

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyrazol 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg karbimatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, halkaisija n. 9 mm, koodi ORN 276.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyreotoksikoosi.

Lääkityksenä ennen kilpirauhasleikkausta, ennen radiojodihoitoa ja sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alkuannos on tavallisesti 2 tablettia 3–4 kertaa vuorokaudessa (= 30–40 mg/vrk), vaikeammissa tapauksissa 3 tablettia 3–4 kertaa vuorokaudessa (= 45–60 mg/vrk). Selvä vaikutus havaitaan 1–3 viikon hoidon jälkeen ja eutyreoosi saavutetaan yleensä 1–3 kuukaudessa. Eutyreosin saavuttamisen jälkeen annosta tulee pienentää. Ylläpitoannos on yksilöllinen esim. 1–2 (3–4) tablettia vuorokaudessa ja se voidaan ottaa myös kerta-annoksena.

Pediatriset potilaat

Suosittelun aloitusannos lapsilla on 1 tabletti 3 kertaa vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, metimatsolille, tiamatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Luuytimen toimintahäiriöt (veridyskrasiat)
- Atoksinen struuma
- Hypotyreoosi
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Potilaat, joilla on aikaisemmin ilmennyt akuutti haimatulehdus karbimatsolin tai sen aktiivisen metaboliitin tiamatsolin annon jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbimatsolihoiton yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtavaa agranulosytoosia. Karbimatsolin aiheuttamat veren kuvan muutokset ilmenevät tavallisesti parin ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Veren kuvan säännöllinen seuranta on tänä aikana tarpeen. Mikäli potilaalla esiintyy kuumeilua, kurkkukipua, suun haavaumia, mustelmia, verenvuotoa ja heikkoa yleiskuntoa, tulee verenkuvan tarkistaa välittömästi agranulosytoosin poissulkemiseksi. Potilaalle on kerrottava oireista ja kehoitettava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos oireita ilmenee, etenkin jos on merkkejä infektiosta. Lievää palautuvaa leukopeniaa esiintyy usein Basedowin taudissa eikä se ole indikaatio lääkityksen lopettamiselle.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Lääkkeen puoliintumisaika saattaa pidentyä maksan toimintahäiriön yhteydessä. Karbimatsolihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita kuten ylävatsakipua, ruokahaluttomuutta ja yleistynyttä kutinaa.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu karbimatsolia tai sen aktiivista metaboliittia tiamatsolia saaneista potilaista, joilla on ilmennyt akuutti haimatulehdus. Akuutin haimatulehduksen tapauksessa karbimatsolin käyttö on keskeytettävä välittömästi. Karbimatsolia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus karbimatsolin tai sen aktiivisen metaboliitin tiamatsolin annon jälkeen. Uusi altistuminen voi johtaa akuutin haimatulehduksen uusiutumiseen, jolloin puhkeamisaika on lyhyempi.

Karbimatsolihoito on syytä väliaikaisesti keskeyttää radiojodihoidon ajaksi.

Karbimatsolin käytöstä saatavaa hyötyä fertiili-ikäisille naisille on punnittava yksilöllisesti siitä sikiölle mahdollisesti koituvia haittoja vasten. Naisten, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Karbimatsolin käytön raskaana olevilla naisilla on perustuttava yksilölliseen riski-hyötyarviointiin. Jos karbimatsolia käytetään raskauden aikana, on annettava pienin tehokas annos antamatta lisäksi kilpirauhashormoneja. Äidin, sikiön ja vastasyntyneen tarkka seuraaminen on aiheellista (ks. kohta 4.6).

Liian suurten tyreostaattien käyttö voi aiheuttaa hypotyreoosia, lisätä kilpirauhasen kokoa ja verekkyyttä sekä pahentaa Basedowin taudin silmäoireita.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on intratorakaalinen struuma, sillä struuma voi pahentua karbimatsolihoiton alussa ja ahtauttaa keuhkoputkea.

