



Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула^{1,2,3}



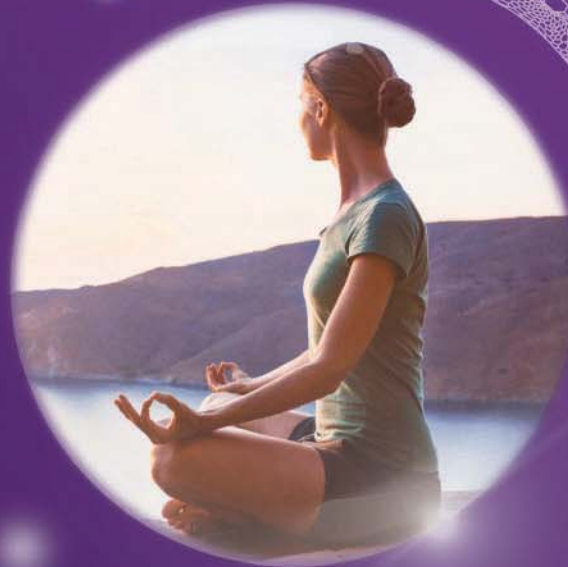
Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴



Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин натрію кроскармеллоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. 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 H03A A01. Фармакологічні властивості. Симптоматичний левотироксин, який міститься у препараті Еутироке, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутироке 25-200 мкг. Лікування доброякісного еутиреозного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреозного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як заміна терапії при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутироке 25-100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутироке 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи, головний біль, безсоння, відчуття тривог, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелсека КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827-833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 96-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169-174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147-150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.
UA-EUTH-IMI-082021-032

U. Gottwald-Hostalek, Y. Tayrouz, Німеччина

Клінічний досвід практичного застосування нового складу левотироксину, розробленого для задоволення нових і жорсткіших регуляторних вимог

Цілі: новий склад LT4 (Еутирокс – LT4 NF), який був розроблений з урахуванням нових нормативних стандартів, замінив попередній склад (LT4 OF) у низці країн. Ми оцінили можливість виникнення проблем переносимості/безпеки при переході, аналізуючи спонтанні повідомлення про небажані явища (НЯ) до і після переходу.

Методи: ми розглянули спонтанні повідомлення про небажані явища (НЯ) з 18 країн, сформовані на основі індивідуальних звітів з безпеки (ІЗБ), поданих до глобальної бази даних фармацевтичної компанії-спонсора за один рік до/після переходу.

Висновки: у 18 країнах не було виявлено жодних нових проблем безпеки щодо оновленого складу препарату LT4. Слід надати пацієнтам усю необхідну інформацію та підкреслити необхідність дотримання стандартного лікування захворювання щитоподібної залози.

Сучасна стратегія ведення гіпотиреозу ґрунтується на замісній терапії тиреоїдними гормонами при використанні левотироксину (LT4) з титруванням дози для підтримки рівня тиреотропіну (тиреотропного гормону, ТТГ) у межах встановленого діапазону нормальних еутиреоїдних значень [1, 2]. Гомеостатична регуляція функції щитоподібної залози відбувається так, що незначні відмінності в циркулюючому рівні тироксину (Т4) зумовлюють значно більші (аж у 10 разів) і протилежні зміни рівня ТТГ. Саме тому незначні зміни дози LT4 можуть мати клінічно значимий вплив на функцію щитоподібної залози, потенційно спричиняючи дисбаланс гормонів щитоподібної залози. Регуляторні органи в усьому світі визнали LT4 «лікарським засобом із вузьким терапевтичним діапазоном», у результаті чого було висунуто суворіші вимоги щодо вмісту активних інгредієнтів і біоеквівалентності різних доз [3, 4].

До складу існуючого препарату LT4 під назвою Еутирокс було внесено зміни, щоб відповідати цим новим вимогам (далі – LT4 NF); основні відмінності між двома складами полягають у заміні допоміжної речовини в складі LT4 OF (лактози) на маніт із додаванням незначної кількості лимонної кислоти, що дозволяє збільшити стабільність діючої речовини в таблетках LT4 [5]. Відповідно до нових вимог, еквівалентна біодоступність була підтверджена при порівнянні як з існуючим препаратом, так і між різними дозами нової форми препарату [5]. Однак існує необхідність в оцінці терапевтичного профілю цього препарату в умовах стандартної клінічної практики. В попередньому звіті вивчали безпеку та переносимість LT4 NF у Франції – першій країні, в якій було випущено препарат, використовуючи інформацію з бази даних фармаконагляду, яку має спонсор [6]. Наразі препарат LT4 NF доступний за рецептом у багатьох країнах. У цій статті описано поширеність та характеристики небажаних явищ (НЯ), внесених до глобальної бази даних безпеки компанії протягом 12-місячного періоду постреєстраційного застосування LT4 NF до та після переходу на новий склад у 18 країнах.

МЕТОДИ

НЯ протягом року до та після переходу на новий склад LT4

Інформація про НЯ була отримана з 18 країн – Австрії, Бельгії, Болгарії, Колумбії, Хорватії, Чеської Республіки, Німеччини, Угорщини, Латвії, Люксембурга, Нідерландів, Польщі, Португалії, Румунії, Словаччини, Словенії, Швейцарії та Туреччини.

ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу не було виявлено чіткого чи послідовного збільшення частоти отримання спонтанних повідомлень про НЯ після впровадження LT4 NF у 18 країнах.

Для форми LT4 NF лактозу було замінено на маніт як допоміжну речовину з метою усунення реакції Майяра між вмістом LT4 в таблетці та лактозою з метою досягнення фізичної стабільності, необхідної для відповідності новим стандартам специфікації [5]. Оскільки LT4 має вузький терапевтичний індекс, незначні зміни дози LT4 можуть спричинити вимірювані зміни рівня ТТГ [10]. Дві досліджені форми випуску відповідали суворим критеріям біоеквівалентності [5]. Неможливо виключити ймовірність того, що для деяких пацієнтів більша стабільність таблеток LT4 NF забезпечує доставку дещо іншої дози порівняно з попереднім складом таблеток LT4 OF [11]. Слід регулярно перевіряти функцію щитоподібної залози в людей з гіпотиреозом і відповідно коригувати дозу LT4, щоб уникнути дисбалансу гормонів щитоподібної залози [2, 12, 13]. Отже, будь-які порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з таким переходом, слід коригувати за допомогою стандартної терапії пацієнта.

Наостанок необхідно зазначити, що загалом частота, характер, а також ступінь тяжкості НЯ до та після переходу за попереднього на новий склад LT4 були зів'язаними. Також слід зауважити, що не було виявлено нових загроз безпеці при застосуванні LT4, однак упровадження нової форми випуску може бути проблемою для деяких пацієнтів. Важливо, щоб лікарі поінформували пацієнтів про причини переходу, схожість (біоеквівалентність) та відмінності (в допоміжних речовинах) різних складів препарату, одночасно продовжуючи перевірку функції щитоподібної залози та періодично коригуючи дозу LT4 в звичайний спосіб.

Примітка

Еутирокс – це зареєстрована торгова марка компанії «Мерк Хелскеа КГаА» (Merck Healthcare KGaA), Дармштадт, Німеччина.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gottwald-Hostalek U., Tayrouz Y. Real world clinical experience with a new formulation of levothyroxine engineered to meet new and stricter regulatory requirements. *Current Medical Research and Opinion*. 2021. DOI: 10.1080/03007995.2021.1978959.

UA-EUTH-PUB-012022-047

Таблиця 1. Найпоширеніші серйозні та несерйозні НЯ, пов'язані з дисбалансом гормонів щитоподібної залози

НЯ (термін MedDRA)	LT4 OF			LT4 NF		
	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ
Стани, пов'язані з гіпотиреозом:						
• підвищення рівня ТТГ у крові	109	1	17,4	43	4	13,7
• гіпотиреоз	29	9	6,0	14	16	8,7
Стани, пов'язані з гіпертиреозом:						
• зниження рівня ТТГ у крові	54	2	8,8	14	1	4,4
• гіпертиреоз	1	37	6,0	0	35	10,2
• підвищення рівня FT4	18	0	2,8	–	–	–
Інші відхилення показників функції щитоподібної залози:						
• відхилення рівня ТТГ у крові	33	1	5,4	13	0	3,8
• відхилення показників функції щитоподібної залози	30	0	4,7	19	0	5,5
Проблеми з підбором дози:						
• пропускання прийому дози препарату	27	0	4,3	9	0	2,6
• передозування	20	2	3,5	–	–	–
• застосування неправильної дози	21	0	3,3	–	–	–
Проблеми, пов'язані з препаратом:						
• претензія до якості препарату	–	–	–	40	0	10,2
• незвичайний смак препарату	–	–	–	19	0	5,5
• неправильна техніка в процесі використання препарату	–	–	–	14	0	4,1

Примітка: зазначені НЯ – це 10 найпоширеніших НЯ попередньої форми левотироксину (LT4 OF та LT4 NF відповідно), згрупованих у довільні описові категорії. Пусті клітинки (–) позначають НЯ, які не входили до 10 найпоширеніших для цього складу препарату.

Таблиця 2. 10 найпоширеніших НЯ з будь-яких причин для кожного складу препарату

НЯ (термін MedDRA)	LT4 OF			LT4 NF		
	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ
Вплив на матір під час вагітності	337	1	7,6	–	–	–
Втомлюваність	151	4	3,5	172	15	3,7
Підвищення рівня ТТГ у крові	93	0	2,1	–	–	–
Збільшення маси тіла	84	1	1,9	–	–	–
Алопеція	73	2	1,7	–	–	–
Запаморочення	66	4	1,6	144	11	3,0
Головний біль	63	4	1,5	182	14	3,8
Погане самопочуття	61	2	1,4	–	–	–
Прискорене серцебиття	56	7	1,4	143	13	3,1
Нудота	56	5	1,4	118	10	2,5
Гіпергідроз	–	–	–	120	1	2,4
Діарея	–	–	–	97	5	2,0
Реакція на допоміжну речовину	–	–	–	90	5	1,9
Неспокій	–	–	–	90	4	1,8
Нездужання	–	–	–	90	4	1,8

Примітка: зазначені НЯ – це 10 найпоширеніших НЯ попередньої форми левотироксину (LT4 OF та LT4 NF відповідно), згрупованих у довільні описові категорії. Пусті клітинки (–) позначають НЯ, які не входили до 10 найпоширеніших для цієї форми випуску.

Таблиця 3. Детальна інформація про НЯ в ІЗБ, у яких зазначалося про перехід на LT4 NF

	Перехід з LT4 OF на LT4 NF		Перехід із будь-якого іншого препарату LT4 на LT4 NF	
	Кількість НЯ	Відсоток НЯ	Кількість НЯ	Відсоток НЯ
Кількість несерйозних НЯ	123	76%	85	79%
	30	24%	36	33%
	93	76%	49	45%
Кількість серйозних НЯ	38	24%	23	21%
	3	2%	5	5%
	35	22%	18	16%
Час до розвитку НЯ після отримання дози препарату	Зазначено для 46 НЯ	29%	Зазначено для 31 НЯ	28%
	Діапазон: 1 день - 1 рік	–	Діапазон: 27 днів - 3 роки	–
	Середнє: 4,2 міс	–	Середнє: 5,7 міс	–
	Медіана: 4,0 міс	–	Медіана: 5 міс	–
Віковий розподіл	Зазначено для 92 НЯ	57%	Зазначено для 57 НЯ	52%
	Діапазон: 0-89 років	–	Діапазон: 30-85 років	–
	Середнє: 56,5 року	–	Середнє: 54,9 року	–
	Медіана: 58 років	–	Медіана: 55,5 року	–
Жінки/чоловіки (%)	92/8%	–	89/11%	–
НЯ, смертельні чи небезпечні для життя	–	–	–	–
Причинно-наслідковий зв'язок, визначений компанією	Відсутність підозри: 50%	–	Відсутність підозри: 26%	–
	Підозра: 23%	–	Підозра: 29%	–
Результат НЯ (кількість НЯ)	–	–	–	–
Одужання	28	17%	21	19%
Відсутність одужання	35	22%	19	18%
Не зазначено / невідомо	98	61%	68	63%