

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PROPILTIOURACIL ALKALOID®/ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ АЛКАЛОИД®
50 mg или 100 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 50 mg или 100 mg пропилтиоурацил.

Помошни супстанции со потврдено дејство:

Пропилтиоурацил АЛКАЛОИД 50 mg таблета: содржи 35 mg лактоза, монохидрат.
Пропилтиоурацил АЛКАЛОИД 100 mg таблета: содржи 59 mg лактоза, монохидрат.

За целосната листа на помошните супстанции, видете ја точката 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблети

Пропилтиоурацил Алкалоид 50 mg таблети

Бели, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија на едната страна.

Пропилтиоурацил Алкалоид 100 mg таблети

Бели, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Пропилтиоурацил Алкалоид е индициран кај возрасни и кај деца постари од 6 години кои не поднесуваат тијамазол и кај кои не е возможно лекување само со радиоактивен јод или хируршка интервенција:

- во случај на хипертироидизам (M. Graves-Basedow, токсичен аденом, мултинодална токсична гушавост);
- како додаток за лекување на хипертироидизмот при подготовка за радиотерапија со јод (по препорачан протокол пред и/или по лекувањето) или за тироидектомија.

Пропилтиоурацилот во наведените индикации претставува прва линија на лечење при:

- првото тримесечје од бременоста (помал ризик од тератогеност);
- тиротоксична криза (пропилтиоурацилот ја намалува периферната конверзија на циркулаторниот тироксин во тријодтиронин).



4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Вообичаена почетна доза е 300 – 450 mg/ден, поделена на 3 еднакви дози, на секои 8 часа; меѓутоа, некогаш е потребна повисока почетната доза, која достигнува 600 – 900 mg/ден.

Откако пациентот ќе се доведе во еутироидна состојба (вообичаено 6 – 8 недели од почетокот на терапијата), дозирањето треба да се намалува, во неделни интервали, за околу една третина до една половина, сè додека не се постигне вообичаената доза на одржување, 100 – 150 mg/ден.

Кај некои пациенти дозата на одржување може да се прими и еднаш или двапати дневно, но оние пациенти кои примаат повисоки дози или кои се отпорни на терапија подобро реагираат на вообичаеното дозирање – трипати на ден.

При тиротоксична криза дозирањето изнесува 600 – 1200 mg/ден, со постепено намалување на дозата, во зависност од клиничката слика.

Деца под 6-годишна возраст

Примената на лекот не се препорачува за употреба кај деца помалади од 6 години заради неповолниот однос ризик – корист.

Деца од 6 до 10-годишна возраст

Вообичаена иницијална доза е 50 – 150 mg/ден или 5 – 7 mg/kg/ден, поделена на еднакви дози, на секои 6 – 8 часа.

Деца над 10-годишна возраст

Вообичаена иницијална доза е 150 – 300 mg/ден или 5 – 7 mg/kg/ден, поделена на еднакви дози, на секои 6 – 8 часа.

Доза на одржување кај деца е 50 mg двапати на ден, или една третина до две третини од иницијалната доза откако ќе се постигне еутироидна состојба.

Дозирање кај пациенти со ренални нарушувања

Пациенти со умерени ренални нарушувања (GFR 10 – 50 ml/min) треба да примаат 75 % од нормалната доза, во вообичаените интервали; а пациенти со тешки ренални нарушувања (GFR помал од 10 ml/min) треба да примаат 50 % од нормалната доза, во вообичаените интервали. Не е неопходно коригирање на дозата на пропилтиоурацил кај пациенти со благи ренални нарушувања (GFR поголем од 50 ml/min).

Дозирање кај пациенти на хемодијализа

Пациентите кои имаат тиротоксични и ренални нарушувања и кои се на хемодијализа би требало да примаат стандардни дози пропилтиоурацил.

Пациенти со нарушување на хепаталната функција

Потребно е да се обрне внимание кај пациентите со нарушување на хепаталната функција. Може да биде потребно да се намали дозата кај таквиот тип пациенти (видете го делот 4.4).



Прекинување на терапијата

Прекинувањето на терапијата треба да биде постепено и пациентот треба да се контролира на секои 4 – 6 недели во првите три месеци, а потоа – на секои три месеци во текот на првата година по прекилот на терапијата, поради можна појава на релапс.