Karbimatsolin ja propyyliourasiilin välillä voi esiintyä ristiallergiaa.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myopatiaa. Jos potilaalla ilmenee lihaskipuja karbimatsolihoiton yhteydessä, on syytä tarkistaa kreatiniinikinaasiarvot.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa agranulosytoosia.

Karbimatsolin aikaansaama kilpirauhashormonitasojen normalisoituminen voi heikentää varfariinivastetta. Tämän perusteella suositellaan INR-seurannan tehostamista karbimatsolihoiton aikana ja tarvittaessa varfariiniannoksen muuttamista. Mahdollinen antikoagulaatiovaikutuksen tehostuminen on myös syytä huomioida, etenkin, jos kilpirauhasarvot vaihtelevat.

Katekoliamiinien ja trisyklisen masennuslääkkeiden toksisuus voi lisääntyä karbimatsolihoiton aikana. Hoidon alussa voi diabeteslääkityksen tarve lisääntyä.

Kilpirauhasen toiminta vaikuttaa teofylliinin metaboliaan. Liikatoiminnassa teofylliinin metabolia kiihtyy, kun vastaavasti vajaatoiminnassa teofylliinin metabolia hidastuu. Teofylliinin pitoisuuksia ja

hoitovaikutusta on seurattava ja tarvittaessa annosta on muutettava.

Prednisolonin ja karbimatsolin samanaikainen käyttö voi lisätä prednisolonin puhdistumaa ja pienentää prednisolonialtistusta. Interaktion kliininen merkitys on epäselvä. Prednisolonin annosta on tarvittaessa suurennettava.

Digoksiinin annostarve vaihtelee kilpirauhasen toiminnan ja karbimatsolilääkityksen vaikutuksesta. Digoksiinipitoisuuden ja glomerulusten suodatusnopeuden määrittämistä suositellaan.

Kilpirauhasen liikatoiminta voi lisätä beetasalpaajien puhdistumaa. Beetasalpaajan annoksen pienentäminen voi olla tarpeen kun potilaan kilpirauhastoiminta on normalisoitunut.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4)

Raskaus

Hypertyreoosi on hoidettava raskaana olevilla naisilla asianmukaisesti äidin ja sikiön vakavien komplikaatioiden estämiseksi. Karbimatsoli läpäisee ihmisen istukan. Ihmisiä koskevista epidemiologisista tutkimuksista ja spontaanista ilmoituksista saadun kokemuksen perusteella karbimatsolin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, kun sitä annetaan raskauden aikana, erityisesti korkeina annoksina ja ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Ilmoitettuja epämuodostumia ovat muun muassa *aplasia cutis congenita*, kraniofasiaaliset epämuodostumat (nenänieluaukon umpeuma; kasvojen dysformismi), eksomfalus, ruokatorven umpeuma, ruskuaistiehyen anomalia, ja kammioväliseinän defekti.

Karbimatsolia saa antaa raskauden aikana vain tiukan yksilöllisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen ja vain pienimpänä tehokkaana annoksena ilman että lisäksi annetaan kilpirauhashormoneja. Jos karbimatsolia käytetään raskauden aikana, äidin, sikiön ja vastasyntyneen tarkka seuraaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Karbimatsoli ja metimatsoli erittyvät ihmisen rintamaitoon. Karbimatsolia voidaan käyttää varoen imetyksen aikana, mutta yli 15 mg vuorokausiannosta ei yleensä tulisi ylittää. Imeväisen kilpirauhastoimintaa tulee seurata. Maidon mukana imeväiseen siirtyvää lääkeainemäärää voidaan huomattavasti vähentää, mikäli 2–4 tuntia lääkkeen otosta erittynyttä maitoa ei käytetä, koska maidon sisältämät lääkeainepitoisuudet ovat tuolloin korkeimmillaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Joillakin potilailla esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua lukuun ottamatta karbimatsolilla ei tiedetä olevan haittavaikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Karbimatsolin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä luonteeltaan allergiapohjaisia, harvemmin varsinaisia toksisia reaktioita.

