

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S P C)

DITHYRON[®], Tablets (50+12.5) mcg/tab

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

DITHYRON[®]

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (σε δραστικά συστατικά)**

Κάθε δισκίο περιέχει 50+12.5 mcg Levothyroxine Sodium και Liothyronine Sodium.

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία.

4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

4.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το DITHYRON[®] ενδείκνυται ως:

- ✓ θεραπεία υποκαταστάσεως της θυρεοειδικής λειτουργίας σε υποθυρεοειδισμό οποιουδήποτε είδους.
- ✓ θεραπεία αναστολής σε μη τοξικές βρογχοκήλες και θυρεοειδικά καρκινώματα.
- ✓ Στη θεραπεία υποξείας και χρόνιας θυρεοειδίτιδας (νόσος de Quervain και Hashimoto's, αντίστοιχα).
- ✓ Στην πρόληψη ανάπτυξης βρογχοκήλης στη διάρκεια θεραπείας υπερθυρεοειδισμού με αντιθυρεοειδικά φάρμακα.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

- **Η ημερήσια κατάλληλη δόση** καθορίζεται αυστηρά από το θεράποντα ιατρό και με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενή.
- **Η αρχική δόση** πρέπει να είναι σχετικά μικρή, 1 δισκίο την ημέρα και να αυξάνεται βαθμιαία ανά διαστήματα ενός μήνα για τους ενήλικες ή δυο εβδομάδων για τα παιδιά, μέχρις ότου επιτευχθούν επιθυμητά για κάθε ασθενή επίπεδα.
Προσδιορισμοί PBI (3,5-8 μg), ορμονών και BEI θα αποτελέσουν τα εργαστηριακά κριτήρια καθορισμού της τελικής δόσης συντήρησης.
- **Η συνήθης δόση συντήρησης** είναι 1-3 δισκία την ημέρα.
- **Επί μυξοιδήματος η αρχική δόση** είναι $\frac{1}{4}$ δισκίου την ημέρα αυξανόμενη βαθμιαία κατά $\frac{1}{4}$ του δισκίου ανά διαστήματα 2-3 εβδομάδων μέχρις ότου επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.

4.3. Αντενδείξεις

Το προϊόν αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις

- ▶ Καρδιακές παθήσεις και ιδίως ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.
- ▶ Στον υπερθυρεοειδισμό, εκτός αν το DITHYRON® χορηγείται σε μικρές δόσεις μαζί με αντιθυρεοειδικά φάρμακα για να προληφθεί φαρμακευτικός υποθυρεοειδισμός.
- ▶ Αντενδείκνυται επίσης σε θυρεοειδική κρίση.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το DITHYRON® πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ❖ Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια,
- ❖ γαλουχία,
- ❖ ηλικιωμένα άτομα,
- ❖ υποκαλιαιμικές καταστάσεις οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Σε μακροχρόνια χορήγηση επιβάλλεται τακτικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού (K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{++}).

4.5. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

. Πριν πάρετε το φάρμακο πρέπει να έχετε ενημερώσει το γιατρό σας για κάθε άλλο φάρμακο που παίρνετε.

. Σε διαβητικούς η λήψη του φαρμάκου μπορεί να διαταράξει τη γλυκαιμική ισορροπία του αρρώστου και χρειάζεται κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας.

. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος ενίσχυσης της δράσης των αντιπηκτικών και των ψυχοτονωτικών φαρμάκων που περιέχουν συμπαθομιμητικές ουσίες.

4.6. **Χορήγηση κατά την κύηση και το θηλασμό**

• Κύηση:

Οι θυρεοειδικές ορμόνες διαπερνούν ελάχιστα τον πλακούντα. Η μεταφορά τους στο έμβρυο μέσω του πλακούντα είναι πολύ αργή και η σημασία της δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς. Η κλινική εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν δείχνει κάποια ανεπιθύμητη δράση στο έμβρυο. Η θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικά φάρμακα πρέπει να συνεχίζεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε περίπτωση που διαγνωστεί υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της κύησης επιβάλλεται η έναρξη της θεραπείας. Η διάγνωση της νόσου πρέπει να βασίζεται σε μέτρηση των επιπέδων της θυροτροπίνης του ορού λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων της θυροξίνης του ορού στις έγκυες γυναίκες. Οι απαιτήσεις σε θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς είναι αυξημένες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και είναι πιθανό να απαιτηθεί η αύξηση της χορηγούμενης δόσης.

• Γαλουχία:

Ελάχιστες ποσότητες των ορμονών κατανέμονται στο μητρικό γάλα. Παραταύτα η χορήγηση των θυρεοειδικών ορμονών σε θηλάζουσες γυναίκες

πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναφέρονται επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών παρατηρούνται μόνο σε:

- Υπέρβαση της δόσης.
- Απότομη αύξηση της δόσης.
- Υπερήλικα άτομα με καρδιαγγειακές διαταραχές και συνίστανται στην εμφάνιση ταχυκαρδίας, έκτακτων συστολών, και σπάνια σε ηλικιωμένα άτομα στηθαγχικές κρίσεις.

Η εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων επιβάλλει τη διακοπή της θεραπείας για 24-48 ώρες και τη συνέχιση με μικρότερες δόσεις.

4.9. Υπερδοσολογία

Η υπέρβαση της δόσης του DITHYRON[®] είναι δυνατό να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού, όπως ταχυκαρδία, τρόμο, εφιδρώσεις, καρδιακή αρρυθμία, απίσχνανση κ.λ.π. Όλα αυτά υποχωρούν με ελάττωση της χορηγούμενης δόσης ή με τη πάροδο του χρόνου.

Σε περίπτωση μαζικής υπερδοσολογίας συνιστάται θεραπεία υποστήριξης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Οι νεώτερες απόψεις αναφορικά με τη σχέση παραγωγής των δύο θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή, τη διαφορετική δραστηριότητά τους και το διαφορετικό χρόνο βιολογικού υποδιπλασιασμού τους καθιστούν το συνδυασμό

τους στην αναλογία 4:1 σαν τη μοναδική και πλήρη θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδή.

Ως εκ τούτου η φαρμακολογία του DITHYRON® ταυτίζεται με εκείνη των επί μέρους θυρεοειδικών σκευασμάτων οφείλεται στο ότι:

- Αποτελεί τη μόνη πραγματική θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς μια και περιέχει και τις δύο δραστικές ουσίες.
- Η δραστικότητα των συστατικών του σε κρυσταλλική μορφή παραμένει αναλλοίωτη και η δόση μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια σε αντίθεση προς τα σκευάσματα που περιέχουν εκχυλίσματα θυρεοειδή.

Η μεταβολική πορεία της τριωδοθυρονίνης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η ορμόνη υπόκειται σε περιφερική μονοαποιωδίωση για το σχηματισμό 3,3'-διωδοθυρονίνης.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

LEVOTHYROXINE SODIUM

✦Απορρόφηση

Η απορρόφηση της levothyroxine από το γαστρεντερικό σωλήνα ποικίλει μετά από στοματική χορήγηση. Ο βαθμός απορρόφησης του φαρμάκου αυξάνει όταν χορηγείται σε κενό στομάχι και μειώνεται σε καταστάσεις πλημμελούς απορρόφησης. Σε υγιή άτομα, η ολική συγκέντρωση της θυροξίνης (ενδογενούς) στο πλάσμα κυμαίνεται από 5-12 μg/dL και της ελεύθερης (μη συνδεμένης) θυροξίνης από 1-3ng/dL (περίπου 0,2% της ολικής). Οι συγκεντρώσεις αυτές αποτελούν και τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της εξωγενώς χορηγούμενης ορμόνης. Ο χρόνος έναρξης της φαρμακολογικής δράσης της levothyroxine είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τη liothyronine και η διάρκεια δράσης της μεγαλύτερη. Η μέγιστη δράση του φαρμάκου εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διαρκεί ανάλογο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

✦Κατανομή

Η κατανομή της ορμόνης στους ιστούς και τα υγρά του σώματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η θυροξίνη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς και στα υγρά του σώματος, και οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις προσδιορίζονται στο ήπαρ και τα νεφρά. Η θυροξίνη διαπερνά ελάχιστα τον πλακούντα. Η μεταφορά

γενικά, των θυρεοειδικών ορμονών μέσω του πλακούντα είναι πολύ αργή και η σημασία της δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Η μεταφορά πάντως ορμόνης από τη μητέρα στο έμβρυο θεωρείται αμελητέα. Ελάχιστα ποσά της ορμόνης κατανέμονται στο μητρικό γάλα. Η θυροξίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%. Κατά κύριο λόγο συνδέεται με ειδική συνδετική σφαιρίνη (thyroxin-binding globuline, TBG) και ειδική συνδετική προαλβουμίνη (thyroxin-binding prealbumin, TBPA) και σε πολύ μικρό βαθμό με την αλβουμίνη του πλάσματος. Η μεγάλη συγγένεια ανάμεσα στη θυροξίνη και την TBG και TBPA ευθύνεται για τις υψηλές συγκεντρώσεις της ορμόνης στον ορό και την αργή μεταβολική της κάθαρση.

***✦* Απέκκριση**

Ο συνήθης χρόνος ημιζωής της θυροξίνης στο πλάσμα είναι 6-7 ημέρες, μειώνεται δε σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και αυξάνει σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Η θυροξίνη συζευγνύεται με το γλυκουρονικό και τοθειικό οξύ στο ήπαρ και κατανέμεται στη χολή. Στη συνέχεια, ένα μέρος υδρολύεται στο λεπτό έντερο και επαναπορροφάται, ενώ ένα άλλο μέρος προχωρεί προς το παχύ έντερο όπου υδρολύεται και αποβάλλεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Περίπου 20-40% της ορμόνης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Ποσοστό περίπου 35% μονοαποϊωδιώνεται στη θέση 5 του φαινολικού (εξωτερικού) δακτυλίου και σχηματίζει τριωδοθυρονίνη, κύρια στο ήπαρ και τα νεφρά. Η θυροξίνη υφίσταται επίσης μονοαποϊωδίωση στη θέση 5 του τυρόσυλο (εσωτερικού) δακτυλίου και σχηματίζει ανάστροφη τριωδοθυρονίνη. Περίπου το 85% της ορμόνης μεταβολίζεται με αποϊωδίωση, διαδικασία που φαίνεται να είναι ενζυμικής φύσης.

LIOTHYRONINE SODIUM

***✦* Απορρόφηση**

Η liothyronine sodium απορροφάται σχεδόν εξολοκλήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα (95%) μετά από χορήγηση από το στόμα. Επειδή η τριωδοθυρονίνη δε συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, το φάρμακο έχει πιο γρήγορη έναρξη της φαρμακολογικής του δράσης σε σύγκριση με τη levothyroxine (θυροξίνη T₄). Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα της liothyronine sodium παρατηρείται 24-72 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου από το στόμα και διατηρείται επί 72 ώρες μετά

τη διακοπή της θεραπείας.

Σε υγιή άτομα οι φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης της ολικής ενδογενούς τριωδοθυρονίνης στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 70 και 200ng/dL ενώ οι τιμές της ελεύθερης (μη συνδεμένης) τριωδοθυρονίνης στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 0,2 και 0,4ng/dL. Οι τιμές αυτές φαίνεται να μειώνονται ελαφρά με την ηλικία, να αυξάνουν ελαφρά σε παχύσαρκα άτομα, και είναι μειωμένες στα έμβρυα και τα νεογνά.

Κατανομή

Η κατανομή των θυρεοειδικών ορμονών στους ιστούς και τα υγρά του σώματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Οι θυρεοειδικές ορμόνες διαπερνούν ελάχιστα τον πλακούντα. Η μεταφορά τους στο έμβρυο μέσω του πλακούντα είναι πολύ αργή και η σημασία της δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς. Ελάχιστες ποσότητες των ορμονών κατανέμονται στο μητρικό γάλα.

Η τριωδοθυρονίνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό (99%), αλλά όχι ισχυρά, με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως την θυροξίνο-δεσμευτική σφαιρίνη (TBG thyroxin binding globulin) και τη θυροξίνο-δεσμευτική προαλβουμίνη (TBP thyroxino binding prealbumin) και σε μικρότερο βαθμό με την αλβουμίνη. Ορισμένα φάρμακα και διάφορες παθολογικές καταστάσεις είναι πιθανό να μεταβάλουν την πρωτεϊνική σύνδεση της ορμόνης ή/και τη συγκέντρωση των συνδετικών πρωτεϊνών στο πλάσμα.

Μεταβολισμός - Απέκκριση

Ο συνήθης χρόνος ημιζωής της τριωδοθυρονίνης στο πλάσμα είναι 1-2 ημέρες. Ο χρόνος ημιζωής αυξάνει σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και μειώνεται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.

5.3. Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια

Δεν αναφέρονται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

- ◆ Lactose* (κόκκοι απευθείας συμπιέσιμοι)
- ◆ Sodium starch glycolate
- ◆ Magnesium stearate
- ◆ Talc silicified**

* Αποτελείται από: Lactose H₂O

Gelatine

Starch maize

** Αποτελείται από: Talc purified

Colloidal silicon dioxide

6.2. **Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή μέχρι σήμερα.

6.3. **Διάρκεια ζωής**

3 (τρία) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης.

6.4. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25° C. Προστασία από το φως.

6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 30 δισκία συσκευασμένα ανά 10 σε 3 blisters από PVC και φύλλα αλουμινίου και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6. **Οδηγίες για τη χρήση**

Δεν απαιτούνται.

6.7. **Ονομασία και διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας**

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ
Α.Β.Ε.Ε.

14° Χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών – Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8570/06.02.2007.

8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

1983.

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**