

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Propycil 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje propylthiouracilum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 73,9 mg monohydrátu laktózy.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hyperthyreoidismus (při morbus Graves-Basedow, při toxickém adenomu thyreoidey, při přípravě na thyreoidektomii u hyperfunkce štítné žlázy a jako doplněk radiojódové léčby).

Propycil nemá být užíván jako lék první volby u dětí. Je možné ho podávat pouze v případě, že nejsou dostupné či vhodné ostatní možnosti léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Propylthiouracil (PTU) se zpravidla podává každých 6-8 hodin.

Dospělým, dospívajícím a dětem nad 10 let se jako úvodní dávka při mírném hyperthyreoidismu podává 100 – 300 mg PTU denně, rozděleně na dvě až tři dílčí dávky po 50 - 100 mg (1 - 2 tablety). Udržovací dávka je 50 až 150 mg PTU (1 až 3 tablety denně).

V závažných případech a při kontaminaci jodem se doporučuje podávání vyšších úvodních dávek 300 - 600 mg PTU denně (6 - 12 tablet rozděleně do 4 - 6 dílčích dávek).

Dětem od 6 do 10 let se podává úvodní dávka 50 - 150 mg PTU (1 - 3 tablety) denně a zhruba 25 - 50 mg PTU (1/2 - 1 tableta) denně jako dávka udržovací.

V případech hyperthyreoidismu u novorozenců se podává denně 5 – 10 mg PTU/kg tělesné váhy, rozděleně do tří dávek. Pokud pacient na léčbu neodpovídá, doporučuje se dávku zvýšit o 50 – 100 %.

3-4 mg PTU/kg tělesné váhy je doporučováno jako udržovací dávka. Vzhledem k poločasů imunoglobulinů matky lze očekávat spontánní odeznění hyperthyreoidismu po 2 – 3 měsících.

Propycil nemá být užíván jako lék první volby u dětí. Je možné ho podávat pouze v případě, že nejsou dostupné či vhodné ostatní možnosti léčby.

U starších pacientů je doporučeno podávat nižší dávky.

Při mírné a střední renální insuficienci se dávka PTU snižuje o 25 %, u těžké o 50 %.

Při zhoršených jaterních funkcích je třeba zvážit podání nižších dávek přípravku Propycil. Je doporučeno před začátkem terapie prověřit renální a jaterní funkce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Propycil je kontraindikován, jestliže v anamnéze pacienta se vyskytly po PTU závažné nežádoucí účinky, jmenovitě agranulocytóza, klinicky manifestovaná vaskulitida a těžší poškození jater vyvolané hepatidou.

Pokud existují odchylky v krevním obrazu, zvýšení aminotransferáz nebo enzymů, které svědčí pro cholestázu, je možno podávat Propycil jen za přísného lékařského dohledu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza se může vyvinout během několika málo hodin. Její vývoj není ve většině případů předvídatelný, i když byl krevní obraz monitorován; proto je třeba, aby pacient byl o klinických známkách agranulocytózy (horečka, nauzea, angina, stomatitida) a také o nutnosti okamžitého provedení krevního obrazu informován.

Před začátkem léčby přípravkem Propycil má být provedena kompletní kontrola krevního obrazu.

Dále během léčby je vyžadováno nepřetržité monitorování. Při podezření na agranulocytózu musí být podávání přípravku Propycil ihned přerušeno. Dále po konzultaci s hematologem musí být zváženo podání G-CSF (růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů) (viz bod 4.8).

U dětí i dospělých byly v souvislosti s léčbou propylthiouracilem hlášeny případy závažných jaterních reakcí, včetně fatálních případů a případů vyžadujících transplantaci jater. Doba do výskytu příznaků se lišila, avšak ve většině případů se poškození jater objevilo do 6 měsíců. Pokud se v průběhu léčby propylthiouracilem rozvinou významné abnormality jaterních testů, podávání má být okamžitě přerušeno (viz bod 4.8).

