

## **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 Н03В В02.

## **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 незмінені 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).

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до тіамазолу, інших похідних тіонамідів або до будь-якого компонента препарату.
  - Помірні та тяжкі порушення кількісного складу крові (гранулоцитопенія).
  - Холестаз 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 реакцією гіперчутливості помірного ступеня тяжкості з анамнезі (наприклад, алергічний висип, свербіж).

Пацієнтам, які мають зоб дуже великих розмірів та зжукнення трахеї, слід протитом важкого короткого періоду та під ретельним наглядом лікаря застосовувати препарат Тирозол® у не жму з ризиком росту зоба.

#### Механізм дії.

Адаптацію до надмірних приблизно у 0,3-0,6 % випадків. Перед початком лікування пацієнта необхідно проінформувати про суттєві симптоми адаптаційного (стоматит, фарингіт, лейкоплакія). Зазвичай симптоми виникають протягом перших тижнів лікування, однак їх можна мінімізувати через кілька місяців або під час повторного курсу лікування. Рекомендується ретельно контролювати показники крові до і після початку терапії, особливо пацієнтам, які страждають на гіпертироїдизм помірного ступеня. У разі розвитку будь-якого з наведених симптомів, особливо протягом перших тижнів лікування, слід негайно звернутися до лікаря для проведення аналізу крові.

У разі відсутності адаптації необхідно припинити подальше терапію препаратом.

У разі застосування препарату у рекомендованих дозах побічні реакції, обумовлені тиреостатичною дією на кісткову мочку, виникали рідко. Часто повідомлялося про розвиток таких реакцій під час прийому дуже високих доз тирозолу (близько 120 мг на добу). Такі дози призначалися за спеціальним показанням (тяжкі форми захворювання, тиреотоксичний криз). При дозі симптомів токсичної дії на кісткову мочку на тлі лікування тирозолом необхідно припинити подальше застосування препарату та за необхідності перейти на застосування антигіретичного лікарського засобу іншої групи.

#### Безпечність лікування.

У постмаркетинговий період повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту у пацієнтів, які приймали лікарські засоби, що містять тирозол або пропілкарбімазол. Пацієнтам, у яких розвивався гострий панкреатит, слід негайно припинити прийом тирозолу. Тирозол не слід призначати пацієнтам, у яких раніше спостерігався гострий панкреатит на тлі прийому тирозолу або пропілкарбімазолу. Повторне призначення може привести до рецидиву гострого панкреатиту, при цьому час розвитку рецидиву зменшується.

#### Лікарське репродуктивного віку та вагітні.

Лікарське репродуктивного віку рекомендується застосовувати ефективні методи контрацепції під час терапії тирозолом. Виттвом тирозолу слід призначати лише після ретельної оцінки користувачу і тієї ж у найвищих ефективних дозах без додаткового введення гормонів щитоподібної залози. У разі призначення під час вагітності слід припинити ретельний моніторинг стану жінки, плода та новонародженого (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Контроль лікування.

Надання препарату в організм після прийому дуже високих доз може привести до розвитку субклінічного або клінічного гіпотиреозу або росту зоба за рахунок підвищення рівня секреції тиротропного гормону. У зв'язку з цим дозу тирозолу необхідно зменшувати одразу після відновлення нормального функціонування щитоподібної залози, при необхідності додатково призначати левотироксин. Припинити повністю лікування тирозолом і застосовувати лише левотироксин не рекомендується. Збільшення зобу на тлі терапії із застосування препарату Тирозол®, інтуїтивно пригнічує секрецію тиротропного гормону, викликає виснаження самого захворювання і не може бути повною причиною додаткового прийомом левотироксину. Забезпечення нормального рівня секреції тиротропного гормону є важливим для мінімізації ризику прогресування або погіршення емоційної функції. Однак занадто часто не зважають на періоду захворювання щитоподібної залози. Побічні ускладнення не є причиною для зміни дозування режиму лікування та не є об'єктом реакції при правильному проведенні курсу лікування. У рідкісних випадках після проведення курсу антигіретичної терапії без додаткового куртування спостерігається розвиток підгострого гіпотиреозу. Висновок, це не повільна реакція на препарат, а результат запаління та деструктивних процесів у паренхімі щитоподібної залози, спричинених основним захворюванням. За рахунок зменшення патологічно підвищеної енергії при гіпотиреозі може збільшуватися маса тіла на тлі лікування тирозолом. Пацієнти мають бути інформовані, що покращення клінічної картини свідчать про нормалізацію витрат енергії.

#### Побічні реакції.

Тирозол® містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними захворюваннями, як непереносимість галактози, лактаза недостатність, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат. Тирозол® містить менше 1 моль натрію (23 мг) в одній таблетці, що не є клінічно значущим.

#### Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Лікарське репродуктивного віку.

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

#### Безпечність.

Необхідно проводити адекватне лікування гіпертиреозу вагітних для запобігання серйозним ускладненням у вагітної та плода. Тирозол може проминати крізь плацентарний бар'єр. Аналіз інформації, отриманої в результаті досліджень та зі спостережливих досліджень, виявив закономірності виникнення прогресування аномалій в результаті прийому високих доз тирозолу, особливо в першому триместрі вагітності. Найбільш частими кроковими вадами є аномалії шийної ділянки у новонароджених, матері яких отримували тирозол у період вагітності, черепно-лицьові вади розвитку (атріялія носа, лийовий дисморфізм), екзофтальм, атріялія стравоходу, аномалії дифузійно-фетальної протоки та дефіцит м'язової маси перетрощи. Тирозол потрібно призначати під час вагітності лише після ретельної оцінки користувачу у найвищих ефективних дозах без додаткового введення тиротропних гормонів. Якщо тирозол застосовувати під час вагітності, рекомендується ретельний моніторинг стану вагітної, плода та новонародженого.

#### Лактація (годування).

Тирозол 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 тирозолу призначати у найвищих ефективних дозах, що не перевищують 10 мг на добу, без додаткового введення гормонів. Необхідно регулярно контролювати функцію щитоподібної залози у новонароджених.

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

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

#### Спосіб застосування та дози.

Тирозол є активним метаболітом карбімазолу, однак 1 мг тирозолу не є еквівалентним 1 мг карбімазолу. Не необхідно коригувати на початку лікування тирозолом або при переході з карбімазолу на тирозол. Слід дотримуватися наведених рекомендацій щодо дозування.

Добову дозу застосовувати однократно або розділити на кілька прийомів протягом дня. На початку лікування разові дози слід приймати протягом дня через однакові проміжки часу. Підтримувачу дозу приймає за один прийом під час або після сніданку. Таблетки приймає не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Якщо був пропущений один прийом препарату, збільшувати дозу при наступному прийомі не потрібно. Залишати рекомендації щодо дозування.

#### Варіанти.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання і відхилення від дозу організму рекомендується дозу для дорослих становить 10-40 мг на добу. У багатьох випадках протичини продовження гормону щитоподібної залози забезпечується при прийомі 20-30 мг препарату Тирозол® на добу. У разі захворювання легкого ступеня тяжкості призначати препарат у найвищих ефективних дозах, при тяжкому ступені захворювання необхідно застосовувати Тирозол® у початковій дозі 40 мг на добу.

Коригування дози проводиться індивідуально, враховуючи активність процесів метаболізму, обумовлену рівнем продукування гормону щитоподібної залози.

Для проведення підтримувачої терапії рекомендується таке дозування:

- підтримувача дозу препарату Тирозол® - по 5-20 мг на добу у комбінації з левотироксином для профілактики гіпотиреозу;

- у випадку монотерапії по 2,5-10 мг препарату Тирозол® на добу.

У разі тиреотоксичного, обумовленого підвищенням вистоту вогню, можливе застосування препарату у вищих дозах.

Конкретизацію лікування тиреотоксичного.

Метою терапії є досягнення еутиреоїдного стану залози та тривалій ремісії після об'єктивної транзитності лікування. Залежно від вибору пролікованих пацієнтів, ремісія може бути досягнута максимумально у 50 % пацієнтів через рік після терапії. Було встановлено, що час досягнення ремісії значно коріється залежно від початкових показників. Прогнози щодо виконання факторами є час гіпотиреозу (визначений або невізуальний), тривалість лікування, дозування тирозолу, а також джерело отримання відгуку: харчовий або тротиней.

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

Якщо не вдається забезпечити ремісії, а проведення інших терапевтичних заходів неможливе, Тирозол® можна застосовувати для довготривалої терапії у найвищих ефективних дозах без дозування або з поглинанням з невеликою дозою левотироксину. Пацієнтам із зжукнення трахеї і зобом дуже великих розмірів Тирозол® слід застосовувати протягом короткого періоду. Довготривала терапія може привести до росту зоба.

