

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТИРОЗОЛ®
(THYROZOL®)

Склад:

діюча речовина: тіамазол;

1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза порошкоподібна; тальк; гіпромелоза 2910/15; магнію стеарат VS; натрію крохмальгліколят (тип С); кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка для таблеток 5 мг: диметикон 100, макрогол 400, титану діоксид Е 171, заліза оксид жовтий Е 172, гіпромелоза 2910/15;

плівкова оболонка для таблеток 10 мг: диметикон 100, макрогол 400, титану діоксид Е 171, заліза оксид жовтий Е 172, гіпромелоза 2910/15; заліза оксид червоний Е 172.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: світло-жовтого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для поділу з обох боків;

таблетки по 10 мг: сіро-помаранчевого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для поділу з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Сірковмісні похідні імідазолу. Код АТХ N03B B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тіамазол залежно від його дозування інгібує включення йоду в тирозин, а отже, інгібує неосинтез гормонів щитоподібної залози. Ця властивість дає змогу проводити симптоматичне лікування гіпертиреозу незалежно від його етіології. Чи впливає тіамазол, окрім цього, на природний перебіг захворювання при імунологічно зумовленій формі гіпертиреозу (хворобі Грейвса), тобто чи пригнічує він імунопатогенетичний процес, що лежить в основі захворювання, на сьогодні не визначено.

Тіамазол не впливає на секрецію попередньо синтезованих тиреоїдних гормонів, цим пояснюється в окремих випадках різна тривалість латентного періоду дії препарату до нормалізації концентрації тироксину і трийодтироніну в сироватці крові, а внаслідок цього – до поліпшення клінічної картини. Препарат не впливає також на гіпертиреоз, який розвинувся внаслідок вивільнення гормонів після руйнування клітин щитоподібної залози (після лікування радіоактивним йодом або при тиреоїдиті).

Фармакокінетика.

Тіамазол швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Після прийому внутрішньо максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 0,4–1,2 години. Зв'язується з білками плазми крові дуже незначною мірою. Тіамазол накопичується у щитоподібній залозі та повільно метаболізується у ній. Незважаючи на коливання рівнів сироватки крові, накопичення тіамазолу в щитоподібній залозі все ще призводить до утворення плато концентрації, внаслідок чого тривалість дії зберігається протягом приблизно 24 годин після прийому разової дози препарату. Згідно з останніми даними кінетика метаболізму тіамазолу не залежить від функції щитоподібної залози. Період напіввиведення препарату становить близько 3–6 годин. У пацієнтів з печінковою недостатністю він більш тривалий. Тіамазол виводиться з сечею та жовчю, незначною

мірою – з фекаліями, що свідчить про ентерогепатичну циркуляцію. Виводиться з сечею (70 % протягом 24 годин). Лише невелика кількість тіамазолу екскретується у незміненому вигляді. Досвід щодо фармакологічної активності метаболітів на сьогодні відсутній. Доступні обмежені дані щодо фармакокінетики тіамазолу у хворих з порушеннями функції нирок та печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Відсутні дані щодо повторного застосування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіпертиреозу, включаючи:

- консервативне лікування гіпертиреозу, особливо з відсутнім або малих розмірів зобом;
- підготовку до хірургічного лікування при всіх формах гіпертиреозу;
- підготовку до лікування радіоактивним йодом, особливо пацієнтів з тяжкою формою гіпертиреозу;
- проміжну терапію після лікування радіоактивним йодом;
- профілактичне лікування пацієнтів з субклінічною формою гіпертиреозу, автономними аденомами або тиреотоксикозом в анамнезі, які потребують впливу йоду (наприклад, діагностика із застосуванням йодовмісних контрастних препаратів).

Противоказання.

