

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Athyrazol 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg tiamazola.

Ena tableta vsebuje 0,149 g laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele tablete enake oblike in velikosti, z gladko površino in ostrimi nepoškodovanimi robovi. Zgornja površina tablete ima razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Athyrazol se uporablja za zdravljenje hipertiroze pri Gravesovi bolezni, pred kirurškimi posegi ter pred radioterapijo ali terapijo z jodom pri bolnikih s hipertirozo.

Tioamidne antitiroidne snovi, kot je tiamazol, se uporabljajo za nadzor simptomov hipertiroze pri Gravesovi bolezni in za vzdrževanje evtiroidnega stanja za nekaj let (1 – 2 leti), dokler ne pride do spontane remisije. Ne uporablja se za dolgotrajno supresijo žleze ščitnice. Pri bolnikih, pri katerih ne pride do remisije, je potrebna ablacijska terapija (kirurška ali z radioaktivnim jodom). Pri bolnikih z juvenilno hipertirozo se tiamazol uporablja za odlaganje operacije ali do morebitne remisije.

Zdravilo Athyrazol se uporablja za ohranjanje hipertiroidnega bolnika v evtiroidnem stanju pred tiroidektomijo in za nadzor tirotoksičnih kriz, ki lahko nastopijo med operacijo. Uporablja se tudi za terapijo z radioaktivnim jodom za nadzor simptomov bolezni pred ablacijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Athyrazol se jemlje peroralno. Dnevni odmerek je običajno razdeljen na tri enake odmerke, lahko pa ga bolnik zaužije tudi enkrat na dan.

Zdravilo je priporočeno vzeti s hrano ali na prazen želodec, a vsakokrat na enak način.

Klinično izboljšanje se pokaže v 1 – 3 tednih, evtirotično stanje se doseže v 1 – 2 mesecih po začetku zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ni dosežena remisija. Če se bolezen ponovi, ko bolnik preneha jemati tiamazol, upoštevajte druge možnosti za zdravljenje.

Odrasli

Začetni odmerek je 15 mg (3 x ½ tablete) pri blagi hipertirozi, 30 – 40 mg (3 x 1 tableta) pri zmerni

hipertirozi in 60 mg (3 x 2 tableti) pri hudi hipertirozi. Ko je dosežen popoln nadzor simptomov, nadaljujte z zdravljenjem z enakim odmerkom približno dva meseca, nato pa zmanjšajte glede na toleranco in terapevtski odziv. Običajni vzdrževalni odmerek je 5 – 30 mg na dan. Nekateri priporočajo jemanje največ 30 mg na dan, da se izognemo tveganju za pojav agranulocitoze.

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Razpolovna doba izločanja je lahko podaljšana pri okvari jeter in ledvic. Bolniki s simptomi, ki kažejo na okvaro delovanja jeter (npr. anoreksija, pruritus, bolečina v zgornjem desnem kvadrantu), potrebujejo takojšnjo oceno delovanja jeter. Če obstaja dokaz o klinično pomembni jetrni okvari, je potrebno takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Athyrazol.

Starostniki

Zdravilo se pri starostnikih lahko uporablja le krajše obdobje. V času evtiroidnega stanja, ko je bolnik stabilen, bo zdravnik natančneje določil, kako bo potekalo zdravljenje.

Otroci

Začetni dnevni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase, razdeljen na največ 3 odmerke, ki se jih daje v 8-urnih razmakih. Vzdrževalni odmerek je polovica začetnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Athyrazol je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti za tiamazol ali katerokoli pomožno snov,
- hipotirozi
- bolniki z anamnezo akutnega pankreatitisa po dajanju tiamazola ali njegovega predzdravila karbimazola.
- doječih materah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Agranulocitoza je potencialno resen neželeni učinek. Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi agranulocitoze, npr. medikamentozni izpuščaj ali zvišana telesna temperatura, mora bolnik obvestiti zdravnika. Pojavi se pri približno 0,3 – 0,6 % bolnikov in izgine po prenehanju jemanja zdravila. Prav tako se lahko pojavijo levkopenija, trombocitopenija in aplastična anemija (pancitopenija). Omejene motnje se najpogosteje pojavijo v prvih dveh mesecih zdravljenja, zato so v tem obdobju potrebni pogostejši krvni testi.

Zdravljenje z zdravilom Athyrazol morate prekiniti v primeru agranulocitoze, aplastične anemije ali dermatitisa z luščenje kože. Potrebno je spremljati delovanje kostnega mozga.

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali jeter morate odmerek zdravila zmanjšati.

Po začetku trženja so poročali o akutnem pankreatitisu pri bolnikih, ki so prejeli tiamazol ali njegovo predzdravilo karbimazol. Pri akutnem pankreatitisu je treba tiamazol takoj ukiniti. Tiamazol se ne sme dajati bolnikom z anamnezo akutnega pankreatitisa po dajanju tiamazola ali njegovega predzdravila karbimazola. Ponovna izpostavljenost lahko povzroči ponovitev akutnega pankreatitisa, pri čemer se čas do izbruha skrajša.

Simptomi, ki kažejo na motnje delovanja jeter, npr. anoreksija, bolečina v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, srbenje, povišanje transaminaz trikrat več kot je normalno in drugo, so znaki, da se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. V takem primeru morate zdravljenje prekiniti.

Ženske v rodni dobi in nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe.

Uporaba tiamazola pri nosečnici mora temeljiti na individualni oceni koristi in tveganja. Če se tiamazol uporablja med nosečnostjo, je treba dajati najmanjši učinkoviti odmerek, brez dodajanja tiroidnih

hormonov. Upravičeno je skrbno spremljanje matere, ploda in novorojenčka (glejte poglavje 4.6).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se zdravilo Athyrazol uporablja s peroralnimi antikoagulantni, kumarinom ali heparinom, lahko poveča njihove učinke (tiamazolu pripisujejo delovanje proti vitaminu K).

Hipertiroza povzroči povečanje očistka beta blokatorjev z visokim ekstrakcijskim razmerjem; morda bo potrebno zmanjšati odmerek, ko bolnik postane evtiroiden.

Koncentracije digitalisovih glikozidov v serumu pri bolnikih s hipertirozo so lahko povečane, če bolnik postane evtiroiden. Pri evtiroidnih bolnikih je potrebno zmanjšati odmerek teofilina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Hipertiroidizem pri nosečnici je treba ustrezno zdraviti za preprečitev resnih zapletov pri materi in plodu. Tiamazol lahko prehaja skozi človeško placento.

Na podlagi izkušenj pri ljudeh iz epidemioloških študij in spontanega poročanja obstaja sum, da tiamazol povzroča kongenitalne malformacije, če se daje med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju nosečnosti in pri velikih odmerkih.

Malformacije, o katerih so poročali, vključujejo kongenitalno aplazijo kože, kraniofacialne malformacije (hoanalno atrezijo; obrazni dismorfizem), eksomfalos, ezofagealno atrezijo, nepravilnost omfalomezenteričnega kanala in defekt ventrikularnega septuma.

Tiamazol se sme med nosečnostjo dajati samo po dosledni individualni oceni koristi in tveganja ter samo v najmanjšem učinkovitem odmerku, brez dodajanja tiroidnih hormonov. Če se tiamazol uporablja med nosečnostjo, je upravičeno skrbno spremljanje matere, ploda in novorojenčka (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Tiamazol se izloča v materino mleko. Ženske, ki jemljejo zdravilo Athyrazol, ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so opisani in navedeni glede na pogostnost:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki $< 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 3 % bolnikov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija, aplastična anemija, hipoprotrombinemija.

Bolezni imunskega sistema

Redki: limfadenopatija.

Zelo redki: lupusu podoben sindrom, inzulinski avtoimunski sindrom (lahko povzroči hipoglikemično komo).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: hepatitis, zlatenica.

Žilne bolezni

Redki: edem.

Zelo redki: periarteritis.

Bolezni sečil

Redki: nefritis.

Bolezni kože in podkožja

Redki: osip, urtikarija, srbenje, pigmentacija kože, nenormalno izpadanje las.

Bolezni prebavil

Redki: navzea, bruhanje, izguba okusa.

Neznana pogostnost: akutni pankreatitis

Bolezni živčevja

Redki: glavobol, omotica, parestezija, nevritis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: mialgija, artralgiya.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: medikamentozna zvišana telesna temperatura

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Pojavijo se lahko omotica, slabost, bruhanje, glavobol, zvišana telesna temperatura, bolečnost mišic, srbenje in edem. Aplastična anemija (pancitopenija) ali agranulocitoza lahko postaneta vidni po nekaj urah ali nekaj dneh. Hepatitis, nefrotski sindrom, dermatitis z luščenjem kože, nevropatija in stimulacija ali depresija osrednjega živčevja so redkejši.

Agranulocitoza, ki jo povzroči jemanje zdravila, je običajno povezana z odmerki večjimi od 40 mg in se običajno pojavlja pri bolnikih starejših od 40 let.

Zdravljenje:

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Athyrazol uporabite aktivno medicinsko oglje, ki bo zmanjšalo absorpcijo zdravila iz prebavil. Aktivno medicinsko oglje dajte bolniku v ponavljajočih odmerkih, samostojno ali z izpiranjem želodca; zagotoviti morate delovanje bolnikovih dihal.

Potrebno je spremljati bolnikove vitalne znake in delovanje kostnega mozga.

Prisilna diureza, peritonealna dializa, hemodializa ali hemoperfuzija se niso izkazali kot koristni ukrepi pri prevelikem odmerjanju tiamazola.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Zdravila za zdravljenje hipertiroze (tirostatiki)

Oznaka ATC: H03BB02

Mehanizem delovanja

Tiamazol je tioimidazolska antitiroidna snov. Preprečuje vezavo joda na tiroglobulin. Zavira sintezo ščitničnih hormonov z zavoro oksidativne dejodinacije in vezavo monojodtirozina z diiodtirozinom v T3 in T4. Ne deluje na že sintetizirane ščitnične hormone in na tiste, ki so zaužiti peroralno ali parenteralno. Za razliko od propiltiouracila metimazol ne zavira periferne dejodinacije tiroksina in trijodotironina. Kaže, da ima metimazol tudi imunosupresivno delovanje prek zaviranja nastanka kisikovih radikalov v monocitih in oviranja predstavitve antigenov limfocitom, ki izdelujejo protitelesa. *In vivo* se to kaže prek zmanjšane krvne koncentracije protiteles proti tiroglobulinu in protiteles proti ščitnično spodbujajočemu hormonu (antiTSH protiteles).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Tiamazol se dobro in hitro absorbira iz prebavil po peroralni uporabi. Dobro prehaja prek placentne pregrade in se izloča v materino mleko. V materinem mleku ga najdemo v podobnih koncentracijah kot v plazmi. Četudi je njegova razpolovna doba v plazmi sorazmerno kratka, pa njegovi učinki trajajo dlje časa. Na plazemske beljakovine se veže slabo (približno 40 %). Njegov porazdelitveni volumen je približno 40 l.

Presnova in izločanje

Tiamazol se zelo hitro presnovi v metimazol, ki doseže največjo plazemsko koncentracijo po približno 1 uri. Razpolovna doba izločanja metimazola je lahko od 5 do 13 ur (podaljšana je pri jetrnih in ledvičnih boleznih). Izloča se s sečem v 90 %, v nespremenjeni obliki ali v obliki presnovka (približno 12 % v 24 urah), preostali del pa z blatom.

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Razpolovna doba izločanja je lahko podaljšana pri okvari jeter in ledvic. Bolniki s simptomi, ki kažejo na okvaro delovanja jeter (npr. anoreksija, pruritus, bolečina v zgornjem desnem kvadrantu), potrebujejo takojšnjo oceno delovanja jeter. Če obstaja dokaz o klinično pomembni jetrni okvari, je potrebno takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Athyrazol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna/kronična toksičnost

Potencialno toksično delovanje zdravila Athyrazol so preučevali v pogojih *in vitro* in *in vivo* na različnih živalskih vrstah. Ugotovili so, da preiskovanci zdravilo dobro prenašajo in da je sorazmerno netoksično, če je njegov odmerek ustrezen in če bolnike pravilno spremljamo.

V različnih živalskih eksperimentalnih modelih vodijo motnje delovanja žleze ščitnice do znatnih motenj delovanja jeter in do motenj hemodinamike v portalnem krvnem obtoku. Nekatere študije kažejo, da lahko dajanje metimazola povzroči hudo holestatsko zlatenico kot imunološki odziv na zdravilo. Metimazol se večinoma uporablja za kronično zdravljenje in eksperimentalne študije toksičnosti so pokazale, da bi lahko povzročil določene hepatotoksične, nevrotoksične ali hematotoksične učinke. V večini primerov so te spremembe izražene po dajanju odmerkov, ki so dosti večji od terapevtskih odmerkov pri človeku.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja/Teratogenost

Eksperimentalne študije na brijih podganjih samicah, ki so prejemale zdravilo Athyrazol, so pokazale, da se zaradi dajanja zdravila razvije kongenitalna hipotiroza. V eksperimentalnih pogojih, ko so sprožili neonatalno hipotirozo z dajanjem zdravila Athyrazol brijim samicam v pitni vodi, so pri potomcih (do 20. dne po rojstvu) zabeležili bistveno zmanjšanje celične gostote v vseh plasteh malih možganov, pa tudi spremembe genske ekspresije podenote I citokrom C oksidaze (COX I). Dajanje T4 v času 15 dni je bistveno izboljšalo opisano stanje.

Metimazol namreč zlahka prehaja prek placentne pregrade in lahko povzroči golšavost, celo kretenizem pri razvijajočem se plodu. Poleg tega, čeprav redkeje, pa lahko povzroči aplazijo kože in napake pri razvoju lobanje. Vendar pa so v večjih eksperimentalnih študijah na različnih živalskih vrstah in v kliničnih pogojih dokazali, da ima zdravilo pri napačni uporabi (veliki odmerki, daljša uporaba) teratogene učinke.

Mutagenost/kancerogenost

Po podatkih iz literature metimazol ni mutagen tudi pri uporabi velikih odmerkov pri eksperimentalnih živalih. Zdravilo na splošno šteje za nekancerogeno (četudi obstajajo nekatere eksperimentalne študije z nasprotnimi rezultati), glede na svoje antioksidantno in imunomodulatorsko delovanje pa je celo pokazalo varovalni učinek in zmanjšanje hiperplazije ter razvoja tumorjev.

Obstajajo pa podatki, da so se pri podganah, ki so jim dajali velike odmerke zdravila Athyrazol v eksperimentu, ki je trajal 2 leti (odmerki so bili veliko večji od dnevnega vzdrževalnega odmerka za človeka), razvili hiperplazija, adenom ali karcinom žleze ščitnice in hipofize. Klinični pomen dobljenih rezultatov ni jasen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat,
povidon,
krospovidon,
celuloza, mikrokristalna,
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C .

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet) v pretisnem omotu iz PVC/Al.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.,
Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvaška

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/95/00231/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23.06.1995
Datum zadnjega podaljšanja: 16.02.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.02.2019