Підготовка до хірургічного лікування при всіх формах гіпертиреозу.

Користуючись підготовчою терапією (протягом 3-4 тижнів, у деяких випадках препарат можна застосовувати довший строк) відновлення еутиреоїдного стану, за рахунок чого зменшуються ризики, зумовлені хірургічним втручанням.

Хірургічне втручання проводиться одразу після досягнення еутиреоїдного стану. Якщо така втручання не проводиться, необхідно застосовувати левотироксин. Тирозол препаратом можна закінчувати за день до операції.

Планування хірургії та товщини до кровоточності тканин щитоподібної залози, спричинених тирозолом, можна компенсувати додатковим передопераційним введенням відгуку у вищих дозах за 10 днів до операції (відтворення за Паммером).

Підготовка до лікування радіоактивним відгуком.

Препарат застосовувати для досягнення еутиреоїдного стану до початку терапії із застосуванням радіоактивного відгуку. Підготовка терапії препаратом Тирозол® особливо необхідна пацієнтам з тиреотоксичним тяжким ступенем, оскільки спостерігається окремі випадки тиреотоксичного кризу після проведення лікування відгуком без попередньої терапії препаратом Тирозол®.

Приймати. Слід враховувати, що пацієнти з тонким шийним м'язом чутливі до тканин щитоподібної залози до тривалої терапії. При тривалій запаління терапії із застосуванням радіоактивного відгуку у зв'язку з автономними адреналінами необхідно провести попередню терапію препаратом Тирозол® для попередження активної параводулярної тканини.

Терапія у дитячій віковій групі до досягнення дозу.

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

Профілактичне лікування пацієнта із ризиком розвитку гіпертиреозу в результаті введення препарату відгуку з метою проведення діагностики.

Зазвичай рекомендації дози становить 10-20 мг препарату Тирозол® на добу та/або 1 г перхлорату соди протягом 10 днів (наприклад, при необхідності введення рентген контрастного засобу, що викликає паренхіму). Тривалість профілактичного лікування визначають з урахуванням тривалості періоду, протягом якого препарату відгуку знаходиться в організмі.

#### Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки знижується швидкість введення тирозолу. У зв'язку з цим препарат рекомендується застосовувати у найвищих ефективних дозах, у період терапії препаратом необхідно проводити моніторинг стану пацієнта.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг, дані щодо накопичення препарату в організмі немає. Препарат рекомендується застосовувати у найвищих 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 прийомі в рівних дозах на добу. Підтримувачу 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 тирозолу.

Діти віком до 2-х років.

Безпечна та ефективність застосування тирозолу дітям віком до 2-х років не досліджені. Застосування тирозолу дітям віком до 2-х років не рекомендується.

#### Передозування.

Передозування призводить до розвитку гіпотиреозу з відповідними симптомами уповільнення метаболізму та за низьким м'язового зв'язку - до активної аденоміопії з подальшим ростом зоба.

Цього можна уникнути шляхом зменшення дози препарату до досягнення еутиреоїдного стану та у разі необхідності додатково призначати препарати левотироксину. Негативні наслідки випадкового прийому високих доз тирозолу 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 (устричується 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, пурпуритис, генералізована лімфаденопатія.

З боку ендокринної системи.

Дуже рідко: аутоімунний ендокринний 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: неврит, полінейропатія.

Судинні реакції.

Невідомо: васкуліт.

З боку травного тракту.

Дуже рідко: гостре запалення слинних залоз.

Невідомо: гострий панкреатит.

З боку метаболічної системи.

Дуже рідко: описано окремі випадки холестатичної жовтяниці або токсичного гепатиту. Симптоми, як правило, зникають після припинення застосування препарату. Клінічні маломасштабні світломікроскопічні дослідження в період лікування слід вирізняти від дисфункцій, спричинених гіпертиреозом, таких як підвищення рівня у-глютамін трансферази та лужної фосфатази або підвищення рівня специфічного істинного глікопротеїну лужної фосфатази.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алергічні шкірні реакції різного ступеня тяжкості (свербіж, висип, кропив'як). Зрідка 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 нігочок; відчужений лікарським засобом.

З боку опорно-рухової системи: не спільнотні повідомлення.

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

Земляні роллоди.

Рідко: медикаментозна іктерична жовтяниця.

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 блистері. По 5 блистерів у картонній коробці.  
По 15 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Мерк Хелскае КГбА, Німеччина/Merck HealthCare KGaA, Germany.

**Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Франкфурт Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Німеччина/Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany.