж 5 мг, через 6-12 годин необхідно взяти кров для вимірювання ступеня концентрації вільного тироксину. Аналіз не потребує негайного проведення, а може бути відкладений до першого робочого дня після випадку. Пацієнти з нормальним ступенем концентрації тироксину не потребують додаткового нагляду. Ті особи, що мають високий ступінь концентрації, мають пройти амбулаторний огляд через 3-6 днів після прийому для виявлення затриманого початку гіпертиреозу. Особливості перебігу клінічного гіпертиреозу необхідно контролювати бета-блокаторами, наприклад пропранололом.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай вказують на підвищене дозування та зазвичай зникають при зниженні дозування або відмові від лікування на кілька днів.

Побічні реакції, перелічені нижче, спостерігалися протягом клінічних досліджень та/або післяреєстраційного застосування препарату та ґрунтуються на даних клінічних випробувань і класифіковані відповідно до системно-органного класу Медичного словника нормативно-правової діяльності (MedDRA). Категорії частот визначені відповідно до такого умовного терміну:

частота невідома (неможливо оцінити за наступними даними).

Системно-органний клас	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	частота невідома	алергічні реакції
З боку ендокринної системи	частота невідома	тиреотоксичний криз ¹
Психічні розлади	частота невідома	стурбованість, ажитація, безсоння
З боку нервової системи	частота невідома	тремор
З боку серця	частота невідома	хвороба Руньон-Гебердена, аритмія, прискорене серцебиття, тахікардія
З боку судин	частота невідома	гіперемія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	частота невідома	утруднене дихання
З боку шлунково-кишкового тракту	частота невідома	діарея, блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини	частота невідома	гіпергідроз, висипання, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	частота невідома	артралгія, м'язовий спазм, м'язова слабкість
З боку репродуктивної системи	частота невідома	порушення менструального циклу
Загальні розлади та порушення у місці введення	частота невідома	головний біль, пропасниця, нездужання, набряк

Дослідження

частота невідома зниження маси тіла

¹У деяких пацієнтів може спостерігатися тяжка реакція на високий рівень тиреоїдного гормону. Це називається тиреотоксичним кризом з наявністю будь-якого з таких симптомів: гіперпірексія, тахікардія, аритмія, гіпотонія, серцева недостатність, жовтяниця, судоми та кома.

У пацієнтів дитячого віку можливі: непереносимість спеки, тимчасова втрата волосся, ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, краніостеноз у малюків та передчасне закриття епіфіза у дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик щодо даного лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

Таблетки по 25 мкг та по 50 мкг – 24 місяці, таблетки по 100 мкг – 27 місяців.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 25 таблеток у блістері. По 4 блістери в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ліндофарм ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нойштрассе 82, 40721 Гільден, Німеччина.

Заявник

Еспарма ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження.

Білефельдер Штрассе 1, 39171 Зюльцеталь, Німеччина.