

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 C); кремнію діоксид колоїдний безводний;

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

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

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 анамнезу (наприклад, алергічний висип, свербіж).

Пацієнтам, які мають зоб дуже великих розмірів та зупинення трахеї, слід протримати 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, ларингіал). Завдячуючи симптоматичним виявляють протікання перших тижнів лікування, оскільки за певна мимовільна 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 протікання перших тижнів лікування, слід негайно звернутися до лікаря для проведення аналізу крові.

У разі підтвердження адаптаційного 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 повній симптоматичній дії на кісткову мочку на тілі лікування тирозолом необхідно припинити подальше застосування препарату та за необхідності перейти на застосування антигіпертироїдних лікарських засобів 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.

Лікарська залежність дозу та вагітності.

Лікарська залежність дозу та вагітності. Рекомендується застосовувати ефективні методи контрацепції під час терапії тирозолом. Витяг 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 необхідно. Збільшення зобу на тлі терапії із застосування препарату Тирозол®, істотне пригнічення секреції тиротропного гормону, інколи висхідних самих захворювань і не може бути пов'язаним з додатковим прийомом левотироксину. Забезпечення нормального рівня секреції тиротропного гормону є важливим для мінімізації ризику прогресування або погіршення емоційної функції. Однак занадто часто не заважає від периферії захворювання щитоподібної залози. Побічні ускладнення не є причиною для зміни дозування режиму лікування та не є необхідним розглядати при правильному проведенні курсу лікування. У рідкісних випадках після проведення курсу антигіпертироїдних терапій без додаткового куртажного втручання спостерігається розвиток пухлики гіпотиреозу. Висновок, це не пов'язана реакція на препарат, а результат запалення та деструктивних процесів у паренхімі щитоподібної залози, спричинених основним захворюванням. За рідких, зменшення патологічно підвищенням 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.

Лікарська залежність дозу.

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 провинути крізь плацентарний бар'єр. Аналіз інформації, отриманої в результаті досліджень та зі спостережливих досліджень, виявив закономірності зниження показників анамнезу в результаті прийому високих доз тирозолу, особливо в першому триместрі вагітності. Найбільш частими кроковими наслідками є аліментарна гіперемія у новонароджених, матері яких отримували тирозол у період вагітності, червоно-лилової куди розвитку (атерія шкіри, лідерний дисморфізм), екссудативна атрофія, аномалії дифузійно-фетальної протоки та дефіцит м'язової маси новонароджених. Тирозол потрібно призначати під час вагітності лише після ретельної оцінки користувачу у найвищих ефективних дозах без додаткового введення тиротропного гормону. Якщо тирозол застосовувати під час вагітності, рекомендується ретельний моніторинг стану вагітної, плода та новонародженого.

Лікарська залежність.

Тирозол проявляє у грудне молоко, де його концентрація досягає рівня концентрації у серологічній 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 призначення гормонів. Необхідно регулярно контролювати функції 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 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. Залишити 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 протікання захворювання 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 виступом йоду, можливе застосування препарату у інших дозах.

Конструктивне лікування гіпертироїдизму.

Метою терапії є досягнення еутироїдного стану залози та тривалій ремісії після об'єктивної терапії лікування. Залежно від вибору показаного пацієнта, ремісія може бути досягнута максимумально у 50 % пацієнтів через рік після терапії. Було встановлено, що час досягнення ремісії значно корієлюється залежно від початкових показників. Прогнози щодо показників факторів є тлі гіпертиреозу (важковий або неважковий), тривалість лікування, дозування тирозолу, а також джерело отримання йоду: харчовий або промисловий.

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 поєднанням з низькою дозою левотироксину. Пацієнтам з зупиненням 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 підготовкою терапії (протягом 3-4 тижнів, у деяких випадках препарат можна застосовувати до початку операції), можна досягти еутироїдного стану, за рахунок чого зменшиться ризик, зумовлений хірургічним втручанням.

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

Пам'ятаючи про ризик розвитку тиреотоксичного стану, спричиненого тирозолом, можна комбінувати додатковим передопераційним введенням йоду у високих дозах за 10 днів до операції (діючий засіб – Панкреолон). Підготовка до лікування радіоактивним йодом.

Препарат застосовувати для досягнення еутироїдного стану до початку терапії із застосуванням радіоактивного йоду. Передня терапія препаратом Тирозол® особливо необхідна пацієнтам з тиреотоксичним тяжким ступенем, оскільки спостерігається окремі випадки тиреотоксичного кризу після проведення лікування йодом без попередньої терапії препаратом Тирозол®.

Приймати. Слід враховувати, що пацієнти тирозолу можуть знизити чутливість тирани щитоподібної залози до променевої терапії. При проведенні запальничої терапії із застосуванням радіоактивного йоду у зв'язку з автономними аденомами необхідно провести попередню терапію препаратом Тирозол® для попередження активної паравонової тирани.

Терапія у дитинстві не слід відкладати 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 йоду (приблизно 4-6 місяців).

Профілактичне лікування пацієнта із ризиком розвитку гіпертиреозу в результаті введення препарату йоду з метою проведення діагностики. Завдячуючи рекомендації дозу становить 10-20 мг препарату Тирозол® на добу та/або 1 г перхлорату соди протягом 10 днів (наприклад, при необхідності введення рентген контрастного засоби, що викликає паренхіму). Тривалість профілактичного лікування визначається з урахуванням тривалості періоду, протягом якого препарату йоду знаходиться в організмі.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки знизиться 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 прийоми 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 еутироїдного 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 (уступається 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, пурпуритична, генералізована лімфаденопатія.

З боку ендокринної системи.

Дуже рідко: вступлений аутоімунний синдром (з яскраво вираженим зниженням рівня гемоглобін 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 сечі відзначають від дисфункцій, спрощених гіпертиреозом, таких як підвищення рівня у-глютамін трансферази та лужної фосфатази або підвищення рівня специфічного кісткового 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 вовчак; відчужений лікарським засобом.

З боку опорно-рухової системи: не спільнує тканини.

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

Земляні роллоди.

Рідко: медикаментозна іктерична.

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.