

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКУ-ТИРОКС 25 микрограма/5 ml перорален разтвор
АКУ-ТИРОКС 50 микрограма/5 ml перорален разтвор
АКУ-ТИРОКС 100 микрограма/5 ml перорален разтвор

ACCU-THYROX 25 micrograms/ 5ml Oral Solution
ACCU-THYROX 50 micrograms/ 5ml Oral Solution
ACCU-THYROX 100 micrograms/ 5ml Oral Solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140048/48/49
Разрешение №	ВЕ/МН/МР-50626-8
Одобряване №	01-ПБ-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 5 ml от пероралния разтвор съдържат 25 микрограма левотироксин натрий (levothyroxine sodium).

Всеки 5 ml от пероралния разтвор съдържат 50 микрограма левотироксин натрий (levothyroxine sodium).

Всеки 5 ml от пероралния разтвор съдържат 100 микрограма левотироксин натрий (levothyroxine sodium).

Помощни вещества с известно действие:

Натриев метилпарахидроксибензоат (E219): 9 mg в доза от 5 ml.

Глицерол: 3,780 mg в доза от 5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Бистра безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АКУ-ТИРОКС перорален разтвор е показан за:

- Хипотиреозидизъм (вроден или придобит)
- Дифузна нетоксична гуша
- Гуша свързана с тиреоидит на Хашимото
- Супресивно лечение при карцином на щитовидната жлеза

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Лечението на всякакви тиреоидни нарушения трябва да се определя индивидуално, като се вземе предвид клиничния отговор, биохимични тестове и редовното наблюдение.



Индивидуалната дневна доза трябва да се определя на базата на лабораторни тестове и клинични прегледи. Тъй като при определен брой пациенти има повишени концентрации на Т4 и fT4 базалната серумна концентрация на тиреостимулиращия хормон осигурява по-надеждна основа за посочения курс на лечение.

Пациенти преминаващи от лечение с перорален разтвор към таблетна форма или от таблетна форма към перорален разтвор, трябва да се наблюдават внимателно. Най-добре е левотироксин да се приема като еднократна доза, на гладно, преди закуска.

Хипотиреоидизъм (вроден или придобит)

Възрастни и деца на възраст над 12 години

Начална доза:	50 - 100 микрограма дневно преди закуска.
Обичайна поддържаща доза:	100 - 200 микрограма дневно.

Началната доза се адаптира с увеличение с 25 до 50 микрограма на 3 - 4 седмични интервали, докато се постигне клиничен отговор и измерванията на плазмения тироксин и тироид стимулиращ хормон покажат, че тироидния дефицит е коригиран и е установена поддържаща доза.

Дифузна нетоксична гуша или гуша свързана с тиреоидит на Хашимото

Препоръчителната дневна доза е 50-200 микрограма / ден.

Супресивно лечение на карцином на щитовидната жлеза

Препоръчителната дневна доза е 150-300 микрограма / ден

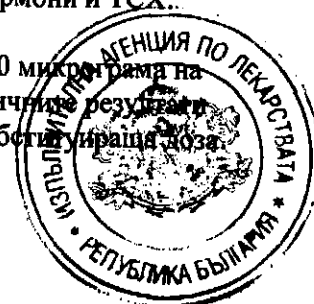
При пациенти в старческа възраст, при пациенти с коронарно сърдечно заболяване и при пациенти с тежък или съществуващ от дълго време хипотиреоидизъм се изисква специално внимание при започване на терапия с тиреоидни хормони, т.е. трябва да се започне с ниска начална доза (например 12,5 микрограма/ден), която да бъде повишавана бавно и на големи интервали (например постепенно повишаване на дозата на всеки две седмици с 12,5 микрограма/ден), при често изследване на тиреоидните хормони. Възможно е да се обмисли назначаване на доза, по-ниска от оптималната, осигуряваща напълно заместителната терапия, въпреки че това може да не доведе до пълна корекция на нивата на ТСХ.

Педиатрична популация

Обичайната поддържаща доза е от 100 до 150 микрограма на m² телесна повърхност.

При новородени и кърмачета с вроден хипотиреоидизъм, където ранното заместително лечение с левотироксин е важно, препоръчителната начална доза е 10-15 микрограма левотироксин на килограм телесно тегло на ден през първите три месеца. След това, дозата трябва да се определи индивидуално според клиничните резултати и според нивата на тиреоидните хормони и ТСХ.

При деца с придобит хипотиреоидизъм препоръчителната начална доза е 12,5-50 микрограма на ден. Дозата трябва да се увеличи постепенно на всеки 2-4 седмици според клиничните резултати и според нивата на тиреоидните хормони и ТСХ, докато се достигне пълната субституираща доза.



Кърмачетата получават цялата дневна доза наведнъж най-малко 30 минути преди първото хранене за деня.

Продължителността на лечението обикновено е за цял живот при случаите на хипотиреоидизъм, нетоксична гуша и гуша свързана с тиреоидит на Хашимото.

При пациенти с нетоксична дифузна гуша и нормални нива на T4 и TSH, може да се обмисли лечение с левотироксин. Ако не се установи видимо нарастване на размерите на гушата след 6 до 12 месеца, тиреоидната терапия трябва да се прекрати.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Препоръчително е дозата да се приема преди закуска.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1
- При пациенти с надбъбречна недостатъчност без адекватно кортикостероидно покритие.
- Лечение с левотироксин не трябва да се прилага в случай на остър инфаркт на миокарда, остър миокардит и остър панкреатит.
- По време на бременност не е показана комбинирана терапия с левотироксин и анти tireoиден агент за лечение на хипертиреоидизъм (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тиреоидните терапии трябва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечносъдови нарушения, включително миокардна недостатъчност и хипертония.

Тиреоидзаместващата терапия трябва да се въвежда постепенно при пациенти в старческа възраст и тези с тежък хипотиреоидизъм. Необходимо е специално внимание при симптоми на сърдечна недостатъчност или доказан с ЕКГ инфаркт на миокарда, поради тези причини трябва да се подходи внимателно при лечение на хипотиреоидизъм при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с адренална недостатъчност може да не реагират добре на лечение с левотироксин, поради това е препоръчително да се започне терапия с кортикостероиди, преди да се включи лечение с левотироксин.

Да се прилага с внимание при пациенти с диабет или пациенти на лечение с гликозиди.

Субклинично хипертиреоидизмът може да бъде свързан със загуба на костна плътност. За минимизиране на риска от остеопороза дозировката на левотироксин натрий трябва да се титрира до най-ниското възможно ефективно ниво. Родителите на деца приемащи тиреоиден лекарствен продукт трябва да се предупредят за възможен частичен косопад по време на първите няколко месеца от лечението, но този ефект обикновено е временен като впоследствие се наблюдава възстановяване на растежа.

Не трябва да се допуска дори леко изразен лекарствено- индуциран хипертиреоидизъм при коронарна болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или тахикардии. При тези случаи на лечение с тиреоидни хормони е необходим по-чест контрол на параметрите на тиреоидните хормони.

В случай на вторичен хипотиреоидизъм, причината трябва да се определи преди началото на заместителната терапия и ако е необходимо, да се започне заместително лечение за компенсиране на адренална недостатъчност.



Когато се предполага автономна функция на щитовидната жлеза, се препоръчва да се проведе TRH тест или да се направи супресивна сцинтиграфия преди лечението.

Левотироксин не трябва да се назначава при хипертиреоидни състояния, освен като съпътстващо лечение по време на антихипертиреоидна терапия на хипертиреозидизъм.

Тиреоидните хормони не трябва да се прилагат за намаляване на телесно тегло. Обичайните дози не водят до намаляване на теглото при пациенти с еутиреоидна функция. По-високите дози може да причинят сериозни или дори животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точка 4.9)

Полезно би било да се направи ЕКГ, предшествашо лечението с левотироксин, за да се предотврати объркване на доказателства за исхемия, с промени предизвикани от хипотиреоидизъм. Ако се предизвика прекалено рязко ускоряване на метаболизма (причиняващо диария, нервност, учестен пулс, безсъние, тремор и понякога стенокардна болка, когато има латентна миокардна исхемия), намалете дозата или я спрете за 1-2 дни и започнете отново при по-ниска доза.

Този лекарствен продукт съдържа:

- Натриев метилхидроксibenзоат (E219). Могат да предизвикат алергични реакции (възможно е отложени във времето).
- Глицерол – може да предизвика главоболие, стомашно разстройство и диария

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефетите на варфарин, дикумарол, аценокумарол, фениндион и вероятно други антикоагуланти се засилват от едновременното им приложение с тироидни съединения.

Отговорът към антидепресантите имипрамин, amitриптилин и други трициклични антидепресанти може да се засили от едновременното приложение с левотироксин.

Абсорбцията на левотироксин се намалява от сукралфат, натриев полистиренсулфонат или холестирамин чрез свързването им в червата.

Симетидин, алуминиев хидроксид, калциев карбонат и ферисулфатите също понижават абсорбцията на левотироксина в стомашно-чревния тракт.

Приемането им трябва да бъде през интервал от няколко часа.

Установено е, че едновременното приложение на карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примадон или рифампицин с левотироксин ускорява неговия метаболизъм.

Възможна е проява на взаимодействие с хипогликемични лекарствени продукти, поради което пациенти с диабет трябва да се наблюдават за повишена нужда от инсулин или перорални хипогликемични лекарствени продукти.

Ако левотироксин се приложи при пациенти на дигиталисово лечение, може да се наложи коригиране на дозата на дигоксин, хипертиреоидни пациенти може да се нуждаят от постепенно повишение на дозата им дигоксин с напредване на лечението тъй като първоначално пациентите са относително чувствителни към дигоксин.

При едновременно приложение с кетамин има изолирани съобщения за значителна хипертензия и тахикардия.

Докладвани са по един случай на предизвикани от ловастатин, хипотиреоидизъм и хипертиреозидизъм при двама пациенти приемащи левотироксин. Привидна ниска плазма



концентрация е наблюдавана при едновременно противовъзпалително лечение с фенилбутазон или ацетилсалицилова киселина и левотироксина терапия.

Левотироксинът ускорява метаболизма на пропанолол.

Естроген, естроген съдържащи лекарствени продукти и перорални контрацептиви може да доведат до увеличена необходимост от по-високи дози на тироидно лечение.

Противоположно андрогените и кортикостероидите понижават серумните нива на тироксин-свързващите глобулини.

Понижаващ ефект върху тироидните хормони може да има терапията с амиодарон при лечение на хипотиреоидизъм.

Ефектите на левотироксина може да се понижат от едновременна употреба със сертралин. Някои лекарствени продукти като литий, въздействат директно върху щитовидната жлеза и инхибират отделянето на тироидни хормони причиняващо хипотиреоидизъм.

Повишение на концентрацията на тироид-стимулиращия хормон е наблюдавано след приложение на хлорокин с прогванил, използвани за профилактика на малария при пациенти на лечение с левотироксин.

Привидно ниски плазмени нива са наблюдавани при съпътстваща противовъзпалителна терапия, като фенилбутазон или ацетилсалицилова киселина и лечение с левотироксин.

Тироидните лекарствени продукти повишават метаболитните нужди и поради това е нужно внимание при използване с лекарствени продукти, за които е известно че повлияват сърдечната функция, като симпатомиметици, тъй като те могат да засилят този ефект. В допълнение, тироидните хормони може да повишат рецепторната чувствителност към катехоламини.

Протеазни инхибитори

Протеазните инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, лопинавир) може да повлияят ефекта на левотироксин. Препоръчва се стриктно наблюдаване на нивата на тироидните хормони. При необходимост, дозата на левотироксин трябва да бъде коригирана.

Севеламер

Севеламер може да намали абсорбцията на левотироксин. Затова се препоръчва пациентите да се проследяват за промени в тироидната функция в началото или в края на съпътстващото лечение. Ако е необходимо трябва да се адаптира дозата на левотироксина.

Инхибитори на тирозинкиназата

Инхибиторите на тирозинкиназата (напр. иматиниб, сунитиниб) могат да намалят ефикасността на левотироксин. Затова се препоръчва пациентите да се проследяват за промени в тироидната функция в началото или в края на съпътстващото лечение. Ако е необходимо трябва да се адаптира дозата на левотироксина.

Пропилтиоурацил, глюкокортикоиди, бета-симпатолитици, амиодарон и йод съдържащи рентген контрастни средства:

Тези вещества инхибират периферното превръщане на T4 в T3.

Поради високото си съдържание на йод, амиодарон може да предизвика хипертиреоидизъм както и хипотиреоидизъм. Особено внимание се препоръчва в случай на нодозна гуша с възможна неустановена автономия.

Лекарствени продукти, индуциращи ензимите:



Лекарствените продукти, индуциращи ензимите, като барбитуратите или карбамазепин, могат да увеличат чернодробния клирънс на левотироксина.

Съединения, съдържащи соя:

Съединенията, съдържащи соя, могат да намалят чревната абсорбция на левотироксин. Затова може да е необходимо адаптиране на дозата на АКУ-ТИРОКС перорален разтвор, по-специално в началото или след прекратяване на приема на соеви добавки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Жени на поддържаща терапия за хипотиреозидизъм, в случай че забременеят трябва да се наблюдават внимателно. Левотироксин натрий не преминава през плацентата във втори и трети триместър на бременността, но преминават през нея през първия триместър. Не е известно левотироксин да има канцерогенни или тератогенни ефекти.

По време на бременност и кърмене лечението с тиреоидни хормони трябва да се провежда последователно. Дозата на левотироксин може дори да се повиши при бременност.

Опитът показва, че няма доказателства за лекарствено индуцирани тератогенност и/или фетотоксичност при хора при препоръчаните терапевтични дози. Изключително високите дози левотироксин по време на бременност могат да имат отрицателен ефект върху феталното и постнаталното развитие.

При бременност не е показано комбинирано лечение на хипертиреозидизъм с левотироксин и антитиреоидни средства. Такава комбинация ще изисква по-високи дози антитиреоидни средства, за които е известно, че преминават през плацентата и причиняват хипотиреозидизъм на кърмачето.

Диагностичните тестове с тиреоидна супресия не трябва да се провеждат по време на бременност, тъй като приложението на радиоактивни вещества при бременни е противопоказно.

Кърмене

Левотироксин се отделя с кърмата по време на кърмене, но концентрациите, които се достигат при препоръчаните терапевтични дози, не са достатъчни да причинят развитие на хипертиреозидизъм или да потиснат секрецията на TSH при кърмачето. Левотироксин може да се използва по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като обаче левотироксин е идентичен на естествено присъстващия тироиден хормон, не се очаква АКУ-ТИРОКС перорален разтвор да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции се наблюдават при предозиране и кореспондират с клинични симптоми, типични за хипертиреозидизма:

- сърдечни аритмии, ангинозен пристъп, тахикардия, цефалалгия, менструални нарушения, псевдотумор на мозъка, мускулни крампи, главоболие, безпокойство, възбудимост, зачервяване, изпотяване, диария, прекомерна загуба на тегло и мускулна слабост, безсъние, тремор, повишена температура, повръщане, палпитации и непоносимост към топлина.
- Тези реакции обикновено изчезват след намаление на дневната доза или спиране на лечението.



Реакциите на свръхчувствителност включват алергичен обрив, пруритус. Докладвани са и случаи на ангиоедема.

Понякога са съобщавани тироидни кризи след тежка или хронична интоксикация с резултат сърдечни аритмии, сърдечна недостатъчност, кома и смърт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

България

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Повишеното ниво на Т3 е по-надежден индикатор за предозиране, отколкото повишените нива на Т4 или fT4.

След предозиране се наблюдават симптоми на рязко повишаване скоростта на метаболитните процеси (вж. точка 4.8). В зависимост от степента на предозиране се препоръчва лечението на пациента да бъде спряно и да се направят изследвания.

Симптомите могат да се изявят като интензивни бета-симпатикомиметични ефекти, като тахикардия, тревожност, възбуда и хиперкинезия. Симптомите могат да бъдат повлияни от бета-блокери. След прекалено високи дози може да се използва плазмафереза.

Предозиране до 10 mg левотироксин се понася без усложнения като част от случаите на интоксикация (опити за самоубийство) при хора.

