ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СІНТОРІКС

(SINTORIX)

Склад:

діюча речовина: левотироксин натрію;

1 таблетка містить левотироксину натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від білого до білого з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями та рискою

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

Фармакологічні властивості.

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

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо левотироксин майже повністю всмоктується у верхньому відділі тонкого кишечнику. Залежно від галенової форми препарату всмоктується до 80 % прийнятої дози. Максимальної концентрації (Tmax) досягає приблизно через 5-6 годин.

Клінічна дія препарату 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, здатний постійно та швидко обмінюватися з фракціями вільного гормону.

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

Період напіввиведення препарату 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 близько 1/3 загальної кількості введеного 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 з сечею та фекаліями. Загальний кліренс метаболізму левотироксину становить приблизно 1,2 л плазми/день.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сінторікс 25–200 мкг

– Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба.

– Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період.

– Як замісна терапія при гіпотиреозі.

– Супресивна терапія раку щитоподібної залози.

Сінторікс 25–100 мкг

– Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі.

Сінторікс 100/150/200 мкг

– Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

– Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату.

– Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися.

– Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкардит.

– Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цукрознижувальні засоби. Левотироксин може знижувати ефект цукрознижувальних препаратів. Рекомендується здійснювати частий контроль рівня глюкози крові на початку лікування тиреоїдними гормонами, а також при необхідності коригувати дозу цукрознижувальних лікарських засобів.

Похідні кумарину. Левотироксин посилює дію антикоагулянтних препаратів, витісняючи їх зі зв'язків з білками плазми крові, що збільшує ризик крововиливів, наприклад, крововиливу у спинний та головний мозок або шлунково-кишкової кровотечі, особливо у людей літнього віку. Тому слід регулярно проводити лабораторний контроль показників коагуляції на початку та під час сумісної терапії та при необхідності коригувати добову дозу антикоагулянтних препаратів.

Інгібітори протеази (наприклад, ритонавір, індинавір, лопінавір) можуть впливати на дію левотироксину. Потрібний ретельний моніторинг рівня гормонів щитоподібної залози. При необхідності дозу левотироксину слід відкоригувати.

Фенітоїн може впливати на дію левотироксину, витісняючи його із зв'язків з білками плазми крові, у результаті чого підвищується рівень фракцій вільного тироксину (fT4) та вільного трийодтироніну (fT3). З іншого боку, фенітоїн збільшує печінковий метаболізм левотироксину. Рекомендується ретельний моніторинг рівня гормонів щитоподібної залози.

Холестирамін, колестипол. Прийом таких іонообмінних смол, як холестирамін та колестипол, гальмує всмоктування левотироксину натрію. Тому левотироксин натрію слід приймати за 4-5 годин до прийому таких препаратів.

Препарати, що містять алюміній, залізо та солі кальцію. Згідно з даними, наведеними у відповідних літературних джерелах, препарати, що містять алюміній (антациди, сукральфат), потенційно можуть знижувати ефект левотироксину. Тому левотироксин слід приймати не менше ніж за 2 години до застосування препаратів, що містять алюміній. Це стосується і лікарських засобів, що містять залізо та солі кальцію.

Саліцилати, дикумарол, фуросемід у високих дозах (250 мг), клофібрат та інші речовини можуть витісняти левотироксин натрію зі зв'язків з білками плазми крові, що призводить до підвищення фракції fT4.

*Інгібітори протонної помпи (ІПП):*одночасне застосування з ІПП може призвести до зниження всмоктування гормонів щитовидної залози через підвищення внутрішньошлункового pH, викликаного ІПП.

Рекомендується регулярний моніторинг функції щитовидної залози та клінічний моніторинг з можливим збільшенням дози тиреоїдних гормонів. Слід також дотримуватися обережності, коли лікування ІПП закінчується.

Орлістат. Сумісне застосування орлістату та левотироксину може спричинити розвиток гіпотиреозу та/або погіршення контролю гіпотиреозу. Це може бути викликано зниженням всмоктування солей йоду та/або левотироксину.

Севеламер може зменшувати всмоктування левотироксину. У зв'язку з цим рекомендується контролювати зміни показників функції щитоподібної залози на початку і в кінці сумісного лікування. При необхідності дозу левотироксину слід коригувати.

