

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thyrozol 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje thiamazolum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 195 mg monohydrátu laktosy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Šedooranžové, kulaté, 9 mm bikonvexní potahované tablety s dělicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertyreózy zahrnující:

- konzervativní léčbu hypertyreózy, zvláště u malé nebo chybějící strumy,
- příprava na chirurgický výkon u všech forem hypertyreózy,
- příprava na radiační léčbu zvláště u pacientů s těžkou formou hypertyreózy,
- přechodná léčba po aplikaci radiojodu,
- profylaktická léčba u pacientů s latentní formou hypertyreózy, autonomním adenomem nebo hypertyreózou v anamnéze, u nichž je podání jódu nezbytné (např. podání jódové kontrastní látky).

4.2 Dávkování a způsob podání

Thiamazol je aktivní metabolit karbimazolu, ale 1 mg thiamazolu není ekvivalentní 1 mg karbimazolu. To je třeba vzít v úvahu při zahájení léčby thiamazolem nebo v případě převodu z karbimazolu na thiamazol. Je třeba dodržovat následující doporučení týkající se dávkování.

Dávkování

Dospělí

V závislosti na závažnosti onemocnění a suplementaci jódem se léčba zahajuje obvykle denní dávkou thiamazolu od 10 do 40 mg. V mnoha případech může být dosaženo inhibice tvorby hormonů štítné žlázy úvodními dávkami 20 až 30 mg thiamazolu denně. U méně závažných případů nemusí být vyžadována úplná inhibiční dávka, a proto může být zvážena nižší úvodní dávka. U závažnějších případů hypertyreózy může být nutná úvodní dávka 40 mg thiamazolu.

Dávka se upraví individuálně v závislosti na metabolickém stavu pacienta, který se stanoví podle vývoje hladin hormonů štítné žlázy.

Pro udržovací léčbu je doporučen některý z následujících postupů:

- a) denní udržovací dávka 5 až 20 mg thiamazolu v kombinaci s levothyroxinem pro zabránění hypotyreózy,
- b) monoterapie pomocí denních dávek 2,5 až 10 mg thiamazolu.

Jódem indukovaná hypertyreóza může vyžadovat vyšší dávky.

Pediatrická populace

Použití u dětí a dospívajících (od 3 let do 17 let věku)

Počáteční dávka k léčbě dětí a dospívajících (od 3 let do 17 let věku) má být upravena dle tělesné hmotnosti pacientů. Obvykle je léčba zahájena dávkou 0,5 mg/kg, rozdělenou do dvou či tří stejných dávek. Pro udržovací léčbu může být denní dávka redukována a podávána jednou denně na základě odpovědi pacienta na léčbu. Doplňková léčba levothyroxinem může být požadována, aby se předešlo hypotyreóze.

Celková denní dávka 40 mg/den thiamazolu nemá být překročena.

Použití u dětí (ve věku 2 let a méně)

Bezpečnost a účinnost thiamazolu u dětí ve věku 2 let a méně nebyla hodnocena systematicky. Použití u dětí ve věku 2 let a méně není doporučeno.

Konzervativní léčba hypertyreózy

Cílem léčby je dosažení eutyroidního metabolického stavu a dlouhodobé remise po limitované délce léčby. V závislosti na volbě léčených pacientů může být dosaženo remise maximálně u 50 % případů pacientů po jednom roce. Udávaný výskyt remise se výrazně mění bez úplného objasnění základních důvodů. Faktory, které zde pravděpodobně působí, jsou typ hypertyreózy (imunogenní nebo neimunogenní), délka léčby, dávka thiamazolu a rovněž přísun jódu v potravě a doplňcích stravy.

U konzervativní léčby hypertyreózy je délka léčby obvykle 6 měsíců až 2 roky (v průměru 1 rok). Statisticky se možnost remise zvyšuje s délkou léčby. V případech, kdy není možné dosáhnout remise onemocnění a nelze použít stanovená terapeutická opatření, může být thiamazol podáván dlouhodobě v co nejnižší dávce samostatně nebo v kombinaci s nízkou dávkou levothyroxinu.

Pacienti s velkou strumou a utlačením trachey mají podstoupit krátkodobou léčbu thiamazolem, protože dlouhodobé podávání může vyvolat růst strumy. Může být nutné provádět zvláště pečlivé monitorování léčby (hladina TSH, průměr trachey). Léčba má být kombinována s dalším podáváním levothyroxinu.

Předoperační léčba

Dočasné předléčení (po dobu 3 až 4 týdnů nebo déle, je-li individuálně potřeba) může pomoci v dosažení eutyroidního metabolického stavu, čímž se sníží riziko chirurgického výkonu.

Chirurgická léčba má být provedena, jakmile je pacient v eutyreóze. Jinak musí být podáván levothyroxin. Léčba může být ukončena den před operací.

Thiamazolem indukované zvýšení křehkosti a rizika krvácení tkáně štítné žlázy může být kompenzováno dalším předoperačním podáním jódu ve vysokých dávkách během posledních deseti dnů před chirurgickým výkonem (Plumerova jódová léčba).

Léčba před aplikací radiojódů

Dosažení eutyreózy před zahájením podávání radiojódů je důležité zvláště v těžkých případech hypertyreózy, protože se v ojedinělých případech po takové léčbě bez předlčení vyskytla thyreotoxická krize.

Pozn.: Deriváty thionamidu mohou snížit citlivost tkáně štítné žlázy na aplikaci radiojódů. Při plánované terapii radiojódem musí být zabráněno aktivaci paranodulární tkáně autonomních adenomů pomocí předchozí léčby.

Přechodná léčba po aplikaci radiojódů

Délka léčby a dávkování musí být přizpůsobeny individuálně v závislosti na závažnosti klinického stavu a na odhadované době do zahájení účinnosti terapie radiojódem (asi 4 až 6 měsíců).

Profylaktická léčba pacientů s rizikem vývoje hypertyreózy v důsledku podání látek obsahujících jód pro diagnostické účely

Denní dávky 10 až 20 mg thiamazolu a/nebo 1 g perchlorátu jsou obecně podávány po dobu asi 10 dnů (např. kontrastní látka vyloučená ledvinami). Délka léčby závisí na době, po kterou zůstává kontrastní látka v těle.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je snížená plazmatická clearance thiamazolu. Má být tedy udržována nejnižší možná dávka a pacienti mají být pečlivě sledováni.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože nejsou k dispozici údaje týkající se farmakokinetiky thiamazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin, je doporučena pečlivá individuální úprava dávkování za přísného sledování pacienta. Má být udržována co nejvyšší možná dávka.

Starší pacienti

Ačkoli se neočekává žádná akumulace dávky u starších pacientů, je doporučena pečlivá individuální úprava dávkování za přísného sledování pacienta.

Způsob podání

Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny.

Během zahájení léčby hypertyreózy vysokými dávkami mají být výše uvedené jednotlivé denní dávky rozděleny a užívány v pravidelných intervalech v průběhu dne.

Udržovací dávka může být užívána ráno v jedné dávce během snídane nebo po snídani.

4.3 Kontraindikace

Thyrozol je kontraindikovaný u pacientů, kteří mají:

- hypersenzitivitu na thiamazol, jiné deriváty thionamidu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- středně závažné až závažné změny v krevním obrazu (granulocytopenie)
- cholestázu před zahájením léčby, která není vyvolána hypertyreózou
- předchozí poruchu kostní dřeně po léčbě thiamazolem nebo karbimazolem

- akutní pankreatitidu po podávání karbimazolu nebo jeho aktivního metabolitu thiamazolu v anamnéze.

Kombinovaná léčba thiamazolem a hormony štítné žlázy je kontraindikovaná v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Thyrozol nemá být používán u pacientů s:

- anamnézou mírných reakcí přecitlivělosti (např. alergická vyrážka, pruritus).

Thiamazol má být užíván pouze krátkodobě a za pečlivého sledování u pacientů s:

- velkou strumou s útlakem trachey z důvodu rizika růstu strumy.

Vaskulitida

V případě výskytu příznaků vaskulitidy má být lék v případě potřeby vysazen. Obecně jsou příznaky po přerušení léčby reverzibilní.

