

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Athyrazol 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg tiamazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna tableta sadrži 156, 98 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele tablete, jednolična oblika i veličine, glatke površine i oštih neoštećenih bridova, promjera 9 mm. Gornja ploha tablete ima urez.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tiamazol se koristi u liječenju odraslih:

- s hipertireozom uključujući i Gravesovu bolest.

Koristi se za kontrolu simptoma te održavanje eutiroidnog stanja tijekom nekoliko godina (1-2) do spontane remisije. Iznimno se koristi se za dugotrajnu supresiju štitne žlijezde i tada se daje u najnižim preporučenim dozama.

- prije kirurškog zahvata na štitnoj žlijezdi kod bolesnika s hipertireozom (oko 3-4 tjedna, u pojedinom slučajevima i dulje). Tiamazol se koristi kako bi se bolesnik s hipertireozom održavao u eutiroidnom stanju prije kirurškog zahvata na štitnoj žlijezdi (tiroidektomije) i za kontrolu tireotoksične krize koja se može javiti pri zahvatu (pogotovo kod ne liječene hipertireoze). Povećana krhkost tkiva štitnjače tijekom liječenja tiamazolom, može se smanjiti dodatnom preoperativnom primjenom joda („plumming“).

- prije terapije zračenjem ili radioaktivnim jodom osobito u bolesnika s teškom hipertireozom.

Također, koristi se uz liječenje radioaktivnim jodom za kontrolu simptoma bolesti prije ablacije (4-6 mjeseci).

- preventivno liječenje latentne hipertireoze i/ili adenoma štitnjače kada je potrebno provesti RTG testove s jodnim kontrastom.

Pedijatrijska populacija

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

4.2. Doziranje i način primjene

Tiamazol se uzima oralno.

Dnevna se doza može podijeliti u tri podjednake doze u pravilnim vremenskim razmacima tijekom dana, a može se uzimati i samo jednom dnevno (npr. ujutro nakon doručka).

Kliničko se poboljšanje primjećuje u roku od 1-3 tjedna od početka liječenja, a eutireoza se očekuje u roku od 1-2 mjeseca.

Odrasli

Indikacija	Terapijska doza	Doza održavanja	Maksimalna dnevna doza
blaga hipertireoza	15 -20 mg	5-30 mg	60 mg
umjerena hipertireoza	20 – 40 mg		
teška hipertireoza	60 mg		
hipertireoza izazvana jodom	do 60 mg		
Preventivno liječenje kod rizika od nastanka hipertireoze izazvane jodom*	10-20 mg	-	-

* uz 1 g perklorata tijekom 8-10 dana (u slučaju korištenja bubrežnih RTG kontrastnih pripravaka).

Ukoliko bolesnik ide na operativni zahvat, cilj je prije zahvata postići eutireozu dozama kako je gore navedeno. Moguće je i nadomjesno liječenje hormonima štitnjače.

Također, tiamazol se koristi prije ili uz liječenje radioaktivnim jodom (u zadnjih 10 dana prije zahvata na štitnjači) kako bi tkivo štitnjače očvrstnulo dozama kako je gore navedeno. Liječenje se obično započinje 3-4 tjedna prije planiranog operativnog zahvata (u nekim slučajevima i ranije), a može se prekinuti dan prije operativnog zahvata.

Derivati tioureje mogu smanjiti osjetljivost tkiva štitnjače na zračenje. Kod liječenje radioaktivnim jodom bolesnika s adenomom štitnjače potrebno je osigurati da paranodalno tkivo nije aktivirano liječenjem.

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 ovisi o individualnom stanju bolesnika te o razini TSH.

Liječenje traje dok ne nastupi remisija (u prosjeku nakon 1-2 godine), pri čemu se statistički povećava mogućnost izlječenja s duljinom trajanja liječenja.

Iznimno se koristi za dugotrajnu supresiju štitne žlijezde i tada se daje u najnižim preporučenim dozama, sa ili bez dodatne terapije hormonima štitnjače.

Bolesnici kojima štitnjača radi pritisak na dušnik liječe se tiamazolom tijekom kraćeg razdoblja, jer dulja primjena može dovesti do pogoršanja stanja i dodatnog rasta strume. Ukoliko je potrebno, može se dodatno pratiti razina TSH i prohodnost dušnika. Liječenje je učinkovitije uz primjenu tireoidnih hormona.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti od 3 do 17 godina

Inicijalna doza za djecu iznad 3 godine treba biti prilagođena tjelesnoj težini.

Liječenje se obično započinje s dozom od 0,4-0,5 mg/kg, podijeljeno u 2 ili 3 dnevne doze.

Doza održavanja se određuje naknadno prema odgovoru na liječenje te obično iznosi polovicu početne doze.

Kako bi se izbjegla hipotireoza, dodatno uvođenje levotiroksina može biti potrebno.

Maksimalna dnevna doza tiamazola je 40 mg.

Djeca od 2 godine i mlađa

Sigurnost i djelotvornost tiamazola u djece u dobi od 2 godine i mlađa nije ustanovljena. Primjena

se u toj dobi ne preporučuje.

Bolesnici s poremećajem funkcije jetre

U slučaju poremećaja funkcije jetre, klirens tiamazola je snižen tako da je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega stoga je potreban oprez pri doziranju.

Starija populacija (iznad 65 godina)

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogle dati jasne preporuke za doziranje tiamazola u osoba starijih od 65 godina stoga je potreban oprez pri doziranju.

Trudnoća i dojenje

Tijekom trudnoće doza tiamazola treba biti najniža moguća (2,5-10 mg) i liječenje treba provesti bez dodatne primjene tireoidnih hormona.

Tijekom dojenja, dnevna doza tiamazola ne smije preći 10 mg.

4.3. Kontraindikacije

Athyrazol je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- hipotireoze
- već postojećeg ozbiljnog hematološkog poremećaja
- ozbiljne/teške insuficijencije jetre
- anamneze akutnog pankreatitisa nakon primjene tiamazola ili njegova prolijeka karbimazola.

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.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi akutnog pankreatitisa u bolesnika koji su dobivali tiamazol ili njegov prolijek karbimazol. U slučaju akutnog pankreatitisa, potrebno je odmah prekinuti primjenu tiamazola. Tiamazol se ne smije primjenjivati u bolesnika s poviješću bolesti akutnog pankreatitisa nakon primjene tiamazola ili njegova prolijeka karbimazola. Ponovna

izloženost može dovesti do ponovne pojave akutnog pankreatitisa, uz kraće vrijeme do njegove pojave.

Žene reproduktivne dobi i trudnoća

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja. Primjena tiamazola u trudnica mora se temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika za svaku trudnicu pojedinačno. Ako se tiamazol primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu bez dodatne primjene hormona štitnjače. Savjetuje se pažljivo praćenje majke, fetusa i novorođenčeta (vidjeti dio 4.6).

Athyrazol tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi 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. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Hipertireozu u trudnica potrebno je prikladno liječiti kako bi se spriječile ozbiljne komplikacije za majku i fetus.

Tiamazol može proći kroz posteljicu u ljudi.

Na temelju iskustva u ljudi iz epidemioloških ispitivanja i na temelju spontanog prijavljivanja, sumnja se da tiamazol uzrokuje kongenitalne malformacije ako se primjenjuje tijekom trudnoće, posebice u prvom tromjesečju trudnoće te u velikim dozama.

Prijavljene malformacije uključuju kongenitalnu aplaziju kože, kraniofacijalne malformacije (atrezija hoana, facijalna dismorfija), egzomfalos, atreziju jednjaka, anomalije žumanjčanog kanala te ventrikularni septalni defekt.

Tiamazol se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo nakon stroge procjene omjera koristi i rizika za svaku trudnicu pojedinačno, te samo u najnižoj učinkovitoj dozi bez dodatne primjene hormona štitnjače. Ako se tiamazol upotrebljava tijekom trudnoće, preporučuje se pažljivo praćenje majke, fetusa i novorođenčeta (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Žene koje se liječe tiamazolom ne bi trebale dojiti (vidjeti dio 4.2).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaj krvi i limfnog sustava	-	-	-	agranulocitoza, granulopenija, trombocitopenija, aplastična anemija, hipoprotrombinemija.	-
Poremećaji imunološkog sustava	-	-	limfadenopatija	Sindrom sličan lupusu, inzulinski autoimuni sindrom (koji može dovesti do hipoglikemične kome	-
Poremećaji živčanog sustava	-	-	glavobolja, vrtoglavica, parestezije, neuritis	-	-
Krvožilni poremećaji	-	-	edemi	periarteritis	-
Poremećaji probavnog sustava	-	-	mučnina, povraćanje, gubitak okusa	-	akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	-	-	-	hepatitis, žutica	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	-	-	kožni osip, urtikarija, svrbež, pigmentacija kože, pojačano opadanje kose	-	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	-	-	mijalgija, artralgija	-	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	-	-	nefritis	-	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	-	-	vrućica izazvana lijekom	-	-

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

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: pripravci za liječenje bolesti štitnjače, tireostatici, ATK oznaka: H03BB02.

Mehanizam djelovanja

Tiamazol inhibira sintezu hormona štitnjače ometajući ugradnju joda u tirozilne ostatke tireoglobulina, također inhibira povezivanje jodo-tirozilnih ostataka i onemogućuje stvaranje jodotironina. Iako točan mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, tiamazol može ometati oksidaciju iona joda i jodo-tirozilnih skupina. Na temelju ograničenih dokaza, čini se da je reakcija povezivanja osjetljivija na antitiroidne lijekove nego na reakciju jodiranja. Tiamazol ne inhibira djelovanje već stvorenih hormona štitnjače koji su prisutni u samoj štitnjači i/ili u cirkulaciji, niti ima utjecaj na učinkovitost egzogeno unešenih hormona štitnjače. Bolesnici čija štitna žlijezda sadrži relativno visoku koncentraciju joda (npr. od ranije primjene ili od primjene tijekom dijagnostičkih radioloških postupaka) mogu relativno sporo reagirati na antitiroidne lijekove. Za razliku od propiltiouracila, tiamazol ne inhibira perifernu dejodinaciju tiroksina u trijodotironin.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Tiamazol se brzo i potpuno resorbira iz probavnoga trakta nakon peroralne primjene. Vršnu koncentraciju u plazmi doseže za oko 1 sat. Dobro prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčinom mlijeku. U majčinom se mlijeku nalazi u koncentracijama sličnim kao u plazmi.

Slabo se vezuje za proteine plazme (oko 40%). Volumen distribucije mu je oko 40 L.

Metabolizam i izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije tiamazola je između 5-13 sati (produljeno pri jetrenoj i bubrežnoj bolesti). Iako mu je poluvrijeme u plazmi relativno kratko, njegovi su učinci dugotrajniji. Izlučuje se mokraćom (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.

Studije toksičnosti nakon primjene tiamazola pokazale su određeni hepatotoksični, neurotoksični i/ili hematotoksični učinak. U većini slučajeva promjene su bile izražene nakon primjene značajno viših doza od terapijskih doza primijenjenih u ljudi.

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

Prema podacima iz literature, tiamazol nema mutageni niti karcinogeni potencijal.

U nizu studija, u različitim životinjskih vrsta, dokazano je da lijek, ukoliko se koristi neadekvatno (visoke doze, dugotrajna primjena) iskazuje teratogeno djelovanje.

U eksperimentalnim uvjetima u kojima je neonatalni hipotireoidizam izazvan aplikacijom tiamazola skotnim ženka 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 T₄ kroz 15 dana značajno je poboljšala opisano stanje.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-038668682

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29.09.1994./24.08.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA
Veljača, 2019.