

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metizol, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 5 mg tiamazolu (*Thiamazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki zawiera 94 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe okrągłe, obustronnie płaskie tabletki z wytłoczonym oznakowaniem "M" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadczynność tarczycy

Przełom tarczycowy

Przygotowanie do zabiegu wycięcia tarczycy

Wspomaganie leczenia jodem radioaktywnym

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta zależnie od nasilenia nadczynności tarczycy i wielkości wola.

Początkowa dawka dobowy wynosi zwykle 40 mg do 60 mg i podawana jest w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawkowanie takie utrzymuje się aż do zahamowania czynności tarczycy (zwykle 2 – 3 tygodnie, choć niekiedy konieczne jest utrzymanie takiego dawkowania przez 8 tygodni, a nawet dłużej). Następnie dawki leku należy stopniowo zmniejszać do dawki podtrzymującej wynoszącej zwykle 5 mg do 20 mg na dobę. Dawka ta podawana jest w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach podzielonych.

W leczeniu przełomu tarczycowego lek podaje się początkowo w dawce 100 mg, a następnie co 8 godzin w dawce 30 mg.

Leczenie nadczynności tarczycy tiamazolem trwa zwykle od 6 miesięcy do 2 lat.

W przygotowaniu do zabiegu wycięcia tarczycy produkt stosuje się zwykle przez 3 do 4 tygodni poprzedzających zabieg.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat)

Dawka początkowa w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat powinna być dostosowana do masy ciała pacjenta. Zazwyczaj na początku leczenia stosuje się dawki 0,5 mg/kg mc., podzielone na 2 lub 3 równe dawki. Dawka stosowana w leczeniu podtrzymującym może być mniejsza, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dodatkowe podawanie lewotyroksyny w celu uniknięcia niedoczynności gruczołu tarczowego. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 40 mg tiamazolu.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie określono metodycznie bezpieczeństwa i skuteczności tiamazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania tiamazolu u dzieci w wieku do 2 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens osoczowy tiamazolu jest zmniejszony. W związku z tym należy stosować możliwie najmniejszą dawkę.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną, inne pochodne tionamidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ze zmianami w obrazie krwi obwodowej (granulocytopenia) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- z cholestazą obecną przed rozpoczęciem leczenia, niewywołaną nadczynnością tarczycy;
- z przebyłym uszkodzeniem szpiku po leczeniu tiamazolem lub karbimazolem;
- u których w przeszłości wystąpiło ostre zapalenie trzustki po podaniu tiamazolu lub karbimazolu.

Skojarzone leczenie tiamazolem i hormonami tarczycy jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Metizol nie należy stosować u pacjentów z łagodnymi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. wysypki alergiczne, świąd).

Produkt Metizol należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu i pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z dużym wolem tarczycy wywierającym ucisk na tchawicę, ze względu na ryzyko powiększenia się wola.

Opisywano występowanie agranulocytozy w około 0,3% do 0,6% przypadków. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta, aby zwracał uwagę na objawy agranulocytozy (takie jak np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie gardła, gorączka). Zazwyczaj agranulocytoza pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, lecz może wystąpić jeszcze parę miesięcy po rozpoczęciu terapii oraz podczas ponownego włączenia produktu do terapii. Zaleca się ścisłą kontrolę morfologii

krwi przed i po rozpoczęciu leczenia, szczególnie w przypadkach wcześniej występującej łagodnej granulocytopenii. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu wykonania morfologii krwi. W razie potwierdzenia agranulocytozy konieczne jest zaprzestanie stosowania produktu.

Inne mielotoksyczne działania niepożądane występują rzadko przy przyjmowaniu zalecanych dawek. Były one często zgłaszane w związku ze stosowaniem bardzo dużych dawek tiamazolu (około 120 mg na dobę). Takie dawki powinny być zarezerwowane dla szczególnych wskazań (ciężkie postaci choroby, przełom tyreotoksyczny). Wystąpienie toksycznego działania na szpik kostny podczas leczenia tiamazolem wymaga zaprzestania podawania produktu leczniczego i, w razie konieczności, zastosowania leku przeciwtarczycowego należącego do innej grupy.

Zbyt duże dawki mogą prowadzić do subklinicznej lub objawowej niedoczynności tarczycy i powiększenia wola z powodu zwiększenia stężenia TSH. W związku z tym, dawkę tiamazolu należy zmniejszyć natychmiast po uzyskaniu eutyreozy i, w razie konieczności, dodatkowo podać lewotyroksynę. Nie powinno się przerywać leczenia tiamazolem i stosować samej lewotyroksyny.

Powiększanie się wola w czasie terapii tiamazolem pomimo supresji TSH jest wynikiem choroby podstawowej i nie można mu zapobiec dodatkowym podawaniem lewotyroksyny.

