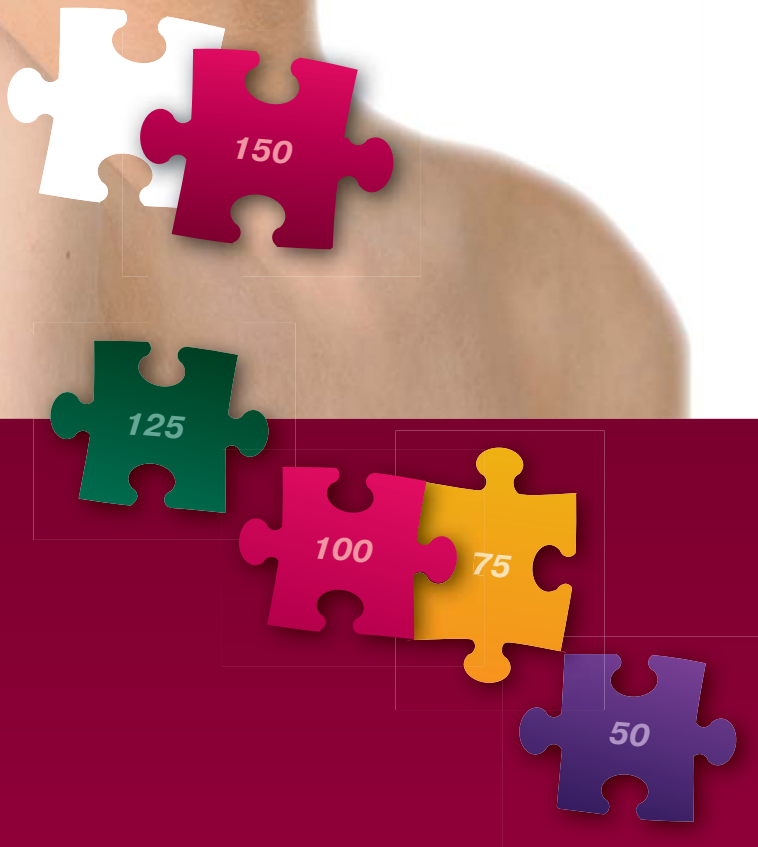


L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцоогові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидко підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

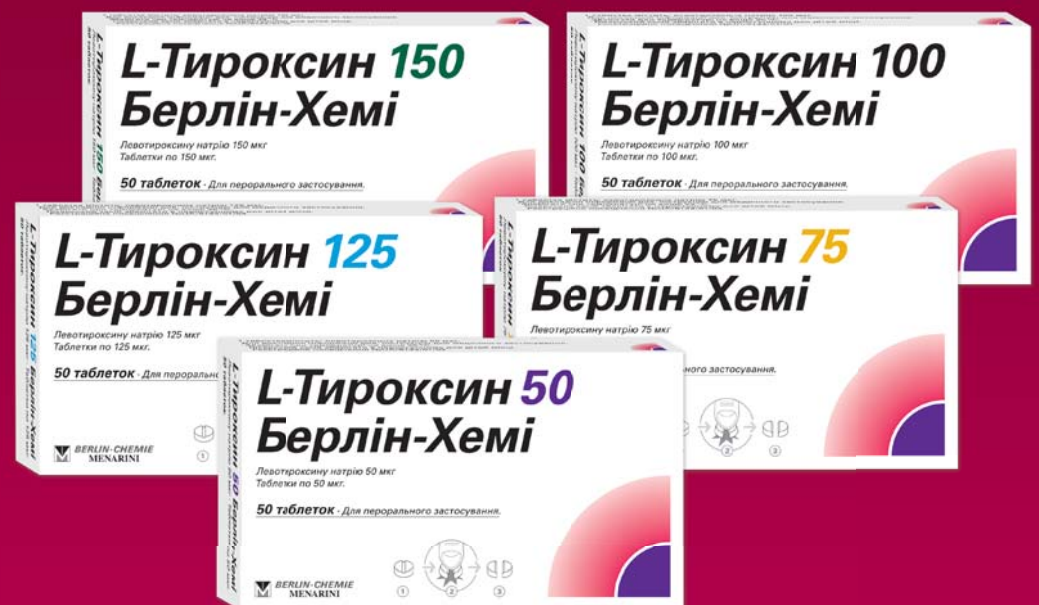
Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Гормон тироксину був виділений і визнаний ученими ще на початку XIX сторіччя, а із середини того ж сторіччя вже був доступний левотироксин (L-T4) для заміни дефіцитних гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). Історія замісної терапії налічує не один десяток років. Першим препаратом був екстракт ЩЗ вівці, який G. Murray 1891 року застосував у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а вже через рік – перорально. Наступні зусилля вчених були спрямовані на виділення тиреоїдних гормонів. 1915 року E. Kendall вдалося отримати чистий гормон ЩЗ в кристалічному вигляді, у 1926 р. C.R. Harrington синтезував тироксин. 1952 року був відкритий другий гормон ЩЗ – трийодтиронін. Оскільки ЩЗ продукує два гормони – тироксин (T4) і трийодтиронін (T3), довгий час вважали, що для лікування гіпотиреозу краще використовувати комбінацію T4 і T3. Але в 1970 р. L.E. Braverman, K. Sterling та співавт. відкрили периферичне перетворення тироксину на трийодтиронін. Згодом це послужило основою для використання в клінічній практиці переважно синтетичного L-T4. Починаючи з 1970-х років терапія синтетичним L-T4 поступово заміняла застосування екстрактів ЩЗ тварин. Вони містили переважно тиреоглобулін, а також йодтироніни і йод у різних пропорціях. Їхніми недоліками є ненадійна стандартизація і занадто високий вміст йоду.

Чи всі препарати L-тироксину терапевтично еквівалентні?

L-T4 досьогодні залишається основним препаратом для лікування гіпотиреозу, але й досі його використання пов'язане з певними складнощами. Як це нерідко відбувається з препаратами, що їх було винайдено доволі давно, фармакокінетику L-T4 часто недооцінюють або невірно розуміють. На оптимальне дозування левотироксину впливає багато факторів. Різні бренди L-T4 їх виробники позиціонують як повні аналоги, що ускладнює лікарю вибір конкретного препарату. Але згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (ATA) прийом різних препаратів левотироксину може асоціюватися зі змінами рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в крові. Це вказує на те, що не всі лікарські засоби (ЛЗ) з однаковим номінальним дозуванням насправді є терапевтично еквівалентними.

Ключові слова: левотироксин, левотироксин пентагідрат натрію, гіпотиреоз, L-тироксин, щитоподібна залоза, біоеквівалентність

Лікарські засоби вважають фармацевтично еквівалентними, якщо вони «містять однакову кількість однієї й тієї самої активної речовини (речовин) в одних і тих самих лікарських формах, що відповідають однаковим або порівняним стандартам» [10]. Треба зазначити, що фармацевтична еквівалентність не завжди передбачає біоеквівалентність, оскільки різниця в допоміжних речовинах (ДР) і процесі виробництва може впливати на фармакокінетику.

В Європі терапевтично еквівалентними вважають ті ЛЗ, які містять таку саму діючу речовину або терапевтичний компонент і мають однакову клінічну ефективність і безпеку. Терапевтична еквівалентність – це сума фармацевтичної і біологічної еквівалентності.

Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біоеквівалентність ЛЗ:

- якість субстанції, яка залежить від різних методів синтезу;
- фізико-хімічні властивості субстанцій;
- технологічний процес;
- ДР;
- тип упаковки (пластмаса, папір);
- умови зберігання.