Myelotoxicita

Asi u 0,3 až 0,6 % případů byl hlášen výskyt agranulocytózy a před zahájením léčby je třeba informovat pacienta, aby věnoval pozornost jejím příznakům (stomatitida, faryngitida, horečka). Objevuje se obvykle během prvních týdnů léčby, ale může se manifestovat několik měsíců po zahájení a znovuzahájení léčby. Je doporučeno pečlivě sledovat krevní obraz před a po zahájení léčby, zvláště v případech stávající mírné granulocytopenie. V případě, že se objeví některé z těchto příznaků, zvláště během prvních týdnů léčby, má být pacient informován, aby kontaktoval ihned svého lékaře pro kontrolu krevního obrazu. Pokud se potvrdí agranulocytóza, je nutné příjemek vysadit.

Další myelotoxické nežádoucí reakce jsou při doporučených dávkách vzácné. V souvislosti s vysokými dávkami thiamazolu (asi 120 mg denně) byly často hlášeny myelotoxické nežádoucí reakce. Tyto dávky mají být voleny pouze při specifických indikacích (závažné formy onemocnění, thyreotoxická krize). Výskyt toxicity postihující kostní dřeň v průběhu léčby thiamazolem vyžaduje ukončení podávání přípravku a pokud je to nutné, převod na jiné thyreostatikum.

Akutní pankreatitida

U pacientů léčených karbimazolem nebo jeho aktivním metabolitem thiamazolem byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy akutní pankreatitidy. V případě akutní pankreatitidy je třeba karbimazol okamžitě vysadit. Karbimazol se nesmí podávat pacientům s akutní pankreatitidou po podávání karbimazolu nebo jeho aktivního metabolitu thiamazolu v anamnéze. Opakovaná expozice může vést k recidivě akutní pankreatitidy s rychlejším rozvojem.

Ženy ve fertilním věku a těhotenství

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinná antikoncepční opatření.

Užívání thiamazolu u těhotných žen musí vycházet z posouzení individuálního poměru přínosů a rizik. Pokud se thiamazol užívá v těhotenství, má se podávat nejnižší účinná dávka bez dalšího podávání hormonů štítné žlázy. Je třeba zajistit pečlivé monitorování matky, plodu a novorozence (viz bod 4.6).

Kontrola hypertyreózy

Nadměrné dávkování může vést k subklinické nebo klinické hypotyreóze a k růstu štítné žlázy v důsledku zvýšení hladiny TSH. Dávka thiamazolu má být proto snížena ihned po dosažení eutyreózy a, je-li potřeba, má být podáván levothyroxin. Úplné ukončení léčby thiamazolem a pokračování léčby samotným levothyroxinem není vhodné.

Růst štítné žlázy při léčbě thiamazolem i přes potlačený TSH je důsledek základního onemocnění a není možné mu zabránit další léčbou levothyroxinem.

Dosažení normálních hladin TSH je zásadní pro minimalizaci rizika výskytu nebo zhoršení endokrinní orbitopatie. Tento stav však často nezávisí na průběhu onemocnění štítné žlázy. Taková komplikace není důvodem pro změnu příslušného léčebného režimu a nemá být považována za nežádoucí účinek správně prováděné terapie.

V nízkém procentu případů se může po thyreostatické léčbě vyskytnout pozdní hypotyreóza bez jakýchkoli dalších ablačních opatření. To není pravděpodobně nežádoucí reakce na léčivý přípravek, ale je to považováno za zánětlivý nebo destruktivní proces v parenchymu štítné žlázy v důsledku základního onemocnění.

Snížení patologicky zvýšené spotřeby energie u hypertyreózy může vést k (obecně žádoucímu) přírůstku tělesné hmotnosti během léčby thiamazolem. Pacienti mají být informováni, že zlepšení klinického obrazu indikuje normalizaci jejich spotřeby energie.