U pacientů léčených propylthiouracilem se může rozvinout klinicky závažná vaskulitida, která je způsobená protilátkami proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA, viz bod 4.8). Jestliže se projeví vaskulitida, je třeba udělat imunologické testy a zvážit vysazení přípravku Propycil. Obvykle tyto příznaky po ukončení terapie přípravkem Propycil odezní. Ojedinele byly hlášeny i případy úmrtí.

Pacienty je třeba poučit, že při prvních příznacích vaskulitidy mají navštívit svého lékaře. Ten určí, zda je nutné okamžité vysazení přípravku Propycil a další diagnostické testy.

Tablety přípravku Propycil obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce jiných léčivých přípravků s přípravkem Propycil:

Podávání thyroxinu snižuje příjem propylthiouracilu štítnou žlázou a nadto vyžaduje výraznější supresi syntézy vlastního hormonu, takže k dosažení srovnatelného tlumivého účinku na štítnou žlázu je třeba vyšší dávky propylthiouracilu. Thyreostatický účinek Propycilu může být snížen současným podáváním jódu nebo při předchozí kontaminaci léčivými přípravky obsahujícími jód nebo radiokontrastními látkami s obsahem jódu. Nástup euthyreoidního stavu může být značně oddálen.

Interakce přípravku Propylcil s jinými léčivými přípravky:

Léčba propylthiouracilem může ovlivnit volnou účinnou frakci propranololu a kumarinových derivátů, takže může být třeba upravit jejich dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba informovat o možných rizicích užívání propylthiouracilu během těhotenství.

Těhotenství

Hyperthyreoidizmus matky v těhotenství je spojen se zvýšeným počtem potratů, mrtvorozených plodů a malformací. Rovněž hypothyreoidizmus matky vede ke zvýšenému počtu potratů.

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

Propylthiouracil může procházet lidskou placentou.

Studie na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu nejsou dostatečné. Epidemiologické studie poskytují z hlediska nebezpečí vrozených malformací rozporné výsledky.

Před zahájením léčby propylthiouracilem v těhotenství je třeba individuálně posoudit poměr přínosů a rizik. Propylthiouracil se má během těhotenství podávat v nejnižší účinné dávce bez dalšího podávání hormonů štítné žlázy. Pokud se propylthiouracil užívá během těhotenství, doporučuje se pečlivě monitorovat matku, plod i novorozence.

Kojení

V období kojení je propylthiouracil považován za lék volby, protože jeho koncentrace v mateřském mléce dosahuje jen jednu desetinu hodnoty sérové koncentrace matky. Nicméně je nutný speciální monitoring novorozence, protože existují ojedinělá hlášení o hypothyreóze.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie sledující vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologických vlastností se neočekává ovlivnění těchto činností. Před řízením a obsluhou strojů je třeba zvážit klinický stav pacienta a potenciální nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tento léčivý přípravek není k dispozici moderní klinická dokumentace, která by sloužila jako základ při přesném určení frekvence nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit podle indikace, dávkování a typu kombinace s jinými léčivými přípravky.

Nežádoucí účinky s možným klinickým významem jsou seřazeny podle systémově orgánových tříd. Určení frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000 < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000, < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) včetně jednotlivých případů.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: neutropenie bez klinického významu

Méně časté: agranulocytóza

Velmi vzácné: trombocytopenie, pancytopenie, porucha erytropoézy, hemolýza, pozitivní Coombsův test, lymfadenopatie

Agranulocytóza se vyskytuje ve 0,3-0,6 % případů. Může se projevit po týdnech až měsících od začátku léčby a vyžadovat permanentní vysazení přípravku Propycil. Ve většině případů po vysazení přípravku agranulocytóza spontánně mizí. Aplikace růstového hormonu pro granulocytární řadu leukocytů (G-CSF, filgrastim) má být zvažena po konzultaci s hematologem.

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce. Alergické kožní reakce (svědění, exantém, kopřivka) se vyskytují často. Obvykle mají nezávažný průběh a mizí často při pokračující léčbě (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně).

Vzácné: léková horečka, poškození jater (viz Poruchy jater a žlučových cest)

Velmi vzácné: artralgie (viz také Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně). U pacientů, kteří se léčí propylthiouracilem, se mohou vyvinout protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), které jsou většinou namířeny proti myeloperoxidáze (MPO- nebo p-ANCA) a méně často proti proteináze 3 (PR3- nebo c-ANCA) nebo dalším antigenům. U části pacientů, jsou tyto protilátky spojovány s vaskulitidou, která může na rozdíl od artralgie, myalgie a symptomům podobným chřipce postihovat následující orgány: kůži (např. exantém, purpura, leukocytoklastická vaskulitida), klouby (artralgie), ledviny (např. glomerulonefritida, v ojedinělých případech akutní renální selhání) a plíce (např. intersticiální pneumonie, alveolární krvácení) a další. Viz bod 4.4.

Poruchy nervového systému

Vzácné: závratě, neuromuskulární poruchy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: onemocnění připomínající klinicky systémový lupus erythematoses, periartitida nodosa, periferní edém

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: svědivý exantém, kopřivka

Velmi vzácné: ztráta vlasů

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: astma

Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální poruchy, nauzea, zvracení

Méně časté: poruchy chuti a čichu (dysgeuzie, ageuzie), které odeznějí po přerušení podávání, mohou přetrvávat i několik týdnů

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: poškození jater zvláště při vyšším dávkování. Byly popsány reakce podobné hepatitidě s hepatocelulární nekrózou a přechodnou cholestázou. Symptomy vymizí po vysazení léčivého přípravku. Je třeba poznamenat, že samotný hyperthyreoidismus může zvýšit hladiny gamma-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy před začátkem léčby přípravkem Propycil.

Není známo: jaterní selhání, zánět jater

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: artralgie bez příznaků zánětů

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: tvorba strumy u novorozence

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: v jednotlivých případech může vzniknout ztráta sluchu

Vyšetření

Velmi časté: dočasné zvýšení aminotransferáz

Poznámky

Snížením abnormálně zvýšené spotřeby energie při hyperthyreoidismu se může během léčby přípravkem Propycil objevit zvýšení tělesné hmotnosti. Pacienti mají být informováni, že spotřeba energie se normalizuje se zlepšením onemocnění.

Během léčby thyreostatiky má být pravidelně kontrolována funkce štítné žlázy, aby se předešlo předávkování.

Vysoké dávky thyreostatik mají za následek strumu nebo zvětšení (rozšíření) již existující strumy. To je třeba mít na mysli v případech intrathorakální strumy s rizikem rozšíření do tracheální bifurkace. Při vysokém dávkování hrozí také riziko subklinického nebo klinického hypothyroidismu. Dávkování přípravku Propycil má být po dosažení euthyreotického stavu sníženo nebo má být navíc podáván levothyroxin. Podávání přípravku Propycil nemá být při léčbě thyroxinem úplně přerušeno.

Růst strumy při léčbě přípravkem Propycil při potlačeném TSH je výsledkem celkového onemocnění a nemůže mu být předcházeno léčbou přidanými hormony štítné žlázy.

Incidence nebo vzestup endokrinní orbitopatie je nezávislá na onemocnění štítné žlázy. Taková komplikace by neměla být důvodem ke změně koncepce léčby (thyreostatické léky, chirurgická léčba, léčba radioaktivním jódem) a neměla by být vysvětlována jako nežádoucí účinek příslušné léčby.

Ve vzácných případech se může vyskytnout „pozdní“ hypothyroidismus. To by nemělo být vysvětlováno jako nežádoucí účinek léčby spíše než zánětlivý proces thyreoidální tkáně.

Během léčby PTU je doporučováno průběžné sledování krevního obrazu, transamináz a enzymů ukazujících na cholestázu.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Případy akutní intoxikace PTU nebyly hlášeny. Zvláštní opatření nejsou známa. Vzhledem k rychlé absorpci je výplach žaludku a endoskopické odstranění zbylých tablet pochybné.

Následek chronického předávkování je vznik strumy a hypothyreózy se symptomy odpovídajícími stupni hypothyreózy. To vyžaduje ukončení léčby přípravkem Propycil.

Substituce thyroxinem musí být zahájena v těch případech, kdy stupeň závažnosti hypothyreózy či strumy si tuto substituci vyžaduje. Obvykle lze počkat na spontánní úpravu thyreoidálních funkcí po přerušení podávání PTU.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antityreoidální léčiva (tyreostatika)

ATC kód: H03BA02

Propylthiouracil působí tyreostaticky inhibicí peroxidázového systému ve štítné žláze. Redukuje inkorporaci jódu do thyreoglobulinu a tím tlumí tvorbu thyroxinu. Zároveň dochází k inhibici spojování již jodidovaných thioosylových zbytků do thyreoglobulinových molekul.

Propylthiouracil působí depleci jódu v štítné žláze. PTU též redukuje konverzi thyroxinu na trijodthyronin v periferní tkáni.

Tyto charakteristiky umožňují symptomatickou léčbu hyperthyroidismu, nezávisle na etiologii. Propycil pravděpodobně neovlivňuje přirozený imunologický proces onemocnění. Již syntetizované thyreoidální hormony nejsou ovlivněny. Tím se vysvětluje, proč se doba nástupu zlepšení klinických příznaků u jednotlivých pacientů liší. Uvolnění hormonů štítné žlázy vyvolané destrukcí thyreoidální tkáně, např. radioterapií, nebude propylthiouracilem ovlivněno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Propylthiouracil se po perorálním podání dobře vstřebává, ke špičkovým hladinám v plazmě dochází za 1 - 2 hodiny po požití. Thyreostatika se v štítné žláze koncentrují aktivním transportem. Ačkoli nelze prokázat žádný PTU v séru 8 hodin po jeho podání, trvá účinek jediné vyšší dávky 6 až 8 hodin vzhledem k jeho výrazné kumulaci ve štítné žláze.

Biologická dostupnost po perorálním podání je asi 80%.

Metabolismus a eliminace

Biologický poločas PTU v plasmě je 1-2 hodiny. PTU je metabolizován pravděpodobně játry a eliminován močí. Méně než 2 % dávky jsou močí eliminována nezměněná a více než 50 % ve formě konjugátů kyseliny glukuronové.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti: neexistují žádná zvláštní data o PTU.

Porucha funkce ledvin: při renální insuficienci může být zpožděná eliminace. V tomto případě má být zvolena nízká dávka.

Porucha funkce jater: metabolismus a eliminace u jaterní insuficience mohou být zpožděny. V těchto případech má být zvolena nízká dávka (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

Akutní perorálně podaná letální dávka PTU je 4 g/kg tělesné hmotnosti u potkanů.

Toxicita po opakovaném podání:

Při studiích subakutní toxicity u potkanů s různými metodami aplikace byly pozorovány toxické projevy v závislosti na velikosti podávaných dávek: snížení přírůstku tělesné hmotnosti, hyperplazie thyroidey, leukopenie a hepatomegalie.

Mutagenita a karcinogenita:

Mutagenické vlastnosti PTU nebyly náležitě zhodnoceny. Ve studiích na řadě zvířecích druhů byly po perorálním podávání zjištěny jednak: zvýšený podíl thyreoidálních nádorů, jednak hypotrofie. Při kombinaci s kancerogenními látkami byl pozorován výraznější účinek. U člověka nebyl spolehlivě prokázán tumorigenní účinek po léčbě PTU.

Reprodukční toxicita:

Při pokusech na potkanech byly pozorovány endokrinologické a neurologické abnormality chování u potomstva vedle zesílených farmakodynamických účinků (perinatální hypothyreóza s normochromní anémií).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, povidon, předbobtnalý škrob, magnesium – stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Propycil tablety jsou ve skleněných lahvičkách stabilní po dobu 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Propycil tablety jsou baleny do skleněných lahviček, uzavřeny uzávěrem z plastické hmoty v tvrdých kartonových krabičkách s obsahem 20 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Admeda Arzneimittel GmbH

Toensfeldstrasse 16

22763 Hamburg

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

34/231/72-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.7.1973

Datum posledního prodloužení registrace: 16.7.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

06.07.2023