Съобщени са отделни случаи на внезапна сърдечна смърт при пациенти с дългогодишна злоупотреба с левотироксин.

Предозиране след скорошно поглъщане може да се третира със стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Пропанолол и други поддържащи мерки се използват за поддържане на циркулацията. Антитироидните лекарствени средства като пропилтиурацил и литий вероятно ще подпомогнат предпазването от тиреотоксични кризи в резултат на забавена абсорбция/спиране на действието.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Тиреоидни хормони

АТС код: H03AA01

Тироксин (Т4) е естествено присъстващ хормон, съдържащ йод, продуциран от щитовидната жлеза. Той се превръща в по-активния трийодотиронин (Т3) в периферните тъкани. Рецепторите за Т3 се намират върху клетъчните мембрани, митохондриите и клетъчното ядро. Тиреоидните хормони са нужни за нормалния растеж и развитие на човешкото тяло, особено на нервната система. Те повишават метаболизма на цялото тяло и оказват стимулиращ ефект върху сърцето, скелетните мускули, черния дроб и бъбреците.



Синтетичният левотироксин, съдържащ се в АКУ-ТИРОКС перорален разтвор има еднакъв ефект с естествения тироксин, секретирани от щитовидната жлеза.

5.2 Фармакокинетични свойства

При перорално приложение левотироксин натрий се абсорбира непълно и променливо в стомашно - чревния тракт.

Левотироксин се метаболизира изключително в щитовидната жлеза, черния дроб, бъбреците и предния дял на хипофизата. Наблюдава се ентеро-хепатална рециркулация в известна степен. Част от левотироксина е метаболизиран в трийодотиронин.

Левотироксинът се отделя с урината и фекалиите, част от него като свободен медикамент и частично като конюгати и несъдържащи йод метаболити.

Времето на полуживот на левотироксин е средно 7 дни, но може да е скъсено или удължено в зависимост от условията на заболяването. Левотироксин е почти изцяло свързан с плазмения протеин, основно тироксин свързващ глобулин с приблизително 0,03% от несвързания левотироксин. Несвързаният левотироксин се преобразува в трийодотиронин.

Има четири основни пътя на метаболизъм:

- 1) Дейодиране до трийодотиронин (активен) Т3 или обратно от трийодотиронин (неактивен). По-нататъшното дейодиране на Т3 води до формиране на тирооцетна киселина.
- 2) Дезаминиране до тетрон.
- 3) Конюгация до глюкоронид или сулфат.
- 4) Етер-свързано разцепване до дийодотирозини.

Най-важният метаболитен път е дейодирането. Между 30 - 55% от дозата левотироксин е екскретирана в урината и 20 - 40 % във фецеса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е приложимо тъй като левотироксин се използва в клиничната практика от много години и ефектите му при човека са добре познати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Лимонена киселина, монохидрат
Натриев метилпарахидроксибензоат (Е219)
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

АКУ-ТИРОКС 25 микрограма/5 ml перорален разтвор:
21 месеца неотворена опаковка

АКУ-ТИРОКС 50 микрограма/5 ml перорален разтвор
АКУ-ТИРОКС 100 микрограма/5 ml перорален разтвор
18 месеца неотворена опаковка



След първо отваряне: 8 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклена бутилка (тип III).

Затваряне: защитена от отваряне и деца запушалка

Опаковка: 75 ml (x 2 бутилки) и 100 ml

Една 5-ml перорална спринцовка (пластмасова дозираща пипета), градуирана през 0,1 ml с адаптер за плътно прилепване към спринцовката и гърлото на бутилките или една двойна 2,5/5 ml пластмасова мерителна лъжица.

Включени са два адаптора, по един за всяка бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GALENICA SA

4, Eleftherias str., 145 64 Kifisia

Гърция

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АКУ-ТИРОКС 25 микрограма/5 ml перорален разтвор, Рег. № 20140047

АКУ-ТИРОКС 50 микрограма/5 ml перорален разтвор, Рег. № 20140048

АКУ-ТИРОКС 100 микрограма/5 ml перорален разтвор, Рег. № 20140049

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 март 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2020

