

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEFOR DUOTAB

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levotiroksin sodyum 0.1mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 84mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak tabletler; bir tarafı konveks, bir tarafı düz. Konveks tarafa, aşağıda verilen kod basılmıştır. Düz taraf ise çentiklidir.

TEFOR DUOTAB 0.100 mg tablet; kod ZK/2; beyaz renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Herhangi bir etiyojiye bağlı hipotiroidizmde replasman terapisi olarak.
- Guatr, nodül ve tiroid kanseri bulunması halinde radyolojik ve/veya cerrahi tedavisi sonrasında Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyinin baskılanması için.
- Hipotiroidizmden korunmak için antitiroid ilaçlara destek olarak.
- Tanı testlerinde tiroid aktivitesinin baskılanması için.
- Lityum benzeri diğer ilaçların guatrojenik etkilerinin baskılanması için.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz, klinik yanıt ve laboratuvar tetkiklerinin (TSH, T3 ve/veya T4) sonuçlarına göre birey bazında belirlenmelidir.

Erişkinler:

Hipotiroidizm durumunda günlük başlangıç dozu (50 ile 100 mcg arası), ötiroid durum sağlanana dek kademeli olarak iki haftada bir 25-50 mcg arttırılabilir. İdame dozu genel olarak günlük 100 ile 200 mcg arasındadır.

Daha önce ötiroid bir hastada tiroid bezininin cerrahi olarak alınmasından sonra, hızlı replasman gereklidir ve tedaviye bundan dolayı düşük dozdan kademeli olarak yükseltilecek başlanmamalıdır.

TSH süpresyonu için normal günlük doz, günlük 2.6 mcg/kg vücut ağırlığıdır. Dozun kademeli olarak artırılması genellikle gerekli değildir.

Uygulama şekli

Tabletler, günün belirli bir saatinde aç karnına (tercihen kahvaltıdan yarım saat önce) bir miktar sıvıyla ağızdan alınmalı ve çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği: Bu popülasyonda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Replasman tedavisi gereken yeni doğanlarda tedaviye tam replasman dozuyla başlanabilir. 1 yaşından büyük çocuklarda tedavi, günlük 2.5-5 mcg/kg vücut ağırlığıdır. Doz kademeli olarak artırılarak ötiroid durum sağlanmaktadır.

Yaş	Günlük replasman dozu	
	mcg olarak	mcg/kg vücut ağırlığı cinsinden
6 aydan küçük*	25 - 50	8 - 10
6 - 12 aylık	50 - 75	6 - 8
1 - 5 yaş	75 - 100	5 - 6
6 - 12 yaş	100 - 150	4 - 5
12 yaşından büyük	100 - 200	2 - 3

* 6 aydan küçük bebeklerde bir doz çok fazla su ile **asla** verilmemelidir. Tablet (ya da tabletin bir parçası) yanağın içine yerleştirilebilir. Aynı zamanda, bir miktar su ile kaşıkla da verilebilir; 6 aydan küçük bebek kaşıktan bu “macunu” emebilir.

Genel olarak, hipotiroidli bebeklere levotiroksin mümkün olan en kısa sürede tam replasman dozlarında verilmelidir. Tanıda ve tedaviye başlamada gecikmeler çocuğun zihinsel ve fiziksel büyüme ve gelişimi üzerinde yıkıcı etkilere yol açabilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastaların veya kardiyovasküler hastalığı olan hastaların tedavisi günlük 12.5-25 mcg ile başlamaktadır. Günlük doz dört haftada bir 12.5-25 mcg arttırılmaktadır. İdame dozu 60 yaşından büyük hastalarda daha genç erişkinlerin dozunun yaklaşık yüzde 25'ine tekabül etmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

TEFOR DUOTAB'ın yardımcı maddelerinden herhangi birine veya levotiroksine karşı aşırı duyarlılığınız varsa.

Levotiroksin tedavi edilmemiş sub-klinik (T3 ve T4 düzeylerinin normal, TSH düzeylerinin bastırılmış olduğu) veya etyolojisi ne olursa olsun tirotoksikozu, ayrıca akut miyokard infarktüsü olan hastalarda kontrendikedir. Tiroid hormonları, glukokortikoidlerin metabolik klerensini artırarak akut adrenal krizi davet edebileceğinden, levotiroksin ayrıca düzeltilmemiş adrenal yetmezliği olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotiroidizm şikayetleri pitüiter bezi fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olan hastalarda aynı zamanda adrenokortikal yetmezlik de söz konusu olabilir. TEFOR DUOTAB tedavisine başlamadan önce bu durum, akut adrenal yetmezliğin önlenmesi için yeterli kortikosteroid replasmanı yapılarak tedavi edilmelidir.

Başlangıç dozu ve her türlü doz artışı seçimi (bkz. bölüm 4.2), kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ve yaşlılarda büyük dikkatle yapılmalıdır: başlangıç dozunun fazla yüksek olması veya dozun fazla hızlı artırılması, angina, aritmiler, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği kan basıncında ani artışın gelişmesine veya kötüleşmesine neden olabilmektedir. Miksödemli hastalar tiroid hormonları için artan duyarlılığa sahiptir; bu hastalarda başlangıç dozu yavaş doz artışıyla düşüktür.

Kandaki T3 ve T4 düzeyleri değerlendirilirken, T3 düzeylerinin normal değerlerde olmasını güvence altına alabilmek için, T4 düzeylerinin hafifçe yüksek olmasının gerektiği unutulmamalıdır. TEFOR DUOTAB titrasyonu öncelikle, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri kontrol edilerek yapılmalıdır; TSH düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olması gerekir.

Tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları, tedaviden etkilenebilir.

Ötiroidi durumunun eşlik ettiği, non-otonom guatr hastaları yalnızca, TSH yanıtı etkilenmemişse tedavi edilmelidir.

Tefor Duotab dahil tiroid hormonları, obezite tedavisinde veya kilo vermek amacıyla kendi başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ötiroid hastalarda, günlük hormon ihtiyacının karşılayan doz aralığı, kilo verilmesi bakımından yetersizdir. Özellikle sempatomimetik aminlerle birlikte olmak üzere kullanılan daha yüksek dozlar, şiddetli veya yaşamı tehdit edebilen toksik etkilere yol açabilir.

Subklinik hipertiroidizm kemik kaybıyla ilişkili olabilir. Osteoporoz riskini en aza indirmek için, Levotiroksin sodyum dozajı mümkün olan en düşük etkili düzeye titre edilmelidir.

Kadınlarda uzun süreli tiroksin tedavisi kemik rezorpsiyonunda artışla ilişkili bulunmuştur ve dolayısıyla, özellikle replasman dozlarından daha yüksek dozlar alan postmenopozal kadınlarda veya tiroksinin supresif dozlarını alan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açar. Osteoporoz riskini en aza indirmek için levotiroksin dozajı mümkün olan en düşük düzeye titre edilmelidir.

Diabetes insipidus altta yatan merkezi hipotiroidizm ile ilişkili olabildiğinden bu tip hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin sodyum, infertilite durumu hipotiroidizm ile ilişkili olmadıkça erkek veya kadınlarda infertilite tedavisinde kullanılmamalıdır.

Gereğinden az veya fazla tedavinin sonuçlarını önlemek için dikkatli dozaj titrasyonu gereklidir. Bu sonuçlar büyüme ve gelişme, kardiyovasküler fonksiyon, kemik metabolizması, üreme fonksiyonu, bilişsel fonksiyon, duygusal durum, gastrointestinal fonksiyon ve glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri ve başka etkileri içerir. Pek

çok ilaç levotiroksin sodyum ile etkileştiğinden, terapötik yanıtı devam ettirmek için dozaj ayarlamaları gerekir (bkz. bölüm 4.5).

Bilinen epilepsi öyküsü olan hastalara levotiroksin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Levotiroksin sodyum tedavisine başlandıktan sonra nadiren nöbetler bildirilmiştir ve nöbetler tiroid hormonun nöbet eşiği üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir.

Bebeklerde kranyostenozis ve çocuklarda epifizlerin erken kapanmasına karşı dikkatli olunmalıdır.

Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolestiramin, alüminyum, magnezyum ve demir ilaçları, polistiren sülfonat reçinesi ve siprofloksasin, levotiroksinin emilimini azaltır. TEFOR DUOTAB, bu ilaçlardan 4 saat önce veya sonra alınmamalıdır.

Fenitoin, karbamazepin, rifampisin ve barbituratlar gibi enzim uyarıcıları, levotiroksinin metabolizmasını ve atılımını artırarak levotiroksin ihtiyaçlarını artırırlar.

TEFOR DUOTAB tedavisi süresince, fenitoin intravenöz olarak uygulanmamalıdır: fenitoin plazma proteinlerine tiroksinin bağlanmasını azaltır.

Lityum ve iyot, tiroid bezi üzerine direkt etki ederler ve tiroid bezinden tiroid hormonlarının salınımını azaltırlar.

Propranolol, amiodaron, X-ışın görüntülemesinde kullanılan bazı sıvılar ve deksametazon gibi, T4'ün periferde T3'e dönüşmesini (kısmen) inhibe eden ilaçlar - T3 düzeylerini ve ayrıca terapötik etkiyi azaltır. Sürekli olarak propranolol kullanan hipotiroidili hastalardaki propranolol düzeyleri, TEFOR DUOTAB ile birlikte kullanıldığı zaman azalabilir.

TEFOR DUOTAB, diyabetli hastalarda insülin veya oral antidiyabetiklere ihtiyacı arttırabilir. TEFOR DUOTAB dozunun azaltılması, insülin veya oral antidiyabetik ilaç dozları değiştirilmemişse, hipoglisemiye neden olabilir.

Tiroid ilaçları antikoagülanların (kumarinler) etkisini artırabileceğinden, antikoagülanların dozu TEFOR DUOTAB tedavisi süresince değiştirilmelidir (laboratuvar sonuçları temel alınarak).

TEFOR DUOTAB tedavisi süresince, digitalis preparatlarının etkisi azalabilir.

Katekolaminler dahil olmak üzere semptomimetiklere reseptör duyarlılığı artabilir ve dolayısıyla trisiklik antidepressanlara (örn., amitriptilin, imipramin) terapötik ve toksik yanıt artabilir.

Levotiroksinin (tiroksin) plazma konsantrasyonu imatinib ile muhtemelen azalmaktadır. Birçok neoplastik hastalığın tedavisinde kullanılan imatinib ve sunitinibin, yeterli replasman tedavisi için gereken levotiroksin dozlarını arttırdığı saptanmıştır.

Fenilbütazon veya asetilsalisilik asit gibi antienflamatuvar tedavi ile levotiroksin tedavisi birlikte uygulandığında hatalı düşük plazma konsantrasyonları gözlenmiştir.

Östrojenler (ve muhtemelen östrojen içeren oral kontraseptifler) tiroksine bağlanan globulin (TBG) konsantrasyonunu ve gereken levotiroksin dozunu arttırabilirler. Buna karşılık, androjenler ve glukokortikoidler levotiroksine bağlanan globulinlerin serum konsantrasyonlarını azaltarak levotiroksin dozajlarının azaltılmasını gerektirirler.

Eş zamanlı ketamin uygulanmasıyla belirgin hipertansiyon ve taşikardi rapor edilmiştir.

Bilinen epilepsi öyküsü olan hastalara levotiroksin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Levotiroksin sodyum tedavisine başlandıktan sonra nadiren nöbetler bildirilmiştir ve nöbetler tiroid hormonun nöbet eşiği üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir.

Bebeklerde kranyostenozis ve çocuklarda epizlerin erken kapanmasına karşı dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği: Böbrek/Karaciğer yetmezliğiyle ilgili yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonla ilgili yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Geriatrik popülasyon: Geriatrik popülasyonla ilgili yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi A'dır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Östrojen içeren oral kontraseptifler, levotiroksin sodyumun etkisini azaltabilir.

Gebelik dönemi

TEFOR gebelik döneminde kullanılabilir.

İyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalar levotiroksin sodyum'un gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

Tiroid hormonları plasentayı geçer fakat gebelik sırasında fetus açısından herhangi bir tehlike söz konusu olmaksızın önerilen dozda kullanılabilir.

Gebelik sırasında daha fazla tiroid hormonu plazma proteinlerine bağlandığından, dozun yeniden ayarlanması gerekli olabilir.

Gebelikteki etkileri: Tedavi edilmemiş maternal hipotiroidizm, fetal büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir ve daha yüksek oranda komplikasyonlara (spontan

düşük, preeklampsi, ölü doğum, prematüre doğum) yol açabilir. Gebelik süresince tedavi kesilmemelidir. Her trimesterde ve postpartum 6-8 haftalar arasında, TSH düzeyleri ölçülmelidir. Gebelik sırasında dozu artırmak gerekebilir.

Laktasyon dönemi

Tiroksin az miktarlarda anne sütüne salgılanılmaktadır ve hipotiroidizme yönelik neonatal taramayı etkileyebilir. Anne sütüyle beslenen ve anneleri levotiroksin kullanan bebeklerde hiçbir etki gözlenmemesi nedeniyle, bu tedavinin laktasyonla uyumsuzluk göstermediği düşünülmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hipotiroidli hastalarda yeterli levotiroksin replasman tedavisi, fertilite veya menstrüel düzensizlikler hipotiroidizmden kaynaklanıyorsa fertiliteyi normale döndürebilir ve menstrüasyon düzensizliklerini düzeltebilir. Levotiroksin ile uygunsuz aşırı tedavi veya levotiroksin içeren tiroid supresyon tedavisi fertilite üzerinde istenmeyen bir etkiye yol açabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik profili ve istenmeyen etkileri temel alındığında, TEFOR DUOTAB'ın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Doz önerilerine uyulduğu ve laboratuvar parametreleri izlendiği sürece, TEFOR DUOTAB tedavisi sırasında istenmeyen herhangi bir etki beklenmemektedir. Hipertiroidizm semptomlarına yalnızca çok yüksek dozların kullanılması veya dozun hızla artırılması neden olabilir.

Aşağıdaki advers reaksiyonların sıklığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu advers olaylar "bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)" kategorisine girmektedir.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), Çok seyrek ($< 1/10,000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin bozukluklar

Bilinmiyor: Hipertiroidizm, düzensiz menstruasyon

Psikiyatrik bozukluklar

Bilinmiyor: Huzursuzluk, uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Titreme, baş ağrısı, selim intrakranial hipertansiyon

Kardiyak bozukluklar

Bilinmiyor: Angina pectoris, taşikardi, palpitasyonlar, aritmi, nabız artışı ve kan basıncında artış

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Ciltte kızarıklık

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Kusma, diyare

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Hiperhidroz (Aşırı terleme)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Bilinmiyor: Kas zayıflığı, kas krampı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Kilo kaybı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tirotoksik kriz, masif veya kronik intoksikasyon sonrasında nadiren bildirilmiştir ve kardiyak aritmilere, kalp yetmezliğine ve komaya neden olmaktadır. Akut doz aşımında, gastro-intestinal emilimi azaltmak için gastrik lavaj, kusturma veya aktif kömür tedavisi düşünülmelidir. Hastanın gözlem ve genellikle semptomatik ve destek tedavisi için hastaneye yatırılması tavsiye edilmektedir: sempatik aşırı aktivite semptomlarının kontrol edilmesi için propranolol faydalı olabilir.

Tiroidin doz aşımı, tiroksinin daha aktif olan triiyodotironine kademeli periferik dönüşümü nedeniyle, semptomlar birkaç gün gecikebileceğinden uzun süre takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakolojik grubu : Tiroid hormonları

ATC kodu : H03AA01

Tiroid hormonları büyüme ve gelişimi düzenler, kalorigenezi stimule eder, metabolik işlemleri etkiler ve kalp üzerinde pozitif kronotropik ve inotropik etkiye sahiptir; böylece çoğu vücut sistemini etkiler. Tiroid hormonu eksikliği, bu sistemleri yavaşlatır. Bu nedenden ötürü yorgunluk, uykusuzluk, kuru cilt yapısı, kabızlık, soğuk intoleransı ve menstrüal döngü bozukluklarına neden olabilir. Çocukların büyümesi gecikebilir.

TEFOR DUOTAB, doğal hormon tiroksinin sentetik yoldan hazırlanmış sodyum tuzu olan levotiroksin içermektedir.

Tiroksin (T4) normal tiroid bezi salgısının ana bileşenidir, fakat kendisine çok az farmakolojik bir etkisi vardır. Periferik dokularda inaktif T4'ün yaklaşık %30'u aktif triiyodotironine (T3) dönüştürülmektedir. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkilerinin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat fizyolojik etkilerin hücresel düzeyde ağırlıklı olarak T3 üzerinden gerçekleştiği bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gastrointestinal yoldan levotiroksin emilimi, özellikle gıda ile birlikte alındığında, eksik ve değişkendir. Aç olmak emilimi artırır.

Dağılım:

Plazmadaki total tiroksinin ancak %0.03'ü serbest formdadır. Tiroksinin plazma proteinlerine (Tiroksin-Bağlayan Globülin (TBG), Tiroksin-Bağlayan Pre-Albümin (TBPA) ve albümin) bağlanması, metabolizmasının ve eliminasyonunun azalmasıyla sonuçlanır.

T4'ün uzun yarılanma ömrü nedeniyle, biyolojik olarak aktif T3'ün stabil seviyesi günlük tek dozla sağlanabilmektedir. Oral doz arttırıldığında veya azaltıldığında, tiroksin düzeyindeki değişim yavaş gerçekleşmektedir. Tiroksinin durağan durum düzeyi yaklaşık bir ayda sağlanır.

Biyotransformasyon:

Tiroid hormonları başlıca karaciğerde ayrışır ve metabolitleri safra üzerinden atılır. Tiroid hormonları bağırsaklarda hidroliz yoluyla açığa çıkıp geri emildiklerinden, enterohepatik bir dolaşım söz konusudur.

Eliminasyon:

Tiroksin'in eliminasyon yarılanma ömrü 6-7 gündür. Hipertiroidizmlili hastalarda yarılanma ömrü 3-4 güne kısalırken, hipotiroidizmlili hastalarda ve yaşlılarda 9-10 güne ulaşabilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Özellik yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat
Nişasta
Jelatin
Gliserol
Magnezyum stearat
Talk

Aerosil
Laktoz monohidrat

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

18 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, ışık ve rutubetten uzakta, orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde, 100 tablet içeren alu/alu blister.

6.6 Beşeri ve tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmayan ürün veya atık materyal, yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok Kat:9
Esentepe 34394 İSTANBUL
Telefon : (212) 340 76 84
Fax : (212) 340 76 01
e-posta : info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/508

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 17/06/2014
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

//****