Osiągnięcie prawidłowych stężeń TSH jest kluczowe w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia lub pogorszenia orbitopatii endokrynnej. Choroba ta jednak jest w dużym stopniu niezależna od przebiegu choroby tarczycy. Powikłanie to, samo w sobie, nie powinno być powodem zmiany leczenia i nie może być traktowane jako działanie niepożądane prawidłowo prowadzonej terapii.

W niewielkim odsetku przypadków po terapii przeciwtarczycowej bez dodatkowej ablacji może wystąpić późna niedoczynność tarczycy. Prawdopodobnie nie jest to niepożądane działanie leku, ale wynik procesów zapalnych i destrukcyjnych toczących się w mięszu tarczycy w związku z chorobą podstawową.

Zmniejszenie patologicznie zwiększonego w nadczynności tarczycy zużycia energii może prowadzić do (zazwyczaj pożądanego) zwiększenia masy ciała w czasie leczenia tiamazolem. Należy poinformować pacjentów, że poprawa w obrazie klinicznym wskazuje na normalizację zużycia energii.

Przedwczesne zakończenie podawania tiamazolu może spowodować nasilenie nadczynności tarczycy.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ostrego zapalenia trzustki u pacjentów otrzymujących tiamazol lub karbimazol. Jeśli u pacjenta wystąpi ostre zapalenie trzustki, należy natychmiast przerwać podawanie tiamazolu. Nie podawać tiamazolu pacjentom, u których w przeszłości wystąpiło ostre zapalenie trzustki po podaniu tiamazolu lub karbimazolu. Ponowne narażenie na lek może spowodować nawrót ostrego zapalenia trzustki ze skróconym czasem do wystąpienia objawów.

Kobiety w wieku rozrodczym i ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Zastosowanie tiamazolu u kobiet w ciąży można rozważyć wyłącznie po przeprowadzeniu indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli tiamazol stosuje się w okresie ciąży, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy. Uzasadnione jest ściśle kontrolowanie stanu matki, płodu i noworodka (patrz punkt 4.6).

Produkt zawiera laktozę jednowodną

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niedobór jodu nasila odpowiedź tarczycy na tiamazol, natomiast nadmiar jodu ją osłabia. Leki zawierające jod (np. amiodaron), a także radiologiczne środki cieniujące zmniejszają siłę działania tiamazolu. Natomiast tiamazol powoduje zmniejszenie wychwytu jodu radioaktywnego przez tarczycę. Dalsze bezpośrednie interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w nadczynności tarczycy metabolizm i wydalanie innych produktów leczniczych mogą ulec zmianie. Procesy te ulegają normalizacji wraz z przywróceniem prawidłowej czynności tarczycy. W związku z tym może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Istnieją również dowody na to, że wyrównanie nadczynności tarczycy może doprowadzić do normalizacji nasilonego działania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań interakcji u dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Należy odpowiednio leczyć nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży, aby zapobiec poważnym powikłaniom u matki i płodu.

Nieleczona nadczynność tarczycy w czasie ciąży może prowadzić do groźnych powikłań, takich jak poród przedwczesny lub wady rozwojowe. Niedoczynność tarczycy spowodowana leczeniem nieodpowiednimi dawkami tiamazolu może również wiązać się ze skłonnością do poronień. Tiamazol może przenikać przez łożysko u człowieka i we krwi płodu osiąga stężenia równe stężeniom stwierdzanym w surowicy matki. W razie stosowania niewłaściwych dawek może to prowadzić do powstawania wola i niedoczynności tarczycy u płodu jak również prowadzić do zmniejszonej masy urodzeniowej.

Na podstawie doświadczeń związanych ze stosowaniem u ludzi, pochodzących z badań epidemiologicznych i ze spontanicznych zgłoszeń, podejrzewa się, że tiamazol powoduje wrodzone wady rozwojowe, jeśli podawany jest w okresie ciąży, a zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze i w dużych dawkach.

Notowano takie wady rozwojowe, jak wrodzona aplazja skóry, wady rozwojowe twarzoczaszki (zarośnięcie nozdrzy tylnych, dysmorfia twarzy), przepuklina pępowinowa, zarośnięcie przełyku, nieprawidłowe zmiany przewodów pępowinowo-jelitowego oraz ubytek przegrody międzykomorowej.

Tiamazol można podawać w czasie ciąży wyłącznie po przeprowadzeniu ścisłej indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka i tylko w najmniejszej skutecznej dawce, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy. Jeśli tiamazol stosuje się w okresie ciąży, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu matki, płodu i noworodka (patrz punkt 4.4).

Laktacja

Tiamazol przenika do mleka ludzkiego, gdzie może osiągać stężenia równe stężeniom w surowicy matki. Istnieje więc ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy u dziecka.

Karmienie piersią w czasie leczenia tiamazolem jest możliwe; można jednak stosować wyłącznie małe dawki, do 10 mg na dobę, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy.

Czynność gruczołu tarczycowego u noworodka musi być regularnie kontrolowana.

W razie konieczności stosowania dużych dawek tiamazolu, pacjentka powinna zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Metizol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów produkt może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy przestrzec pacjenta, aby w sytuacji, gdy wystąpi u niego to działanie niepożądane nie prowadził pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwał maszyn do momentu jego całkowitego ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono w następujący sposób:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często

Agranulocytoza występuje w około 0,3-0,6% przypadków. Może ujawnić się dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach od rozpoczęcia leczenia i wymaga zaprzestania stosowania produktu. W większości przypadków ustępuje samoistnie.

Bardzo rzadko

Trombocytopenia. Pancytopenia. Uogólniona limfadenopatia.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko

Autoimmunologiczny zespół insulinowy (z wyraźnym zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi).

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Zaburzenia smaku (zmienione odczuwanie smaku, brak odczuwania smaku) występują rzadko; mogą ustąpić po zakończeniu terapii. Normalizacja może jednak potrwać kilka tygodni.

Bardzo rzadko

Zapalenie nerwu. Polineuropatia.

Częstość nieznana

Zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko

Ostry obrzęk ślinianki.

Częstość nieznana

Ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko

Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczkę cholestatyczną i toksycznego zapalenia wątroby. Zwykle objawy te ustępują po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego. Klinicznie niejednoznaczne objawy cholestazy podczas leczenia należy różnicować z zaburzeniami wywołanymi nadczynnością tarczycy, takimi jak zwiększenie aktywności GGT (gammaglutamylotransferaza) i fosfatazy alkalicznej lub jej izoenzymu specyficznego dla kości.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często

Skórne reakcje alergiczne o różnym stopniu nasilenia (świąd, wysypka, pokrzywka). W większości przypadków mają łagodny przebieg i często ustępują w trakcie dalszego leczenia produktem.

Bardzo rzadko

Ciężkie postaci skórnych reakcji alergicznych, w tym uogólnione zapalenie skóry. Łysienie. Toczeń rumieniowaty polekowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często

Artralgia, która może rozwijać się stopniowo i pojawić się nawet po kilku miesiącach terapii produktem.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko

Gorączka polekowa.

Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci wydaje się być porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie prowadzi do niedoczynności tarczycy z odpowiednio objawami zmniejszonego metabolizmu i, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, pobudzenie przysadki mózgowej z następczym powiększeniem się wola. Można tego uniknąć zmniejszając dawkę, gdy tylko zostanie osiągnięty stan eutyreozy i, w razie potrzeby, podając dodatkowo lewotyroksynę (patrz punkt 4.2).

W przypadku przedawkowania leku mogą wystąpić między innymi: nudności, wymioty, bóle mięśni, zaparcia, bóle głowy, zaburzenia menstruacji (u kobiet), zmniejszenie się temperatury ciała, powiększenie lub pojawienie się wola, nadmierna senność lub ospałość oraz zmęczenie, zwiększenie masy ciała, nadmierna suchość skóry i bezsenność.

Ujemny wpływ przypadkowego przyjęcia dużych dawek tiamazolu nie jest znany.

Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje:

- usuwanie tiamazolu z organizmu (prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podawanie węgla aktywnego);
- monitorowanie stanu pacjenta (m.in. gazometrii, morfologii krwi, stężeń elektrolitów we krwi);
- leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach tarczycy, preparaty stosowane w nadczynności tarczycy, pochodne tioimidazolu; kod ATC: H03B B02.

Tiamazol jest metabolitem karbimazolu hamującym syntezę hormonów tarczycy. Służąc jako substrat dla układu peroksydaz tarczycy hamuje wbudowywanie jodu do tyrozyny zawartej w tyreoglobulinie i dzięki temu hamuje wytwarzanie monoiodotyrozyny, dwujodotyrozyny, trójiodotyrozyny oraz tyroksyny. Nie wpływa na ilość już zsyntetyzowanych hormonów tarczycy ani na ich uwalnianie, dlatego efekty działania tiamazolu pojawiają się dopiero po kilku dniach stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym tiamazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi, wynoszące po podaniu doustnym 60 mg tiamazolu około 1,184 mikrograma/ml, pojawia się 30 – 60 minut po przyjęciu. Biodostępność wynosi 93%, zaś względna objętość dystrybucji około 0,6 l/kg mc. Tiamazol jest w sposób czynny gromadzony w gruczole tarczowym. Praktycznie nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizowany jest w wątrobie, a wydalany z moczem. Okres półtrwania leku wynosi 5 – 6 godzin. Od rozpoczęcia leczenia tiamazolem w dawce 30 mg na dobę do normalizacji stężeń tyroksyny i trójiodotyroniny we krwi upływa zwykle około 7 tygodni (w jednym badaniu, w którym stosowano 40 mg na dobę okres ten wyniósł 4 tygodnie).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań na zwierzętach wskazują na możliwość działania mutagennego i rakotwórczego tiamazolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku
50 szt. (2 blistry po 25 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2319

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO