

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

[Handwritten signature]

1. ИМЕ

Thyrozol® 20 mg филм-обложени таблети

[Handwritten signature]

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета Thyrozol® 20 mg содржи 20 mg тиамазол.

Експципиенси: содржи 185 mg лактоза монохидрат, види дел 4.4.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Филм-обложени таблети.

Thyrozol® 20 mg: кафеава, округла, биконвексна филм-обложена таблета од 9 mm со поделбена црта од двете страни.

Таблетата може да се подели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на хипертиреозидизам вклучувајќи

- Конзервативен третман на хипертиреозидизам, особено со мала или без гушавост,
- Подготовка за операција кај сите форми на хипертиреозидизам,
- Подготовка за радиојодна терапија, особено кај пациенти со тежок хипертиреозидизам,
- Непосредна терапија по терапија со радиојод,
- Профилактичен третман на пациенти со субклинички хипертиреозидизам, автономен аденом или историја на хипертиреозидизам, каде изложувањето на јод е неизбежно (на пр. преглед со јодни-контрастни средства).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Тиамазол е активен метаболит на карбимазол, но 1 mg тиамазол не е еквивалентен на 1 mg карбимазол. На ова треба да се внимава кога ќе се започне терапија со тиамазол или во случај на премин од карбимазол на тиамазол. Треба да се следат следните препораки на дозирање.



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Општи препораки на дозирање

- *Дозирање кај возрасни*

Во зависност од тежината на болеста и внесот на јод, третманот обично започнува со дневни дози на тиамазол помеѓу 10 до 40 mg. Во многу случаи, инхибирањето на создавањето на тиреоидните хормони вообичаено може да се постигне со иницијални дози од 20 до 30 mg тиамазол дневно. Во поблаги случаи, може да не биде потребна целосна блокирачка доза, исто така може да се земе во предвид и пониска иницијална доза. При тешки случаи на хипертиреозидизам може да биде потребна иницијална доза од 40 mg тиамазол.

Дозирањето индивидуално се подесува во зависност од метаболичката состојба на пациентот, како што е индицирано од развојот на статусот на тиреоидните хормони.

За доза на одржување се препорачува една од следните терапевтски опции:

- а) Дневна доза на одржување од 5 до 20 mg тиамазол во комбинација со левотироксин, за да се спречи хипотиреозидизам.
- б) Монотерапија со дневни дози од 2,5–10 mg тиамазол.

Јод-индуцираниот хипертиреозидизам може да бара повисоки дози.

- *Педијатриска популација:*

Употреба кај деца и адолесценти (3 до 17 години старост)

Иницијалната доза на третман кај деца и адолесценти (3 до 17 години старост) треба да се подеси на kg телесна тежина на пациентите. Вообичаено, третманот започнува со 0,5 mg/kg дневна доза, поделена на две или три еднакви дози. За доза на одржување, дневното дозирање може да биде редуцирано и да се дава еднаш дневно, во зависност од одговорот на пациентот на третманот. Може да биде потребен дополнителен третман со левотироксин за да се спречи хипотиреозидизам.

Вкупната дневна доза од 40 mg/ден тиамазол не треба да се надмине.

Употреба кај деца (2 годишна возраст или помали)

Безбедноста и ефикасноста на тиамазол кај деца од 2 годишна возраст или помали не е евалуирана систематски. Поради тоа не се препорачува да се користи тиамазол кај деца со 2 годишна возраст или помали.

Конзервативен третман на хипертиреозидизам

Целта на терапијата е да се постигне еутиреоидна метаболичка состојба и долготрајна ремисија по лимитирано времетраење на третман. Во зависност од селекцијата на третираните пациенти, ремисија може да се постигне кај максимално 50 % од пациентите по една година. Опишаните проценти на ремисија значително варираат без да се



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

разјаснат комплетно базичните причини. Типот на хипертиреозидизам (имуноген или неимуноген), времетраењето на третман, дозата на тиамазол како и јатрогениот или внес на јод со исхраната, се веројатно фактори кои влијаат.

Конзервативен третман на хипертиреозидизам обично трае од 6 месеци до 2 години (1 година во просек). Статистички, можноста за ремисија се зголемува со траењето на терапијата. Во случаи каде ремисија на болеста не може да се постигне и дефинитивните терапевтски мерки не се применуваат или се отфрлаат, тиамазол може да се користи како долготрајна анти-тиреоидна терапија во колку што е можно помала доза без додавање или во комбинација со ниска доза левотироксин.

Пациентите со голема гушавост и констрикција на трахеата, доколку тоа е неопходно, би требало да примаат само краткотрајна терапија со тиамазол, бидејќи долготрајната терапија може да предизвика зголемување на гушавоста. Може да биде неопходно да се врши особено темелно мониторинг на терапијата (TSH ниво, лумен на трахеа). Терапијата треба да се комбинира со дополнително земање левотироксин.

Преоперативна терапија

Времениот предтретман (околу 3 до 4 недели или подолго, доколку е потребно индивидуално) може да се започне за да се постигне еутиреоидна метаболичка состојба, плус редуцирајќи ги ризиците поврзани со операцијата.

Операцијата треба да се изврши веднаш штом пациентот е еутиреоиден. Во поинаков случај, мора да се зема дополнително левотироксин. Третманот може да се прекине еден ден пред операцијата.

Кртоста и ризикот за крварење на тироидното ткиво предизвикани од тиамазол можат да се компензираат со дополнително преоперативно земање на високи дози јод за време од 10 дена пред операција (Пламерова терапија со јод).

Третман пред терапија со радиојод

Постигнувањето еутиреоиден метаболизам пред започнувањето на терапија со радиојод е важно особено кај тешки случаи на хипертиреозидизам, можна е појава на пост-терапевтски тиреотоксични кризи кај индивидуални случаи по ваква терапија без предтретман.

Забелешка: Тионамидните деривати можат да ја намалат радиосензитивноста на тироидното ткиво. Кај терапија со радиојод за автономен аденом, мора да се спречи активацијата на паранодуларното ткиво со предтретманот.

Непосредна антитиреоидна терапија после третман со радиојод

Времетраењето и дозата на третманот мора да се дефинира индивидуално, зависно од сериозноста на клиничката слика и на периодот за кој се проценува дека радиотерапијата ќе почне да биде ефикасна (околу 4 до 6 месеци).



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Профилактички третман на пациенти со ризик од развивање на хипертиреозидизам како резултат на администрација на јодни супстанции во дијагностички цели

Генерално, дневни дози од 10 до 20 mg тиамазол и/или 1 g перхлорат се примаат во текот на околу 10 дена (пр. при контрастен медиум екскретиран преку бубрезите). Времетраењето на третманот зависи од временскиот период за кој јодните супстанции се задржуваат во телото.

Специјални популации

Кај пациенти со проблеми на хепарот, намален е плазма клиренсот на тиамазол. Затоа треба да се одржува што е можно пониска доза и пациентите треба внимателно да се мониторираат. Треба да се одржува што е можно пониска доза.

Бидејќи нема податоци за фармакокинетиката на тиамазол кај пациенти со ренално нарушување, се препорачува внимателно индивидуално подесување на дозирањето и пациентите треба внимателно да се мониторираат.

Иако не се очекува дозна акумулација кај постари пациенти, се препорачува внимателно индивидуално подесување на дозирањето и пациентите треба внимателно да се мониторираат.

Начин на употреба

Таблетите треба да се голтнат цели со доволно течност.

Доколку земате високо-дозажна иницијална терапија за хипертиреозидизам, дневните дози треба да ги распределите и да ги земате во редовни интервали во текот на денот.

Дозата на одржување се зема цела наутро за време на или после појадок.

4.3 Контраиндикации

Thyrozol® не смее да се користи кај пациенти со

- хиперсензитивност кон тиамазол, други тионамидни деривати или некој од ексципиентите, види поглавје 6.1),
- средни до тешки нарушувања на крвната слика (гранулоцитопенија)
- постоечка холестаза која не е предизвикана од хипертиреозидизам
- претходни оштетувања на коскената срцевина по третман со тиамазол или карбимазол.

Комбинирана терапија на тиамазол и тиреоидни хормони е контраиндицирана за време на бременост (види поглавје 4.6.)



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

4.4 Посебни предупредувања и внимание при употреба

Thyrozol® не треба да се користи кај пациенти со

- Историја на благи хиперсензитивни реакции (на пр. алергиски осипи, пруритус)

Thyrozol® треба да се користи само краткотрајно и под внимателен медицински мониторинг кај пациенти со

- Зголемена гушавост со констрикција на трахеата поради ризик од раст на гушавост.

Пред започнување на третманот, на пациентот треба да внимателно да му се укаже на симптомите на агранулоцитоза (стоматитис, фарингитис, треска), кои се опишани дека се јавуваат кај 0,3 до 0,6 % случаи. Обично се јавуваат за време на првите недели од третманот, но може да се манифестираат и до неколку месеци од започнување на третманот, особено во случаи на претходно егзистирачка блага гранулоцитопенија. Во случај на појава на некој од наведените симптоми, особено за време на првите недели од третманот, пациентите треба да се советуваат веднаш да го контактираат лекарот за да се направи крвна слика. Во случај на потврдување на агранулоцитоза, потребен е прекин на терапијата.

Други миелотоксични несакани ефекти се ретки во препорачаното дозирање. Тие често се пријавувани во конекција со многу високи дози тиамазол (околу 120 mg дневно). Овие дози треба да се резервираат за специјални индикации (тешки форми на болеста, тиреотоксични кризи). Појавата на токсичност на коскената срцевина за време на третман со тиамазол бара прекинување на терапијата, и доколку е потребно, земање на антитиреоиден лек од друга група.

Ексцесивното дозирање може да доведе до субклинички или клинички хипотиреоидизам и раст на гушавоста поради зголемувањето на TSH. Поради тоа дозата на тиамазол треба да се намали веднаш по постигнувањето на еутиреоидна метаболичка состојба, и доколку е потребно, треба да се даде дополнително левотироксин. Не е корисно да се прекине тиамазолот и да се продолжи само со левотироксин.

Зголемувањето на гушавоста под терапија со тиамазол и покрај супресијата на TSH е резултат на заболувањето и не може да се превенира преку дополнителен третман со левотироксин.

Постигнувањето нормални концентрации на TSH е основно за да се минимизира ризикот за појава или влошување на ендокрина орбитопатија. Како и да е, оваа состојба е често независна од текот на тиреоидната болест. Ваквата компликација не е причина за промена на третманот на дозирање и не се смета како несакана реакција на коректно спроведувана терапија.

Во низок процент можна е појава на доцен хипотиреоидизам после антитиреоидна терапија без дополнителни аблативни мерки. Ова веројатно не е несакана реакција на



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

лекот, но се смета како инфламаторен и деструктивен процес во паренхимот на тироидеата поради болеста.

Редукцијата на патолошки зголемената потрошувачка на енергија кај хипертиреозидизам може да доведе до (генерално пожелно) зголемување на телесната тежина за време на терапија со тиамазол. Пациентите треба да бидат информирани дека подобрувањето на клиничката слика покажува нормализирање на нивната потрошувачка на енергија.

Тирозол содржи лактоза: затоа пациентите со ретка наследна галактозна интолеранција, Ларп лактазна дефициенција или глукозо-галактозна малабсорбција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Дефицитот на јод го зголемува одговорот на тироидеата кон Thyrozol[®], додека вишокот на јод го намалува одговорот. Не се познати други директни интеракции со други лекови. Сепак треба да се земе во предвид дека метаболизмот и елиминацијата на други лекови може да биде забрзан при хипертиреозидизам. Тие се нормализираат паралелно со нормализирањето на тироидната функција. Дозата мора да се прилагоди каде што е тоа неопходно.

4.6 Бременост и доење

Генерално бременоста има позитивен ефект на хипертиреозидизмот. Сепак, често е потребен третман на хипертиреозидизам, особено во првите месеци на бременоста. Нетретирани хипертиреозидизам за време на бременоста може да доведе до сериозни компликации како предвремено раѓање и малформација. Хипотиреозидизам предизвикан со третман на несоодветно дозирање на тиамазол е исто асоциран со тенденција за абортус.

Тиамазолот ја поминува плацентарната бариера и, во феталната крв, постигнува концентрации еднакви на оние како во мајчиниот серум. Несоодветното дозирање може да доведе до формирање на гушавост и хипотиреозидизам кај фетусот како и до редукција на тежината при раѓање. Постојат повторени извештаи на парцијална aplasia cutis на главата кај новороденчиња родени од жени третирани со тиамазол. Овој дефект се залечува спонтано во текот на неколку недели.

Дополнително, одредени различни малформации биле асоцирани со високодозажна терапија со тиамазол за време на првите недели на бременоста, на пр. хоаналатрезија, езофагеална атрезија, хипопластични брадавици, одложен ментален како и моторички развој. Спротивно, неколку студии на пренатална експозиција на тиамазол не пројавиле нарушувања на морфолошкиот развој ниту афекција на тироидеата или физичкиот и интелектуалниот развој кај деца.



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Бидејќи не можат да бидат на полно исклучени ембриотоксичните ефекти, Тирозол смее да се дава за време на бременост само после стриктна евалуација на односот ризик корист и само со најниски сеуште ефективни дози без дополнително земање на тиреоидни хормони.

Тиамазол поминува во мајчиното млеко каде може да достигне концентрации кои одговараат на серумските концентрации кај мајката, така да постои ризик од развој на хипотиреоидизам кај новородени.

Доењето при третман со Thyrozol® е возможно; но се препорачуваат само ниски дози до 10 mg/ ден без дополнително земање на тиреоидни хормони.

Потребен е редовен мониторинг на функцијата на тиреоидната жлезда на новороденчето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Thyrozol® нема влијание врз способноста за управување на возило или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Проценката на несакани дејства се базира на следните дефиниции на честота:

многу чести	$\geq 1/10$
чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
невообичаени	$\geq 1/1.000$ до $< 1/100$
ретки	$\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$
многу ретки	$< 1/10.000$

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Невообичаени

Агранулоцитоза се јавува кај 0,3-0,6% од случаите. Може да се манифестира и неколку недели или месеци од почетокот на терапијата и да доведе до потреба од прекинување на терапијата. Во повеќето случаи, спонтано се повлекува.

Многу ретки

Тромбоцитопенија, панцитопенија, генерализирана лимфаденопатија.

Нарушувања на ендокринолошкиот систем

Многу ретки

Инсулински автоимун синдром (со нагласен пад на концентрацијата на глукоза во крвта)



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Нарушувања на нервниот систем

Ретки

Нарушувања на сетилото за вкус (дисгезија, агеziја) се јавуваат поретко и се повлекуваат по прекин на терапијата. Сепак нормализирањето може да потрае неколку недели.

Многу ретки

Неуритис, полиневропатија

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Многу ретки

Акутен оток на плунковата жлезда

Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретки

Опишани се поединечни случаи на холестатична жолтица или токсичен хепатит. Симптомите главно се повлекуваат по прекинувањето на терапијата. Клинички неочигледни знаци на холестаза за време на терапијата треба да се разликуваат од нарушувањата предизвикани од хипертиреозидизмот, како зголемена серумска GGT (гама глутамил трансфераза) и алкална фосфатаза или нејзиниот специфичен коскен изоензим.

Нарушувања на кожа и поткожно ткиво

Многу чести

Алергиски кожни реакции од различен степен (пруритус, осип, уртикарија). Најчесто се со благ тек и често се повлекуваат во текот на терапијата.

Многу ретки

Сериозни форми на алергиски кожни реакции вклучувајќи генерализиран дерматит. Алопеција. Еритематозен лупус индуциран од лекот.

Нарушувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво

Чести

Можен е постепен развој на артралгија која се јавува дури и по неколку месечна терапија.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Ретки

Треска предизвикана од лекот.



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Педијатриска популација

Фреквенцијата, типот и тежината на несакани реакции кај деца се компаративни со оние кај возрасните.

Тешки реакции на кутана хиперсензитивност се пријавени и кај возрасни и кај педијатриски пациенти, вклучувајќи Stevens-Johnson синдром (многу ретки вклучувајќи изолирани извештаи: тешки форми, вклучувајќи генерализиран дерматитис, се опишани во изолирани случаи).

4.9 Предозирање

Предозирањето предизвикува хипотиреоидизам со соодветни симптоми на намален метаболизам, и преку ефектот на повратна спрега, активација на аденохипофизата со последователен раст на гушата. Ова може да се избегне со намалување на дозата веднаш штом ќе се постигне еутиреоидна метаболичка состојба и доколку е потребно, дополнителна администрација на левотироксин (види дел 4.2).

Негативни последици на случајна ингестија на високи дози на Thyrozol не се познати.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Антитиреоидни лекови, деривати на имидазол кои содржат сулфур.

АТС код: H03BB02

Тиамазолот дозно-зависно го инхибира инкорпорирањето на јод во тирозин, а со тоа и неосинтезата на тиреоидни хормони. Оваа особина овозможува симптоматска терапија на хипертиреозидизам независно од причината. Дали тиамазолот дополнително влијае на "природниот тек" на имунолошки индуцираниот тип на хипертиреозидизам (Гравес-ова болест), односно дали ги супресира постоечките имунопатогени процеси, не може да се одреди со сигурност. Нема влијание на ослободувањето на претходно синтетизирани тиреоидни хормони од тиреоидеата. Со тоа се објаснува зошто должината на латентниот период до нормализација на серумските концентрации на тироксин и тријодотиронин, а со тоа и до клиничко подобрување, се разликува во поединечни случаи. Нема влијание на хипертиреозидизмот кој се должи на ослободување на хормони по уништувањето на тиреоидните клетки, на пр. после радиојодидна терапија или тиреоидитис.

5.2 Фармакокинетички особености

Тиамазолот се абсорбира брзо и целосно. По администрација, максималната серумска концентрација се постигнува за 0,4 -1,2 часа. Врзувањето за протеините е занемарливо. Тиамазолот се акумулира во тиреоидеата каде бавно се метаболизира. И покрај



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

флукуациите во серумските концентрации, акумулацијата на тиамазол во тиреоидната жлезда пак води до концентрациско плато. Ова резултира со времетраење на дејство од речиси 24 часа за единечна доза. Според сегашните сознанија, кинетиката на тиамазол е независна од тиреоидната функција. Елиминациониот полуживот е околу 3 до 6 часа и се пролонгира при хепатална инсуфициенција. Тиамазолот се елиминира преку бубрезите и жолчката, екскрецијата со фецес е минимална, што укажува на ентерохепатичка циркулација. 70% од супстанцијата се излачува преку бубрезите во текот на 24 часа. Само мало количество се излачува во непроменета форма. Нема расположливи искуства со фармаколошката активност на метаболитите. Постојат лимитирани податоци за фармакокинетика кај пациенти со ренални и хепатални нарушувања (види дел 4.2). Нема расположливи податоци за повторено дозно администрирање (види дел 4.2).

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Предклиничките безбедносни податоци се лимитирани.

Податоците за токсичност при поединечно дозирање покажуваат дека акутниот токсичен потенцијал на тиамазол е низок.

Во студии на повторено дозирање, приметена е депресија на коскената срцевина при дозни концентрации кои биле значително повисоки од терапевтските дозни концентрации.

Генотоксичните студии не откриваат докази за мутагени или кластогени ефекти.

Во две-годишна хронична студија на токсичност кај стаорци не се забележани други релевантни наоди освен фармаколошките ефекти на тиреоидеата. Во две-годишна хронична студија на токсичност кај глувци забележана е поголема инциденца на хепатоми, која не достигнала ниво од статистичка важност при администрирање на 500 mg/l тиамазол во вода за пиење. Релевантноста на последното откритие е под знак прашалник и тиамазолот не е класифициран како карциноген од IARC (Интернационална агенција за истражување на канцер) или NTP (Национален токсиколошки програм) критериумите.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Анхидрид на колоиден силициум
магнезиум стеарат
хипромелоза
талк
целулоза во прав
скроб од пченка



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

лактоза монохидрат
натриумова сол на скроб гликолат

Обложување

Диметикон 100
макрогол 400
хипромелоза
титан диоксид (Е 171)
железо оксид (Е 172)

6.2 Инкомпатибилности

Нема познати.

6.3 Рок на траење

4 години.

6.4 Посебни услови за чување

Лекот се чува на температура до 25° С.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер од PVC филм и алуминиумска покривна фолија

Пакување

Thyrozol® 20 mg: 20 филм-обложени таблети

6.6 Специјални препораки за отстранување

Нема специјални барања.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

ВАРУС

ул. Скупи, бр. 15
1000 Скопје, Македонија
тел. +389(0)23161-806
факс +389(0)3137-013
e-mail: varus@varus.com.mk

8. БРОЈ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

Thyrozol® 20 mg, 20 филм-обложени таблети, решение бр. 15-9084/08

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

Thyrozol® 20 mg, 20 филм-обложени таблети, 10.11.1998/10.06.2003/30.12.2008



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

10. Дата на последна ревизија на текстот

09.2013

11. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P)