Haittavaikutuksista vakavin on agranulosytoosi, jota esiintyy n. 0,1–0,5 %:lla potilaista. Karbimatsolin aiheuttama agranulosytoosi voi kehittyä nopeasti, yleensä jo ensimmäisten hoitoviikkojen tai -kuukausien aikana. Sen oireita ovat kuume, heikko yleiskunto, suun ja nielun bakteeritulehdukset sekä granulosityopenia. Myös muita veren kuvan muutoksia (neutropeniaa, leukopeniaa, eosinofiliaa, hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa sekä aplastista anemiaa) on kuvattu.

Lievempiä ja useammin kuvattuja haittavaikutuksia ovat olleet pahoinvointi, päänsärky, nivelkivut,

hiustenlähtö sekä erilaiset iho-oireet (urtikaria, kutina, eryteema, makulopapulaarinen ihottuma, purpura).

Harvinaisia haittavaikutuksia ovat olleet maksaan kohdistuvat haitat mm. maksa-arvojen nousu, hepatiitti ja kolestaasista johtuva keltaisuus (ks. kohta 4.4), vaskuliitti, lupustyyppinen oireyhtymä, nefroottinen syndrooma sekä insuliinivasta-aineiden kehittyminen, mihin on liittynyt paastohypoglykemiaa. Imusolmukkeiden suurenemista ja yleistynyttä lymfadenopatiaa on kuvattu.

Alla on lueteltu muita karbimatsolihoiton yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia elinryhmittäin. Saatavilla olevat tiedot eivät ole riittäviä yleisyyden arviointiin.

Immuunijärjestelmä:

Angioedeema

Hermosto:

Neuriitti, parestesia, polyneuropatia, makuaistin puutos

Kuulo ja tasapainoelin:

Kuulon heikkeneminen ja tinnitus

Verisuonisto:

Verenvuoto, mustelmat

Ruuansulatuselimistö:

Akuutti haimatulehdus, akuutti sylkirauhasten turpoaminen.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Vakavat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Fotoallerginen dermatiitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Lihaskipu, myopatia, nivelturvotus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Kuume, huonovointisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Karbimatsolin aiheuttamia akuutteja yliannostustapauksia on kuvattu hyvin vähän. Vähäiset ja ohimenevät muutokset kilpirauhashormonitasoissa ovat mahdollisia. Pitkään kestänyt yliannostus voi johtaa hypotyreoosiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rikkiä sisältävät imidatsolijohdokset, ATC-koodi: H03BB01

Karbimatsoli on tyreostaatti, jonka farmakologiset vaikutukset elimistössä välittyvät suurimmaksi osaksi siitä syntyvän metimatsolin kautta. Kilpirauhasessa metimatsoli estää jodin sitoutumista tyrosiiniin sekä myös jodityroniinien muodostumista. Lisäksi metimatsolilla on immunosuppressiivisia vaikutuksia. Vaikutukset kilpirauhashormoni-tasoihin ilmenevät hitaasti ja eutyreosin saavuttaminen vie tavallisesti yli kuukauden. Tämä johtuu elimistössä jo syntyneiden kilpirauhashormoneiden hitaasta eliminoitumisesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Karbimatsoli imeytyy lähes täydellisesti suolistosta ja muuttuu ensivaiheen metabolian vaikutuksesta aktiiviseksi metimatsoliksi. Metimatsolin jakautumistilavuus on n. 0,5 l/kg ja suurimmat lääkeainepitoisuudet löytyvät kilpirauhasesta. Lääkeaine läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä. Metimatsolin plasman puoliintumisaika on 4-6 tuntia. Metimatsolin metaboliasta tiedetään suhteellisen vähän. Lääkeaineen hapettumista 3-metyyli-2-tiohydantoiniksi ja N-metyyli-imidatsoliksi tapahtuu ilmeisesti ainakin maksassa ja kilpirauhasessa. Yli 90 % metimatsolista ja sen metaboliiteista erittyy munuaisten kautta ja n. 10 % ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karbimatsolilla ei tiedetä olevan mutageenisia tai karsinogeenisiä ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyetyleenimuovitolkki, 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9788

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.10.1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.2019