Інгібітори тирозинкінази (наприклад, іматиніб, сунітиніб) можуть знижувати ефективність левотироксину. У зв'язку з цим рекомендується контролювати зміни показників функції

щитоподібної залози на початку і в кінці сумісного лікування. При необхідності дозу левотироксину слід коригувати.

Пропілтіоурацил, глюкокортикоїди, бета-симпатолітики, аміодарон та йодовмісні контрастні засоби пригнічують периферичні перетворення Т4 в Т3. Через високий вміст йоду аміодарон може сприяти розвитку як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу. З особливою обережністю препарат слід призначити хворим на вузловий зоб невизначеної етіології.

Сертралін, хлорохін/прогуанілл знижують ефективність левотироксину і підвищують рівень лабораторних показників ТТГ в сироватці крові.

Вплив препаратів, що індукують цитохром Р-450: лікарські засоби, що індукують ферменти, такі як барбітурати, карбамазепін, **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.

Естрогени. Жінки, які приймають контрацептивні препарати, що містять естрогени, а також жінки постменопаузального віку, які приймають гормонозамісні препарати, можуть потребувати більш високих доз левотироксину.

Препарати, які містять сою, можуть пригнічувати кишкову абсорбцію левотироксину. У зв'язку з цим дозу препарату Сінтрекс потрібно відкоригувати, особливо на початку та після завершення вживання добавок, що містять сою.

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

Особливості застосування.

Перед початком лікування тиреоїдними гормонами або проведенням проб на тиреоїдну супресію слід виключити наявність або попередньо провести лікування таких захворювань, як коронарна недостатність, стенокардія, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, гіпофізарна недостатність. Також слід виключити функціональну автономію щитоподібної залози або попередньо провести лікування цього захворювання до початку проведення терапії тиреоїдними гормонами.

У разі адренокортикальної дисфункції перед початком терапії левотироксином слід провести відповідне замісне лікування для запобігання гострій недостатності надниркових залоз (див. розділ «Протипоказання»).

Терапію левотироксином у пацієнтів з ризиком розвитку психотичних розладів слід розпочинати з низьких доз препарату, поступово збільшуючи дозування на початку терапії. Рекомендується спостерігати за станом пацієнта. У разі розвитку психотичних розладів слід розглянути можливість коригування дози левотироксину.

Слід уникати можливості навіть незначних проявів гіпертиреозу, спричиненого застосуванням

препарату, у пацієнтів з коронарною недостатністю, серцевою недостатністю, тахіаритмією. При лікуванні таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень тиреоїдних гормонів.

У разі розвитку вторинного гіпотиреозу причину слід виявити до призначення замісної терапії. При необхідності слід провести курс замісної терапії для компенсації недостатності кори надниркових залоз.

При підозрі на функціональну автономію щитоподібної залози слід визначити рівень ТТГ або провести тиреосцинтиграфію до початку лікування препаратом.

Коли терапію левотироксином починають у недоношених новонароджених з дуже низькою масою тіла, необхідно контролювати гемодинамічні параметри, оскільки порушення кровообігу може виникнути через незрілу функцію надниркових залоз.

Жінкам у постклімактеричному періоді, які страждають на гіпотиреоз, в умовах підвищеного ризику розвитку остеопорозу слід уникати дуже високого рівня левотироксину у сироватці крові, який перевищує фізіологічний рівень. Тому необхідно ретельно контролювати лабораторні показники функції щитоподібної залози.

Не слід призначати левотироксин пацієнтам з гіпертиреоїдним станом, коли проводиться терапія антитиреоїдними препаратами для лікування гіпертиреозу.

Тиреоїдні гормони не можна застосовувати для зниження маси тіла. Призначення доз левотироксину не призводить до зниження маси тіла у пацієнтів з еутиреоїдним станом. Більш високі дози можуть призводити до виникнення серйозних або навіть життєво небезпечних побічних реакцій. Застосування левотироксину у високих дозах не слід поєднувати із застосуванням певних речовин, призначених для зниження маси тіла (наприклад симпатоміметиків) (див. розділ «Передозування»).

У разі необхідності переходу з одного препарату на інший, що містить левотироксин, необхідно провести ретельний моніторинг, включаючи клінічний і біологічний моніторинг протягом перехідного періоду, через потенційний ризик порушення функції щитовидної залози. Деяким пацієнтам може бути потрібне коригування дози.

Сумісне застосування орлістату та левотироксину може спричинити розвиток гіпотиреозу та/або погіршення контролю гіпотиреозу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, які приймають левотироксин, слід проконсультуватись з лікарем перед початком, припиненням або зміною в лікуванні орлістатом, оскільки орлістат та левотироксин необхідно приймати у різний час, а також коригувати дозу левотироксину. Надалі рекомендується проводити моніторинг рівня гормонів у сироватці крові пацієнтів.

З обережністю застосовувати препарат пацієнтам з цукровим діабетом та пацієнтам, які приймають антикоагулянтні препарати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних досліджень

Біотин може впливати на результати аналізів щитовидної залози, які базуються на взаємодії біотин/стрептавідин, що призводить до хибно знижених 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»).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності або годування груддю лікування препаратом, призначеним при гіпотиреозі, слід продовжувати. У період вагітності може виникнути потреба у збільшенні дози препарату. Оскільки підвищення рівня ТТГ в сироватці може відбутися вже на 4 тижні вагітності, вагітним жінкам, які приймають левотироксин, слід перевіряти рівні ТТГ під час кожного триместру. Сироваткові рівні ТТГ у вагітних жінок мають бути у відповідних межах, встановлених для кожного триместру. Для корекції підвищених рівнів ТТГ в сироватці крові слід збільшити дозу левотироксину. Оскільки постнатальні рівні ТТГ відповідають значенням, наявним до моменту запліднення, відразу після пологів дозу левотироксину слід відкоригувати відповідно до дози перед настанням вагітності. Необхідний рівень ТТГ в сироватці має встановитися через 6-8 тижнів після пологів.

Вагітність

Даних щодо тератогенності та/або фетотоксичності при прийомі препарату у рекомендованих терапевтичних дозах немає. Прийом дуже високих доз левотироксину у період вагітності може негативно вплинути на плід і постнатальний розвиток дитини.

Комбіновану терапію левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначають для лікування гіпертиреозу, оскільки дана комбінація препаратів потребує призначення більш високих доз антитиреоїдних засобів, які здатні проходити крізь плаценту та можуть спричинити розвиток гіпотиреозу у немовляти. Тест на тиреоїдну супресію не проводиться у період вагітності, оскільки застосування радіоактивних речовин протипоказане у період вагітності.

Годування груддю

Левотироксин проникає у грудне молоко, однак при застосуванні препарату у рекомендованих терапевтичних дозах рівень концентрації препарату у грудному молоці недостатній для розвитку гіпертиреозу або пригнічення секреції ТТГ у немовляти.

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

Даних щодо можливого впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати зі

складними механізмами немає. Однак оскільки левотироксин за своєю дією є ідентичним природному гормону щитоподібної залози, впливу лікарського засобу Сінтрекс на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не очікується.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінтрекс існує у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам як правило призначають тільки по 1 таблетці на добу.

Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер.

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

Оскільки у деякої кількості пацієнтів на тлі терапії левотироксином спостерігалось підвищення концентрацій Т4 та fT4, базальна концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові є більш надійним показником для подальшого коригування дози.

Терапію гормонами щитоподібної залози слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози.

Пацієнтам літнього віку, із коронарною хворобою серця, пацієнтам з тяжким або довготривалим гіпотиреозом лікування слід розпочинати з особливою обережністю, з малих доз (12,5 мкг на добу), дозу збільшувати до підтримуючої через більші інтервали часу (поступово на 12,5 мкг через кожні 2 тижні), регулярно контролюючи рівень гормонів щитоподібної залози. Необхідно врахувати, що призначення доз, менших за оптимальну, яка забезпечує повну замісну терапію, не призводить до повної корекції рівня ТТГ.

Досвід застосування показує, що прийом нижчих доз є достатнім для пацієнтів із низькою масою тіла та для пацієнтів із вузловим зобом великого розміру.

Показання	**Рекомендовані дози** (левотироксин натрію, мкг/доба)
Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба	75–200
Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба	75–200
У замісній терапії гіпотиреозу у дорослих: - початкова доза; - підтримуюча доза	 25–50 100–200
У замісній терапії гіпотиреозу у дітей: - початкова доза; - підтримуюча доза	 12,5–50 100–150 мкг/м^2 поверхні тіла

<table>
<tr><td>Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії гіпертиреозу</td><td colspan="5">50–100</td></tr>
<tr><td>Супресивна терапія раку щитоподібної залози</td><td colspan="5">150–300</td></tr>
<tr><td>Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії</td><td></td><td>За 4 тижні до тесту</td><td>За 3 тижні до тесту</td><td>За 2 тижні до тесту</td><td>За 1 тиждень до тесту</td></tr>
<tr><td></td><td>Сінтрекс 100 мкг</td><td></td><td></td><td>2 табл. на добу</td><td>2 табл. на добу</td></tr>
<tr><td></td><td>Сінтрекс 150 мкг</td><td>½ табл. на добу</td><td>½ табл. на добу</td><td>1 табл. на добу</td><td>1 табл. на добу</td></tr>
</table>

Добову дозу можна застосовувати за один прийом.

Добову дозу препарату приймати вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (півсклянки води).

Сінтрекс застосовувати протягом усього життя як замісну терапію при гіпотиреозі, після хірургічних втручань (струмектомії або тиреоїдектомії), а також для попередження рецидивів після видалення еутиреоїдного зоба. Комплексну терапію з тиреостатиками призначати після досягнення еутиреоїдного стану.

При доброякісній формі еутиреоїдного зоба тривалість лікування становить від 6 місяців до 2 років. Якщо стан після лікування не поліпшується, слід призначити хірургічне втручання або терапію радіоактивним йодом.

Діти.

Для новонароджених і немовлят із вродженим гіпотиреозом, де швидке досягнення терапевтичного ефекту дуже важливе, рекомендована початкова доза становить від 10 до 15 мкг/кг маси тіла на добу протягом перших 3 місяців. Після цього дозу коригують індивідуально, залежно від клінічних показників та рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Немовлятам добову дозу препарату давати за один прийом за 30 хвилин до першого годування. Таблетку розчинити у воді до отримання суспензії, яку слід готувати безпосередньо перед прийомом препарату, та застосовувати після додавання ще невеликої кількості рідини.

Передозування.

Підвищення рівня Т3 (трийодтиронін) є достовірним індикатором передозування препаратом, більш ніж підвищення рівнів Т4 та fT4 (вільний) у сироватці крові.

У результаті передозування можуть з’являтися симптоми, які характерні для підвищення обміну речовин (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування слід припинити застосування препарату та провести лабораторні аналізи.

При симптомах, що проявляються у вигляді виражених бета-симпатоміметичних ефектів, таких як тахікардія, неспокій, нервова збудженість, гіперкінезія, призначають бета-блокатори. При значному перевищенні дози рекомендується проведення плазмаферезу.

В окремих випадках у пацієнтів, схильних до судом, можливий розвиток судом, коли була перевищена індивідуальна допустима доза препарату.

Передозування левотироксином може викликати симптоми гіпертиреозу та призвести до гострого психозу, особливо у пацієнтів з ризиком розвитку психотичних розладів.

Є декілька повідомлень про раптовий коронарний летальний випадок у пацієнтів, які протягом багатьох років зловживали (перевищували рекомендоване дозування) левотироксином.

Побічні реакції.

Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. Симптоми: з боку серцево-судинної системи: серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; з боку нервової системи: головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; з боку травного тракту: блювання, діарея, зменшення маси тіла; з боку шкіри та кістково-м’язової системи: підвищена пітливість, м’язова слабкість та судоми; загальні розлади: підвищення температури тіла, розлади менструального циклу.

У таких випадках добову дозу препарату потрібно зменшити або перервати лікування на декілька днів. Після зникнення побічних реакцій лікування можна продовжити.

При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі (висип, кропив’янка) та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив’янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосування цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 5 або 10 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.