- Гіперчутливість до тіамазолу, інших похідних тіонамідів або до будь-якого компонента препарату.
 - Помірні та тяжкі порушення кількісного складу крові (гранулоцитопенія).
 - Холестаза перед початком лікування, не спричинений тиреотоксикозом.
 - Ураження кісткового мозку при проведеній раніше терапії тіамазолом або карбімазолом.
 - Гострий панкреатит в анамнезі після прийому тіамазолу або проліків карбімазолу.
- Сумісна терапія тіамазолом та тиреоїдними гормонами у період вагітності протипоказана (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нестача йоду підвищує сприйнятливості щитоподібної залози до тіамазолу, а надлишок йоду – знижує її. Безпосередні взаємодії з іншими лікарськими засобами невідомі. Проте слід враховувати, що метаболізм та виведення інших лікарських засобів при гіпертиреозі може збільшуватися. Ці показники нормалізуються при відновленні функції щитоподібної залози. У разі необхідності дозування препарату слід коригувати. Крім того, корекція гіпертиреозу може нормалізувати підвищену активність антикоагулянтів у пацієнтів з гіпертиреозом.

Досліджень лікарських взаємодій за участю педіатричних пацієнтів не проводили.

Особливості застосування.

Препарат Тирозол® не рекомендується застосовувати пацієнтам з реакціями гіперчутливості помірного ступеня тяжкості в анамнезі (наприклад, алергічний висип, свербіж).

Пацієнтам, які мають зоб дуже великих розмірів та звуження трахеї, слід протягом якомога коротшого періоду та під ретельним наглядом лікаря застосовувати препарат Тирозол® у зв'язку з ризиком росту зоба.

Мієлотоксичність.

Агранулоцитоз відмічався приблизно у 0,3–0,6 % випадків. Перед початком лікування пацієнтів необхідно проінформувати про супутні симптоми агранулоцитозу (стоматит, фарингіт, лихоманка). Зазвичай симптоми виникають протягом перших тижнів лікування, однак їх поява можлива через кілька місяців або під час повторного курсу лікування. Рекомендується ретельно контролювати показники крові до і після початку терапії,

особливо пацієнтам, які страждають на гранулоцитопенію помірного ступеня. У разі розвитку будь-якого з вищезазначених симптомів, особливо протягом перших тижнів лікування, слід негайно звернутися до лікаря для проведення аналізу крові.

У разі підтвердження агранулоцитозу необхідно припинити подальшу терапію препаратом.

У разі застосування препарату у рекомендованих дозах побічні реакції, обумовлені токсичною дією на кістковий мозок, виникали рідко. Часто повідомлялося про розвиток таких реакцій під час прийому дуже високих доз тіамазолу (близько 120 мг на добу). Такі дози призначають за спеціальними показаннями (тяжкі форми захворювання, тиреотоксичний криз). При появі симптомів токсичної дії на кістковий мозок на тлі лікування тіамазолом необхідно припинити подальше застосування препарату та за необхідності перейти на застосування антитиреоїдного лікарського засобу іншої групи.

Гострий панкреатит.

У постмаркетинговий період повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту у пацієнтів, які приймали лікарські засоби, що містять тіамазол або пролік карбімазолу. Пацієнтам, у яких розвинувся гострий панкреатит, слід негайно припинити прийом тіамазолу. Тіамазол не слід призначати пацієнтам, у яких раніше спостерігався гострий панкреатит на тлі прийому тіамазолу або проліків карбімазолу. Повторне призначення може призвести до рецидиву гострого панкреатиту, при цьому час розвитку рецидиву зменшується.

Жінки репродуктивного віку та вагітні.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано застосовувати ефективні методи контрацепції під час терапії тіамазолом. Вагітним тіамазол слід призначати лише після ретельної оцінки користі/ризиків і тільки в найнижчих ефективних дозах без додаткового введення гормонів щитоподібної залози. У разі призначення під час вагітності слід проводити ретельний моніторинг стану жінки, плода та новонародженого (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Контроль гіпертиреозу.

Надлишок препарату в організмі після прийому дуже високих доз може призвести до розвитку субклінічного або клінічного гіпотиреозу або росту зоба за рахунок підвищення рівня секреції тиреотропного гормону. У зв'язку з цим дозу тіамазолу необхідно зменшити одразу після відновлення нормального функціонування щитоподібної залози, при необхідності додатково призначають левотироксин. Припинити повністю лікування тіамазолом і застосовувати лише левотироксин недоцільно. Збільшення зоба на тлі терапії із застосуванням препарату Тирозол[®], всупереч пригніченню секреції тиреотропного гормону, виникає внаслідок самого захворювання і не може бути попереджене додатковим прийомом левотироксину. Забезпечення нормального рівня секреції тиреотропного гормону важливе для мінімізації ризику проявлення або погіршення ендокринної офтальмопатії. Однак дана патологія часто не залежить від перебігу захворювання щитоподібної залози. Подібні ускладнення не є причиною для зміни адекватного режиму лікування та не є побічною реакцією при правильному проведенні курсу лікування. У рідкісних випадках після проведення курсу антитиреоїдної терапії без додаткового хірургічного втручання спостерігався розвиток пізнього гіпотиреозу. Імовірно, це не побічна реакція на препарат, а результат запальних та деструктивних процесів у паренхімі щитоподібної залози, спричинених основним захворюванням. За рахунок зниження патологічно підвищених витрат енергії при гіпертиреозі може збільшуватися маса тіла на тлі лікування тіамазолом. Пацієнти мають бути проінформовані, що покращення клінічної картини свідчить про нормалізацію витрат енергії.

Допоміжні речовини.

Тирозол[®] містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід застосовувати цей

препарат.

Тирозол® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, що не є клінічно значущим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Під час терапії тіамазолом жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність.

Необхідно проводити адекватне лікування гіпертиреозу вагітних для запобігання серйозним ускладненням у вагітної та плода. Тіамазол може проникати крізь плацентарний бар'єр. Аналіз інформації, отриманої в результаті досліджень та зі спонтанних повідомлень, виявив закономірність виникнення вроджених аномалій в результаті прийому високих доз тіамазолу, особливо в першому триместрі вагітності.

Найбільш частими вродженими вадами є аплазії шкіри голови у новонароджених, матері яких отримували тіамазол у період вагітності, черепно-лицьові вади розвитку (атрезія хоан, лицьовий дисморфізм), екзомфалоз, атрезія стравоходу, аномалія омфаломезентеріальної протоки та дефект міжшлуночкової перегородки.

Тіамазол потрібно призначати під час вагітності лише після ретельної оцінки користі/ризик у найнижчих ефективних дозах без додаткового введення тиреоїдних гормонів. Якщо тіамазол застосовують під час вагітності, рекомендується ретельний моніторинг стану вагітної, плода та новонародженого.

Годування груддю.

Тіамазол проникає у грудне молоко, де його концентрація досягає рівня концентрації у сироватці крові матері, чим зумовлений ризик розвитку гіпотиреозу у дитини.

Під час годування груддю тіамазол призначати у найнижчих ефективних дозах, що не перевищують 10 мг на добу, без додаткового призначення гормонів.

Необхідно регулярно контролювати функцію щитоподібної залози у новонароджених.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тіамазол не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тіамазол є активним метаболітом карбімазолу, однак 1 мг тіамазолу не є еквівалентним 1 мг карбімазолу. Це необхідно враховувати на початку лікування тіамазолом або при переході з карбімазолу на тіамазол. Слід дотримуватися наведених рекомендацій щодо дозування.

Добову дозу застосовувати одноразово або розділити на кілька прийомів протягом дня. На початку лікування разові дози слід приймати протягом дня через однакові проміжки часу.

Підтримуючу дозу приймати за один прийом під час або після сніданку.

Таблетки приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Якщо був пропущений один прийом препарату, збільшувати дозу при наступному прийомі не потрібно.

Загальні рекомендації щодо дозування.

Дорослим.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання і надходження йоду до організму рекомендована доза для дорослих становить 10–40 мг на добу. У багатьох випадках пригнічення продукування гормону щитоподібної залози забезпечується при прийомі 20–30 мг препарату Тирозол® на добу. У разі захворювання легкого ступеня тяжкості призначати препарат у нижчому дозуванні, при тяжкому ступені захворювання необхідно

застосовувати Тирозол® у початковій дозі 40 мг на добу.

Коригування дози проводити індивідуально, враховуючи активність процесів метаболізму, обумовлених рівнем продукування гормону щитоподібної залози.

Для проведення підтримуючої терапії рекомендовано таке дозування:

– підтримуюча доза препарату Тирозол® – по 5-20 мг на добу у комбінації з левотироксином для профілактики гіпотиреозу;

– у вигляді монотерапії по 2,5-10 мг препаратом Тирозол® на добу.

У разі тиреотоксикозу, обумовленого підвищеним вмістом йоду, можливе застосування препарату у вищих дозах.

Консервативне лікування тиреотоксикозу.

Метою терапії є досягнення еутиреїдного стану залози та тривалої ремісії після обмеженої тривалості лікування. Залежно від вибору пролікованих пацієнтів, ремісія може бути досягнута максимально у 50 % пацієнтів через рік після терапії. Було з'ясовано, що час досягнення ремісії значно відрізняється залежно від початкових показників. Вірогідними впливаючими факторами є тип гіпертиреозу (імуногенний або неімуногенний), тривалість лікування, дозування тіамазолу, а також джерело отримання йоду: харчовий або ятрогенний.

При консервативному лікуванні гіпертиреозу тривалість терапії препаратом Тирозол® становить від 6 місяців до 2 років (в середньому – протягом 1 року). Можливість подовження періоду ремісії залежить від тривалості терапії.

Якщо не вдається забезпечити ремісію, а проведення інших терапевтичних заходів неможливе, Тирозол® можна застосовувати для довготривалої терапії у найнижчих ефективних дозах без додавання або в поєднанні з низькою дозою левотироксину.

Пацієнтам зі звуженням трахеї і зобом дуже великих розмірів Тирозол® слід застосовувати протягом короткого періоду. Довготривала терапія може призвести до росту зоба.

Підготовка до хірургічного лікування при всіх формах гіпертиреозу.

Короткочасна підготовча терапія (протягом 3-4 тижнів, у деяких випадках препарат можна застосовувати довше) сприяє відновленню еутиреїдного стану, за рахунок чого зменшуються ризики, зумовлені хірургічним втручанням.

Хірургічне втручання проводиться одразу після досягнення еутиреїдного стану. Якщо таке втручання не проводять, необхідно застосовувати левотироксин. Терапію препаратом можна закінчувати за день до операції.

Підвищену крихкість та готовність до кровоточивості тканин щитоподібної залози, спричинені тіамазолом, можна компенсувати додатковим передопераційним введенням йоду у високих дозах за 10 днів до операції (йодотерапія за Пламером).

Підготовка до лікування радіоактивним йодом.

Препарат застосовувати для досягнення еутиреїдного стану до початку терапії із застосуванням радіоактивного йоду. Попередня терапія препаратом Тирозол® особливо необхідна пацієнтам з тиреотоксикозом тяжкого ступеня, оскільки спостерігались окремі випадки тиреотоксичного кризу після проведення лікування йодом без попередньої терапії препаратом Тирозол®.

Примітка. Слід враховувати, що похідні тіонаміду можуть знижувати чутливість тканин щитоподібної залози до променевої терапії. При проведенні запланованої терапії із застосуванням радіоактивного йоду у зв'язку з автономними аденомами необхідно провести попередню терапію препаратом Тирозол® для попередження активації паранодулярної тканини.

Терапія у латентний період дії радіоактивного йоду.

Тривалість терапії і дозу препарату Тирозол® підбирають індивідуально, залежно від ступеня тяжкості захворювання, а також з урахуванням періоду до початку дії радіоактивного йоду (приблизно 4–6 місяців).

Профілактичне лікування пацієнтів із ризиком розвитку гіпертиреозу в результаті введення препаратів йоду з метою проведення діагностики.

Зазвичай рекомендована доза становить 10-20 мг препарату Тирозол® на добу та/або 1 г перхлорату щодня протягом 10 днів (наприклад, при необхідності введення рентген контрастного засобу, що виводиться нирками). Тривалість профілактичного лікування визначають з урахуванням тривалості періоду, протягом якого препарати йоду знаходяться в організмі.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки знижується швидкість виведення тіамазолу. У зв'язку з цим препарат рекомендується застосовувати у найнижчих ефективних дозах, у період терапії препаратом необхідно проводити моніторинг стану пацієнта.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам з нирковою недостатністю рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг, оскільки недостатньо даних щодо фармакокінетичних властивостей препарату у цієї групи пацієнтів.

Пацієнти похилого віку.

Пацієнтам літнього віку рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг, даних щодо накопичення препарату в організмі немає. Препарат рекомендується застосовувати у найнижчих ефективних дозах.

Діти.

Діти та підлітки (3–17 років)

Початкову дозу для лікування дітей та підлітків (3–17 років) розраховують відповідно до маси тіла пацієнта.

Як правило, лікування починають з 0,5 мг/кг, розділених на два або три прийоми в рівних дозах на добу. Підтримуючу дозу можна зменшити залежно від індивідуальної реакції пацієнта на терапію і призначати один раз на добу. Щоб уникнути гіпотиреозу, може бути потрібний додатковий прийом левотироксину. Загальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг тіамазолу.

Діти віком до 2-х років.

Безпека та ефективність застосування тіамазолу дітям віком до 2-х років не досліджені.

Застосування тіамазолу дітям віком до 2-х років не рекомендується.

Передозування.

Передозування призводить до розвитку гіпотиреозу з відповідними симптомами уповільнення метаболізму та за механізмом зворотного зв'язку – до активації аденогіпофіза з подальшим ростом зоба.

Цього можна уникнути шляхом зниження дози препарату до досягнення еутиреоїдного стану та у разі необхідності додатково призначити препарати левотироксину. Негативні наслідки випадкового прийому високих доз тіамазолу невідомі.

Побічні реакції.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідко (> 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (1/10000), невідомо (не можна встановити на підставі доступних даних).

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто: агранулоцитоз (зустрічається приблизно у 0,3-0,6 % випадків). Може також проявлятися через тижні або місяці після початку лікування, що вимагає припинення застосування препарату. У більшості випадків агранулоцитоз зникає самостійно.

Дуже рідко: тромбоцитопенія, панцитопенія, генералізована лімфаденопатія.

З боку ендокринної системи.

Дуже рідко: інсуліновий аутоімунний синдром (з яскраво вираженим зниженням рівня

глюкози крові).

З боку нервової системи.

Рідко: рідко виникають порушення смакових відчуттів (дисгевзія, агевзія), що самостійно минають після припинення застосування препарату. Однак смакові відчуття можуть відновлюватися кілька тижнів.

Дуже рідко: неврити, полінейропатія.

Судинні розлади.

Невідомо: васкуліти.

З боку травного тракту.

Дуже рідко: гостре запалення слинних залоз.

Невідомо: гострий панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: описано окремі випадки холестатичної жовтяниці або токсичного гепатиту.

Симптоми, як правило, зникають після припинення застосування препарату. Клінічні малопомітні симптоми застою жовчі в період лікування слід відрізняти від дисфункцій, спричинених гіпертиреозом, таких як підвищення рівня γ -глутаміл трансферази та лужної фосфатази або підвищення рівня специфічного кісткового ізоферменту лужної фосфатази.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алергічні шкірні реакції різного ступеня тяжкості (свербіж, висип, кропив'янка). Зазвичай виникають алергічні шкірні реакції помірного ступеня тяжкості, що часто зникають при подальшій терапії.

Дуже рідко: тяжкі форми алергічних шкірних реакцій, включаючи генералізовані дерматити; алопеція; червоний вовчак, індукований лікарським засобом.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Часто: артралгія, може розвиватися поступово та виникати навіть через кілька місяців терапії.

Загальні розлади.

Рідко: медикаментозна лихоманка.

Діти. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей очікуються подібними до тих, що спостерігаються у дорослих пацієнтів.

Дуже рідко повідомлялося про розвиток серйозних шкірних реакцій гіперчутливості, таких як генералізований дерматит, включаючи синдром Стівенса–Джонсона, у дорослих пацієнтів та дітей.

Термін придатності. 4 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С, у захищеному від вологи місці. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина/Merck Healthcare KGaA, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Німеччина/Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany.