

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Athyrazol 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadržava 10 mg tiamazola.

Pomoćne tvari: sadrži laktozu, vidjeti poglavlje 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tiamazol se koristi u liječenju hipertireoze pri Gravesovoj bolesti, prije kirurškog zahvata na štitnoj žlijezdi, terapije zračenjem ili jodom u bolesnika s hipertireozom.

Koristi se za kontrolu simptoma hipertireoze pri Gravesovoj bolesti te održavanje eutiroidnog stanja tijekom nekoliko godina (1-2) do spontane remisije. Ne koristi se za dugotrajnu supresiju štitne žlijezde.

U bolesnika s juvenilnim hipertiroidizmom tiamazol se koristi kako bi se odgodio zahvat ili do eventualne remisije.

Tiamazol se koristi kako bi se bolesnik s hipertireozom održavao u eutiroidnom stanju prije tiroidektomije i za kontrolu tireotoksične krize koja se može javiti pri zahvatu. Također se koristi uz liječenje radioaktivnim jodom za kontrolu simptoma bolesti prije nego dođe do ablacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Tiamazol se uzima oralno.

Dnevna se doza može podijeliti u tri jednake doze, a može se uzimati i samo jednom dnevno.

Kliničko se poboljšanje primjećuje u roku od 1-3 tjedna, a eutireoza se očekuje za 1-3 mjeseca.

Liječenje traje dok ne nastupi prirodna remisija.

Odrasli

Početna je doza 15 mg (3 x ½ tablete) kod blage hipertireoze, 30 – 40 mg (3 x 1 tableta), kod umjerene hipertireoze te 60 mg (3 x 2 tablete) kod ozbiljne hipertireoze. Kada se postigne potpuna kontrola simptoma bolesti, liječenje se nastavlja istom dozom tijekom 2 mjeseca, a kasnije se smanjuje obzirom na podnošljivost i terapijski odgovor.

Doza je održavanja 5-15 mg dnevno.

Djeca

Početna je dnevna doza 0,4 mg/kg tjelesne težine podijeljena u tri jednake doze i u 8–satnim razmacima. Doza održavanja u djece iznosi polovicu početne doze.

4.3. Kontraindikacije

Athyrazol je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivost na tiamazol ili ostale sastojke lijeka, hipotireoze
- u majki koje doje
- već postojećeg ozbiljnog hematološkog poremećaja
- ozbiljne/teške insuficijencije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza je potencijalno najozbiljnija nuspojava tiamazola. Javlja se u 0,3–0,6% bolesnika, i u pravilu prestaje prekidom liječenja. Može doći i do pojave leukopenije, trombocitopenije i aplastične anemije (pancitopenija). Navedeni poremećaji najčešći su u prva 2 mjeseca liječenja.

Liječenje Athyrazolom valja prekinuti u slučaju agranulocitoze, aplastične anemije, hepatitisa ili dermatitisa praćena ljuštenjem kože.

Potrebno je praćenje funkcije koštane srži u bolesnika.

Redovite kontrole kompletne krvne slike treba provoditi u svih bolesnika, a posebno u bolesnika s poremećajima pamćenja i/ili konfuzijom.

Potreban je oprez u bolesnika s intratorakalnom strumom, koja se može pogoršati tijekom uvođenja Athyrazola u liječenje i izazvati opstrukciju dušnika.

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega i/ili jetre potrebno je sniziti dozu lijeka. Simptomi koji upućuju na poremećaj funkcije jetre, su anoreksija, bolovi u gornjem desnom dijelu trbuha, svrbež, povećanje vrijednosti transaminaza jetre 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti. U tom slučaju liječenje valja prekinuti.

Liječenje treba prekinuti i u slučajevima kada bolesnik s hipertirozom ide na terapiju zračenjem ili radioaktivnim jodom.

Laktoza hidrat

Athyrazol tablete sadržavaju laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošljivosti galaktoze, Lapp sindromom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Istodobno uzimanje tiamazola s oralnim antikoagulansima, kumarinom ili heparinom može pojačati njihov učinak (tiamazolu se pripisuje antivitamin K djelovanje). Hipertireoza može izazvati pojačano izlučivanje primijenjenoga beta blokatora, tako da je potrebno sniziti dozu beta blokatora kada bolesnik postane eutireotičan.

Razina glikozida digitalisa u hipertireotična bolesnika može biti povišena ukoliko bolesnik postane eutireotičan.

Također, u eutireotična bolesnika potrebno je sniziti dozu teofilina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tiamazol prolazi kroz posteljicu i može, ukoliko se majka predozira uzrokovati fetalnu gušu.

Ako se propisuje i koristi kritično, tiamazol je učinkovit lijek za liječenje hipertireoze u trudnoći. Preporučuje se primjena najnižih mogućih doza lijeka kako bi se smanjio rizik nastanka hipotireoze u majke i fetusa.

Dojenje

Žene koje se liječe tiamazolom ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nema podataka o utjecaju tiamazola na sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave se javljaju u manje od 3% bolesnika.

Učestalost nuspojava, navedena je na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $<1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$) i vrlo rijetke ($<1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: agranulocitoza, granulopenija, trombocitopenija, aplastična anemija, hipoprotrombinemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: limfadenopatija.

Vrlo rijetko: lupus-like sindrom, inzulinski autoimuni sindrom (koji može dovesti do hipoglikemične kome).

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: hepatitis, žutica.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: edemi.

Vrlo rijetko: periarteritis.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: nefritis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: kožni osip, urtikarija, svrbež, pigmentacija kože, pojačano opadanje kose.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: mučnina, povraćanje, gubitak okusa.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: glavobolja, vrtoglavica, parestezije, neuritis.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: mijalgija, artralgiya.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: vrućica izazvana lijekom.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Moguća je vrtoglavica, mučnina, povraćanje, glavobolja, groznica, vrućica, bol u mišićima, svrbež i edemi. Aplastična se anemija (pancitopenija) ili agranulocitoza može manifestirati u roku od nekoliko sati do nekoliko dana. Rjeđe se javlja hepatitis, nefrotički sindrom, dermatitis praćen ljuštenjem kože, neuropatija i stimulacija ili depresija središnjeg živčanog sustava.

Agranulocitoza uzrokovana tiamazolom je obično povezana s dozama višim od 40 mg te u bolesnika starijih od 40 godina.

Liječenje

U slučaju predoziranja valja primijeniti aktivni medicinski ugljen koji će smanjiti apsorpciju lijeka iz probavnoga trakta. Aktivni medicinski ugljen treba dati u ponovljenim dozama sam ili uz ispiranje želuca, uz osiguran dišni put bolesnika. Potrebno je pratiti vitalne znakove i funkciju koštane srži u bolesnika.

Forsirana diureza, peritonealna dijaliza, hemodijaliza ili hemoperfuzija s aktivnim ugljenom nisu metode izbora kod predoziranja tiamazolom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Prema ATK klasifikaciji tiamazol spada u skupinu pripravaka za liječenje bolesti štitnjače; tireostatici, sa šifrom H03BB02.

Mehanizam djelovanja

Tiamazol je tioimidazolska antitiroidna tvar. Sprječava vezivanje joda na tireoglobulin. Inhibira sintezu tiroidnih hormona tako što koči oksidativnu dejodinaciju i spajanje monojodtirozina i dijodtirozina u T_3 i T_4 .

Ne djeluje na već sintetizirane tiroidne hormone kao ni na one unesene u organizam. Za razliku od propiltiouracila, metimazol ne inhibira perifernu dejodinaciju tiroksina ili trijodtironina.

Inhibirajući stvaranje kisikovih radikala u monocitima i remeteći prezentaciju antigena limfocitima koji proizvode protutijela, metimazol, čini se, ima i imunosupresivno djelovanje. To se *in vivo* očituje smanjenjem razine cirkulirajućih antitiroglobulinskih i antitiroid-stimulirajućih hormonskih (antiTSH) protutijela.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Tiamazol se brzo i potpuno resorbira iz probavnoga trakta nakon peroralne primjene. Dobro prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčinom mlijeku. U majčinom se mlijeku nalazi u koncentracijama sličnim kao u plazmi. Iako mu je poluvrijeme u plazmi relativno kratko, njegovi su učinci dugotrajniji. Slabo se vezuje za proteine plazme (oko 40%). Volumen distribucije mu je oko 40 L.

Metabolizam i izlučivanje

Vršnu koncentraciju u plazmi doseže za oko 1 sat. Poluvrijeme eliminacije metimazola je između 5-13 sati (produljeno pri jetrenoj i bubrežnoj bolesti). Izlučuje se mokraćom 90% nepromijenjen ili u obliku metabolita (oko 12% unutar 24 sata), a ostatak fecesom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Potencijalno toksično djelovanje tiamazola ispitano je u *in vivo* i *in vitro* uvjetima, u različitim životinjskih vrsta. Ustanovljeno je da se lijek dobro podnosi i da je, uz adekvatno doziranje i praćenje bolesnika relativno netoksičan.

U ispitivanjima na pilićima (WhiteLeghorn chickens) pokazalo se da je u životinja koje su tijekom duljeg vremenskog perioda dobivale tiamazol došlo do hiperemije i hipertrofije u području štitne žlijezde, tj. razvoja gušavosti.

Ispitivanja na skotnim ženjkama štakora koje su dobivale tiamazol pokazala su da uslijed aplikacije lijeka dolazi do razvoja kongenitalne hipotireoze.

Poremećaj u radu štitne žlijezde u različitim animalnim eksperimentalnim modelima dovodi do značajne disfunkcije te poremećaja hemodinamskih učinaka portalne cirkulacije.

U eksperimentalnim uvjetima u kojima je neonatalni hipotireoidizam izazvan aplikacijom tiamazola skotnim ženjkama u vodi za piće, ustanovljeno je da je u okoćenih životinja (do 20-og dana po okotu) zabilježen značajan pad gustoće stanica u svim slojevima cerebeluma te promjene u genskoj ekspresiji podjedinice I citokrom c oksidaze (COX I). Aplikacija T_4 kroz 15 dana značajno je poboljšala opisano stanje.

U literaturi ne raspoložemo podacima koji bi upućivali na eventualno neželjeno djelovanje tiamazola na fertilitet ili o karcinogenoj i mutagenoj aktivnosti. Međutim, u nizu studija, u različitim životinjskih vrsta, dokazano je da lijek, ukoliko se koristi neadekvatno (visoke doze, dugotrajna primjena) iskazuje teratogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat,
- polivinilpirolidon,
- krospovidon,
- mikrokristalična celuloza,
- magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

30 (3x10) tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/12-02/10

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

29.09.1994./17.05.2012.

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Veljača, 2016.