У статті продемонстровано вплив допоміжних речовин на стійкість левотироксину пентагідрату натрію в умовах підвищеної вологості і теплового стресу. Оскільки левотироксин є синтетичним гормоном із вузьким терапевтичним індексом, його взаємодія з допоміжними речовинами може призвести до різкого зниження лікувальної активності. Гормони щитоподібної залози мають вирішальне значення в регулюванні багатьох обмінних процесів і є життєво важливими для нормального росту й розвитку організму. Вони також беруть участь в обмінних, серцево-судинних і метаболічних процесах. Імовірно, свій вплив гормони здійснюють, активуючи транскрипцію генів месенджера РНК і білків. Для цього вони потрапляють в ядро клітини і зв'язуються з ДНК-зв'язаними рецепторами ЩЗ, які регулюють транскрипцію генів [4].

Синтетичний варіант тироксину переважно використовують для лікування гіпотиреозу, а також для пригнічення продукції ТТГ в терапії різних видів еутиреоїдних зобів [2].

Основною метою лікування гіпотиреозу є зменшення негативних наслідків дефіциту гормонів ЩЗ для всіх систем організму. У літературі повідомляється, що неадекватна терапія гіпотиреозу асоційована з такими самими супутніми захворюваннями, що й нелікована патологія, а саме з дисліпідемією, атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, застійною серцевою недостатністю. Тяжкий гіпотиреоз також є причиною розвитку кардіоміопатії.

S. Razvi, J. Weaver, T. Butler, S. Pearce у своєму нещодавньому звіті «Лікування левотироксином субклінічного гіпотиреозу. Летальні і нелетальні кардіоваскулярні події та смертність» зазначили, що лікування легкого гіпотиреозу сприяло зменшенню ризику серцевих подій у пацієнтів віком 40-70 років, що можна вважати попередніми доказами корисності нормалізації рівня ТТГ в сироватці крові в цій віковій групі.

Комерційні рецептури левотироксину доступні в США і Європі в різних формах: порошки для внутрішньовенних розчинів, таблетки, м'які гелеві капсули й розчини для порожнини ока [5].

Опубліковано багато досліджень, в яких порівнювали фармакокінетичні властивості різних рецептур левотироксину й різні підходи, оскільки оцінка біоеквівалентності L-T4 ускладнюється базовими рівнями гормонів в організмі людини, механізмами зворотного зв'язку і тим фактом, що L-T4 – це препарат із вузьким терапевтичним індексом (навіть невеликі коливання кількості левотироксину в лікарських засобах пов'язані зі значними змінами стану пацієнтів з гіпотиреозом) [6, 7].

Кілька останніх публікацій досліджували стійкість левотироксину, а також розробку нових рецептур із кращою стабільністю [6-19]. У 1990 р. Gupta та співавт. вже вивчали вплив ДР на стійкість таблеток L-T4 [20]. Інтерес авторів було спрямовано на зміни, що відбулися під дією допоміжних речовин, які можуть слугувати каталізатором розкладання левотироксину. Це скорочує заявлений виробником термін зберігання продукту. Оскільки виробнича практика потребує, щоб дослідження сумісності і стабільності проводили в стадії преформації для забезпечення якості продукту, Patel та співавт. [21] повідомили про результати дослідження, в якому оцінювали вплив різних ДР (лактоза безводна, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), двоосновний фосфат кальцію і манітол) на стійкість L-T4 у сформованих таблетках.

Представляючи результати дослідження, науковці зазначили, що таблетки, виготовлені з двоосновним фосфатом кальцію та основним модифікатором рН (наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або оксид магнію), сприяли поліпшенню стійкості таблеток L-T4 проти таблеток, які містили лактозу. Останні зазнавали деградації вдвічі швидше за таблетки, де наповнювачем виступав двоосновний фосфат кальцію (табл.).

Уже через 3 міс зберігання в умовах прискореного тесту стабільності вчені встановили, що лактозовмісні таблетки не відповідали вимогам американської фармакопей.

Таблетки, виготовлені з найчастіше використовуваних ДР: безводної лактози, крохмалю та МКЦ, продемонстрували значно більші втрати ефективності через

6 міс зберігання в умовах температури 40 °C і вологості 75% (що відповідає двом рокам зберігання за звичайних умов), ніж таблетки з двоосновним фосфатом кальцію. **Втрата ефективності на 30%** є особливо критичною, з огляду на те що через вузький терапевтичний індекс L-T4 має дозуватися максимально точно.

Після публікації цих даних Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) посилює вимоги до стабільності таблеток L-T4. У травні 2005 і в жовтні 2006 року FDA скликала засідання, щоб встановити, чи підходять ці стандарти для затвердження продуктів L-T4, придатних для клінічного застосування. Розглядалася також біоеквівалентність продуктів, виготовлених різними виробниками. Цей аналіз був зосереджений на вмісті L-T4 у таблетках упродовж терміну придатності. На основі цього огляду, який охопив публічні свідчення, FDA нещодавно було оприлюднено жорсткіші критерії, згідно з якими доза левотироксину має зберігати 95-105% своєї активності впродовж усього терміну придатності (**The FDA Revises Requirements for Levothyroxine Products**). Виробникам було відведено 2 роки на вдосконалення рецептур або виробничих процесів відповідно до нового стандарту.

Згодом це сприяло покращенню стабільності L-T4, європейські фармацевтичні компанії відмовилися від додавання лактози в таблетки L-T4, оскільки вона вступає в реакцію з L-T4 з утворенням неактивного комплексу левотироксин-2-кетолактози – основного продукту деградації.

D. Concordet і співавт. повідомили, що в березні 2017 року у Франції було ліцензовано нову форму L-T4, з покращеною, проти попередньої форми, стабільністю. Для цього лактозу було виключено зі складу таблеток левотироксину. Однак це призвело до несподіваних наслідків: почали надходити численні скарги на нібито «побічні реакції», серед яких домінували тахікардія, втрата волосся та діарея. Усі ці симптоми можуть свідчити про тиреотоксикоз.

За словами експертів, лактоза знижувала активність левотироксину, тож пацієнти отримували менше гормону, ніж очікувалось. Тому прийом більш стабільної безлактозної форми спричинив хвилю гіпертиреозів [8].

Грунтуючися на висновках усіх цих оглядів досліджень, сумісність діючих речовин та препарату з вузьким терапевтичним індексом, такого як левотироксин, є критично важливою для процесу створення якісного ЛЗ. Виготовлення стабільної та ефективної лікарської форми потребує ретельного відбору ДР, призначених для полегшення введення, сприяння постійному вивільненню і біодоступності препарату.

У левотироксину складний профіль стабільності, він чутливий до різних факторів довкілля, як-от: світло, кисень і вологість [2, 16, 17]. Крім того, як показали дослідження, деякі допоміжні речовини (лактоза, МКЦ) можуть погіршувати стабільність левотироксину.

Таким чином, щоб досягнути більш контрольованого і прогнозованого лікування гіпотиреозу, варто використовувати препарати без лактози, що забезпечують максимальну стабільність дози левотироксину.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

Таблиця. Вплив допоміжних речовин на стабільність таблеток левотироксину за умови зберігання за температури/вологості 40 °C/75% упродовж 6 місяців

Наповнювач	Місяці		
	0	3	6
Непресований чистий препарат у відкритому флаконі	100,0*	99,2*	97,5*
Непресований чистий препарат у закритому флаконі	100,0*	102,2*	97,1*
МКЦ	100,0*	79,4*	70,7*
Крохмаль**	100,0*	81,3*	73,3*
Двоосновний фосфат кальцію	100,0*	91,9*	85,3*
Безводна лактоза**	100,0*	86,9*	68,7*

Примітки: * – залишок левотироксину відносно початкової дози (%);
 ** – кожна таблетка по 100 мг, що містить 50 мг левотироксину натрію і 98,9 мг згаданої допоміжної речовини.