Pomocné látky

Thyrozol obsahuje laktosu; pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Deficit jódu zvyšuje odpověď štítné žlázy na thiamazol a nadbytek jódu tuto odpověď snižuje. Další přímé interakce s jinými léčivými přípravky nejsou známy. Má být však brán v úvahu metabolismus a eliminace dalších léčivých přípravků, které mohou být u hypertyreózy zrychlené. K jejich normalizaci dojde v souvislosti se zvýšením normalizace funkce štítné žlázy. Pokud je to nutné, musí být dávkování upraveno.

Existují dále důkazy, že úprava hypertyreózy může normalizovat zvýšenou aktivitu antikoagulačních přípravků u pacientů s hypertyreózou.

Studie interakcí nebyly provedeny u pediatrických pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinná antikoncepční opatření (viz bod 4.4).

Těhotenství

U těhotných žen je třeba vhodným způsobem léčit hypertyreózu, aby se předešlo závažným komplikacím u matky a plodu.

Thiamazol přechází přes lidskou placentu.

Na základě zkušeností z epidemiologických studií u lidí a ze spontánních hlášení existuje podezření, že thiamazol při podávání v těhotenství, zejména v prvním trimestru těhotenství a ve vysokých dávkách, způsobuje vrozené vývojové vady.

Hlášené vývojové vady zahrnují aplasia cutis congenita, kraniofaciální malformace (choanální atrezii, dysmorfismus obličeje), exomfalos, atrezii jícnu, vadu ductus omphaloentericus a defekt komorového septa.

Thiamazol se smí v těhotenství podávat jedině po přísném posouzení individuálního poměru přínosů a rizik a pouze v nejnižší účinné dávce bez dalšího podávání hormonů štítné žlázy. Pokud se thiamazol užívá během těhotenství, je doporučeno pečlivé monitorování matky, plodu a novorozence (viz bod 4.4).

Kojení

Thiamazol přechází do mateřského mléka, kde dosahuje koncentrací odpovídajícím koncentracím v séru matky, a proto existuje riziko vývoje hypotyreózy u dítěte.

Kojení je během léčby thiamazolem možné; mohou však být používány pouze nízké dávky do 10 mg denně bez dalšího podávání hormonů štítné žlázy.

Funkce štítné žlázy u novorozence má být pravidelně kontrolována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Thiamazol neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z následujících definic výskytu:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $<1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $<1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$
Velmi vzácné	$< 1/10\,000$
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté

Agranulocytóza se vyskytuje asi v 0,3 až 0,6 % případů. Může se manifestovat týdnů nebo měsíců po začátku léčby a vyžaduje ukončení podávání léčivého přípravku. Většina případů spontánně vymizí.

Velmi vzácné

Trombocytopenie, pancytopenie, generalizovaná lymfadenopatie.

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné

Autoimunitní inzulínový syndrom (s výrazným poklesem glykemie).

Poruchy nervového systému

Vzácné

Vzácně se vyskytují poruchy chuti (dysgeuzie, ageuzie); mohou vymizet po ukončení léčby. Návrat k normálnímu stavu však může trvat několik týdnů.

Velmi vzácné

Neuritida. Polyneuropatie.

Cévní poruchy

Frekvence „není známo“:

Vaskulitida.

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné

Akutní otok slinné žlázy.

Frekvence „není známo“: akutní pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

Byly popsány ojedinělé případy cholestatické žloutenky nebo toxické hepatitidy. Příznaky obecně vymizí po ukončení užívání přípravku. Klinicky nevýrazné známky cholestázy během léčby musí být odlišeny od poruch vyvolaných hypertyreózou, jako je zvýšení GGT (gamaglutamyltransferáza) a alkalické fosfatázy nebo jejího kostního isoenzymu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté

Alergické kožní reakce různé závažnosti (pruritus, vyrážka, kopřivka). Jsou obvykle mírné a často vymizí v průběhu léčby.

Velmi vzácné

Závažné formy alergických kožních reakcí zahrnující generalizovanou dermatitidu. Alopecie. Léky vyvolaný lupus erytematosus.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté

Postupně se může vyvinout artralgie a vyskytuje se i po několika měsících léčby.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné

Léková horečka.

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace se zdají být srovnatelné s nežádoucími účinky u dospělých.

Závažné kožní reakce přecitlivělosti byly hlášeny u dospělých i u pediatrických pacientů, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (velmi vzácně, včetně jednotlivých hlášených případů: těžká forma, zahrnující generalizovanou dermatitidu, byla hlášena v ojedinělých případech).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování vyvolává hypotyreózu s odpovídajícími příznaky – snížením metabolismu a zpětnou vazbou aktivaci adenohipofýzy s následným růstem štítné žlázy. Tomu může být zabráněno snížením dávky, jakmile je dosaženo eutyreózy a pokud je to nutné dodatečným podáním levothyroxinu (viz bod 4.2).

Nežádoucí následky náhodného požití vysokých dávek thiamazolu nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antithyreoidální látka, imidazolový derivát obsahující síru.

ATC kód: H03BB02

Thiamazol inhibuje v závislosti na dávce ukládání jódu do tyrosinu a tím neosyntézu hormonů štítné žlázy. Tato vlastnost umožňuje symptomatickou léčbu hypertyreózy bez ohledu na její příčinu. Zda thiamazol dále ovlivňuje „přirozený průběh“ daný imunologicky indukovaným typem hypertyreózy (Gravesova choroba), tj. zda potlačuje základní imunopatologický proces, není v současné době s určitostí potvrzeno. Uvolnění syntetizovaných hormonů štítné žlázy není ovlivněno. To vysvětluje otázku, proč se délka latentní fáze do normalizace sérových koncentrací thyroxinu a trijodthyroninu a tím i klinické zlepšení individuálně liší. Hypertyreóza rovněž není ovlivněna uvolněním hormonů po destrukci buněk štítné žlázy např. léčbou pomocí radiojodu nebo při zánětu štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Thiamazol se vstřebává rychle a úplně. Po podání je dosaženo maximálních sérových hladin za 0,4 až 1,2 hodiny. Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná. Thiamazol se hromadí ve štítné žláze, kde je pouze pomalu metabolizován. Přestože hladiny v séru se mění, akumulace thiamazolu ve štítné žláze je udržována stále na určité hladině. Tím je dána doba účinku téměř 24 hodin při jednotlivé dávce. Podle současných znalostí je kinetika thiamazolu nezávislá na funkci štítné žlázy. Eliminační poločas je přibližně 3 až 6 hodin a je prodloužený u nedostatečnosti funkce jater. Thiamazol je vylučován ledvinami a žlučí; vylučování stolicí je nepatrné, což naznačuje enterohepatální oběh. 70 % látky je vyloučeno ledvinami během 24 hodin. Pouze malé množství je vyloučeno v nezměněné formě. V současné době nejsou k dispozici žádné zkušenosti s farmakologickou aktivitou metabolitů thiamazolu. K dispozici jsou omezené údaje o farmakokinetice u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné údaje pro opakované podávání (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické bezpečnostní studie jsou limitované.

Údaje o toxicitě po jednorázové dávce ukazují, že potenciál akutní toxicity thiamazolu je nízký.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl pozorován útlum kostní dřeně při dávkách, které byly výrazně vyšší než terapeutické dávky.

Studie genotoxicity neodhalily žádný důkaz mutagenních nebo klastogenních účinků.

Dvouletá studie chronické toxicity u potkanů neodhalila žádné významné nálezy lišící se od pozorovaných farmakologicky zprostředkovaných účinků na štítnou žlázu. Ve dvouleté studii chronické toxicity u myši byl pozorován vyšší výskyt hepatomů, když byl thiamazol podáván v koncentraci 500 mg/l v pitné vodě, který nedosáhl statistické významnosti. Význam tohoto zjištění je sporný a thiamazol není klasifikován podle kritérií IARC (International Agency for Research of Cancer) nebo NTP (National Toxicology Program) jako karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Hypromelosa 2910/15
Mastek
Celulosoový prášek
Kukuřičný škrob
Monohydrát laktosy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ C)

Potah tablety

Dimetikon 100
Makrogol 400
Hypromelosa 2910/15
Oxid titaničitý (E 171)
Červený a žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr
Velikost balení:
20, 30, 50 a 100 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/109/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 2. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2021