Метод на употреба

За перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на пропилтиоурацил или на некоја состојка на лекот (наведени во делот 6.1).
- Анамнеза за сериозно, имунолошки посредувано несакано дејство како резултат од употребата на пропилтиоурацилот, особено агранулоцитоза, оштетување на хепарот и васкулитис.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Агранулоцитоза

Агранулоцитозата предизвикана од пропилтиоурацил најчесто настанува во текот на првите неколку месеци од терапијата. Пациентите кои примаат пропилтиоурацил мора да бидат во контакт со доктор поради можна појава на симптоми, како што се: треска, болки во грлото, невообичаено крвавење, појава на модринки, слабост, стоматитис, интензивна главоболка, кожен исип, пруритус нарушување на крвната слика (леукопенија, тромбоцитопенија, апластична анемија), при што би било потребно редуцирање на дозата или прекинување на терапијата.

Васкулитис

Многу ретко по примањето пропилтиоурацил се забележува системски васкулитис, којшто може да се појави во кое било време додека трае терапијата, како и по неколку години од започнување на терапијата. Најчесто се зафатени бубрезите, но може да бидат зафатени кожата, белите дробови и мускулноскелетниот систем. Кај тешките случаи се забележани и фатални исходи. Примената на пропилтиоурацилот мора веднаш да се прекине и да се започне со соодветно лекување.

Црнодробни реакции

Потребна е претпазливост кај пациентите со нарушување на функцијата на црниот дроб (видете во делот 4.2)

Појавата на симптоми што укажуваат на дисфункција на црниот дроб (како што се анорексија, пруритус, болка во горниот десен квадрант) бара брза евалуација на функцијата на црниот дроб.

Пријавени се случаи на тешки хепатални реакции, кај возрасни и кај деца, вклучувајќи и смртни случаи и случаи за коишто е потребна трансплатација на хепарот. Најчесто несаканите реакции поврзани со хепарот се појавуваат во рок од 6 месеци, меѓутоа тој период може да варира.

Доколку се појават значајни абнормалности на хепаталните ензими во текот на лечењето со пропилтиоурацил, земањето на лекот треба веднаш да се прекине (видете во делот 4.8).



Други состојби

Потребна е претпазливост кај пациентите со нарушување на коагулацијата, со бубрежно нарушување, при хируршки зафати и кога постојат знаци на инфекција (покачена телесна температура).

Во случај на клинички значајни докази за абнормалности на црниот дроб, терапијата треба веднаш да се прекине. Бидејќи пропиљтиоурацилот може да предизвика појава на хипопротромбинемија и на крвање, во текот на лекувањето потребно е и следење на протромбинското време, а особено пред хируршки процедури.

Периодично следење на тироидната функција е оправдано, а наодот на зголемен ТСХ укажува на потреба за намалување на дозата на пропиљтиоурацилот.

Пациентите со ретки наследни проблеми како што се неподносливост на галактоза, потполн дефицит на лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција, не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во 1 таблета, и затоа може да се каже дека всушност е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Дигоксин

Се покажало дека хипотироидните пациенти се осетливи на терапија со дигиталис, а пациентите кои примаат тиреостатици се отпорни. Во тек на воведувањето и на крајот на терапијата, дозата на дигоксинот би требало да се приспособи.

Бета-блокатори

Хипертироидизмот може да доведе до зголемување на клиренсот на бета-блокаторите со висок степен на екстракција. Може да биде неопходно смалување на дозата на бета-адренергичните блокатори кога пациентите со хипертироидоза ќе станат еутироидни.

Теофилин

Клиренсот на теофилинот може да се намали кога пациентите со хипертироидизам, на стабилна терапија со теофилин, ќе станат еутироидни и поради тоа може да биде потребно смалување на дозата на теофилинот.

Орални антикоагуланси

Кај пациентите со хипертироидизам метаболизмот на витамин К-факторите на коагулација е зголемен, што резултира со покачена осетливост на оралните антикоагуланси. Антитироидните лекови, со намалување на хипертироидизмот, го намалуваат метаболизмот на факторите на коагулација и на тој начин ги намалуваат ефектите на оралните антикоагуланси. Од друга страна, пак, пациентите кои примаат антикоагулантна терапија и кои се еутироидни, под влијание на антитироидните лекови може да развијат значителна хипопротромбинемија и доколку земањето антитироидни лекови се прекине, тие повторно стануваат тиротоксични.

Салицилна киселина, варфарин, фенилбутазон

Можни се интеракции со протеините од плазмата кога пропиљтиоурацилот се дава истовремено со салицилна киселина, варфарин и со фенилбутазон.



Претходното лекување со пропилтиоурацил може да ја намали ефикасноста на лекувањето на хипертиреозата со радиоактивен јод (I^{131}).

4.6 Бременост и лактација

Жени во репродуктивен период

Жените кои се во репродуктивен период треба да бидат информирани за потенцијалните ризици од употребата на пропилтиоурацил во текот на бременоста.

Бременост

Хипертироидизмот кај бремените жени треба соодветно да се лекува со цел да се спречат сериозни компликации кај мајката и кај плодот.

Пропилтиоурацилот може да премине преку плацентата.

Испитувањата направени кај животни се недоволни во однос на репродуктивната токсичност. Епидемиолошките студии даваат противречни резултати во поглед на ризикот од конгенитални малформации.

Пред започнување на лекувањето со пропилтиоурацил во текот на бременоста неопходна е поединечна проценка на односот корист – ризик. Доколку се употребува во текот на бременоста, пропилтиоурацилот треба да се даде во најмалата ефективна доза без дополнителна примена на тироидни хормони. Притоа се препорачува внимателно следење на мајката, на фетусот, и потоа – на новороденчето.

Употребен во големи дози, пропилтиоурацилот може да предизвика фетална гушавост и хипотироидизам. Затоа треба да се дава најмалата можна доза и да се контролира функцијата на тироидната жлезда на секои 4 – 6 недели, со цел да се постигне оптимална контрола.

Доење

Пропилтиоурацилот преминува во мајчиното млеко, но тоа не го исклучува доењето.

Треба да се користи најмалата ефективна доза, а треба да се следи и развојот на доенчето и функцијата на неговата тироидна жлезда.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не е познато.

4.8 Несакани дејства

Несаканите ефекти се класифицирани по фреквентност: многу чести ($> 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$); многу ретки ($< 1/10\,000$). Забележани се следните несакани ефекти:

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Неутропенија, којашто нема клиничко значење, е често несакано дејство на пропилтиоурацилот. Агранулоцитозата спаѓа во многу ретки несакани ефекти, со честота 0.3 – 0.6 %. Многу ретко, се појавуваат и тромбоцитопенија, хипопротромбинемија (што може да биде контролирана со давање на phytonadione), панцитопенија, нарушување на еритропоезата, хемолитична анемија, позитивен Coombs-ov тест, лимфаденопатија, леукопенија.

Нарушување на слухот и на рамнотежата

Ретко, може да се појави нарушување на слухот со употреба на пропилтиоурацил.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Често се појавуваат мачнина, гастрични тегоби, епигастрична болка и повраќање. Не многу често, забележани се нарушувања на сетилото за вкус (дисгеузија, агеузија).

Хепатобилијарни нарушувања

Често, асимтоматски абнормалности на тестовите за функцијата на хепарот (зголемен билирубин во серумот, аланин-трансаминаза и/или зголемена концентрација на алкалната фосфатаза), кои се реверзибилни по намалување на дозата или по прекинот на лечењето со пропилтиоурацил.

Многу ретко: тешко прогресивно оштетување на црниот дроб, хепатална некроза (понекогаш со фатални последици).

Непозната честота: хепатотоксичност може да се појави во вид на жолтица (обично холестатска), хепатитис, хепатална инсуфициенција.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Реакцијата на преосетливост може да биде поврзана со појавата на антинеутрофилни цитоплазматски антитела (ANCA) во вид на артритис, нефритис (акутен гломерулонефритис, интерстицијален нефритис), васкулитис, интерстицијална пневмонија, и алвеоларна хеморагија. Може да се развие и имуносупресија при употреба на пропилтиоурацил, којашто веројатно е последица на неутропенијата. Непозната честота: еритематозен лупус.

Васкуларни нарушувања

Многу ретко може да се појави нодозен полиартеритис, периферен едем.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Често: благ папулозен исип, пруритус, уртикарија, синдром сличен на лупус.

Многу ретко: алопеција.

Непознато: кожен васкулитис.

Нарушувања на нервен систем

Помалку често: нарушување на мирис

Непознато: главоболка, енцефалопатија.

Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива

Миопатија, артралгија, артритис.

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

Многу ретко: нефритис (гломерулонефритис, интерстициски нефритис).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Непознато: интерстицијална пневмонија, алвеоларна хеморагија.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата –



4.9. Предозирање

Симптоми

Повторувано предозирање може да предизвика гушавост или хипотироидизам. Еднократното предозирање не е опасно. Предозирањето може да се манифестира со: повраќање, епигастрични тегоби, главоболка, треска, артралгија, пруритус, и панцитопенија.

Терапија

Терапијата при предозирање со пропилтиоурацил има за цел да го минимизира количеството лек апсорбиран во циркулацијата. Терапијата треба да вклучува орална примена на течности. Исто така, може да се примени и активен јаглен. Освен тоа, треба да се примени општа симптоматска и супортивна терапија. Потребно е и да се земе предвид комплетна анализа на крвта, поради малиот ризик од хематолошки компликации и соодветна терапија, ако дојде до депресија на косената срцевина.

За пропилтиоурацил нема специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антитироиден препарат.
АТС-класификација: H03BA02

Пропилтиоурацилот е антитироиден лек којшто дејствува преку блокирање на продукцијата на тироидните хормони. Тој, исто така, ја инхибира и периферната дејодинација на тироксинот во тријодотиронин.

5.2 Фармакокинетски својства

Пропилтиоурацилот брзо се ресорбира од гастроинтестиналниот систем достигнувајќи највисока плазматска концентрација 1 – 2 часа по оралното земање. Се концентрира во тироидната жлезда. Бидејќи времетраењето на дејствувањето е потесно поврзано со интратироидната концентрација на лекот отколку со неговиот плазматски полуживот, настанува пролонгирање на антитироидната активност, така што можно е дозирање еднаш дневно.

Пропилтиоурацилот се врзува за плазма-протеините 75 – 80 %.

Полувремето на елиминација на пропилтиоурацилот е околу 1 до 2 часа, а се метаболизира, веројатно, во црниот дроб. Се излачува во урината како непроменет лек (помалку од 2 % од дозата) и во вид на метаболити. Над 50 % од лекот се екскретира конјугиран со глукуронска киселина.

Полуживотот на елиминација може да се зголеми при бубрежна и при црnodробна инсуфициенција.

Пропилтиоурацилот минува низ плацентата и се дистрибуира во мајчиното млеко.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

По интраперитонеална апликација на пропилтиоурацил, во дози од 0,5; 1,0; и 1,5 mmol/kg еднаш на ден во текот на четири недели, кај стаорци Sprague-Dawley била одредувана субакутната токсичност.

По 2 недели дошло до значително намалување на телесната тежина на животните.

По 15 минути од апликацијата на лекот, особено при поголема доза, биле регистрирани промени во однесувањето, тремор, грчеви, а кај одреден број животни била регистрирана и каталепсија. Тежината на тироидната жлезда била зголемена, а тежината на црниот дроб и на слезината биле намалени. Краткорочните испитувања направени кај глодари покажале дека при примена на големи дози пропилтиоурацил доаѓа до појава на тироидна хиперплазија, аденоми, карциноми, аденоми на хипофиза и паратироидна хиперплазија.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Пченкарен скроб
Лактоза, монохидрат
Натриум скробен гликолат
Колоиден силициум диоксид, безводен
Желатин
Микрокристална целулоза
Магнезиум стеарат
Талк

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3. Рок на траење

5 години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

Лекот треба да се чува подалеку од дофат на деца!

6.5 Пакување

Пропилтиоурацил Алкалоид 50 mg таблети

Таблетите се спакувани во перфориран PVC/Al блистер; секој блистер содржи 10 таблети.

Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера со 10 таблети) и упатство за корисникот.

Пропилтиоурацил Алкалоид 100 mg таблети



Таблетите се спакувани во перфориран PVC/Al блистер; секој блистер содржи 15 таблети.

Кутијата содржи 45 таблети (3 блистери со 15 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2019 г.



