

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tabletti sisältää 5 mg tiamatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Sisältää 179 mg laktoosimonohydraattia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Tablettien halkaisija on 8,06 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertyreosin (tyreotoksikoosin) hoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille 3 vuoden iästä alkaen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annosta on säädettävä yksilöllisesti sairauden vaikeusasteen mukaan.

Annostus

Vakavat tapaukset:

Aloituseros: 30–40 mg vuorokaudessa jaettuna osa-annoksiin.

Lievät tapaukset:

Aloituseros: 10–20 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannoksen voi jakaa kahteen osa-annokseen.

Ylläpitoannos:

5–10 mg vuorokaudessa.

Joissakin tapauksissa voidaan tarvita suurempia aloitusannoksia. Tämä koskee etenkin tilanteita, joissa potilaalla on kookas struuma tai hän on saanut aiemmin jodihoitoa.

Ylläpitohoitoa varten aloitusannosta voidaan pienentää potilaan hoitovasteen mukaan. Lisähoito levotyrokseenilla voi olla tarpeen hypotyreoosin välttämiseksi.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten hoito (3–17-vuotiaat)

Yli kolmen vuoden ikäisten lasten ja nuorten aloitusannos on valittava potilaan painon perusteella. Aloitusannoksen yleisohjeena voidaan pitää 0,5 mg tiamatsolia potilaan painokiloa kohden vuorokaudessa; jaettuna kahteen tai kolmeen yhtä suureen osa-annokseen.

Ylläpitohoitoa varten aloitusannosta voidaan pienentää potilaan hoitovasteen mukaan. Lisähoito levotyrokseenilla voi olla tarpeen hypotyreoosin välttämiseksi.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg tiamatsolia.

Lasten hoito (2-vuotiaat ja tätä nuoremmat)

Tiamatsolin turvallisuutta ja tehoa 2-vuotiailla ja tätä nuoremmilla lapsilla ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Tiamatsolia ei siksi suositella 2-vuotiaille ja tätä nuoremmille lapsille.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tiamatsolin plasmapuhdistuma jää tavallista pienemmäksi. Tällaisten potilaiden hoidossa on siksi käytettävä mahdollisimman pientä annosta, ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti. Ks. kohdat 4.4 ja 5.2.

Puoliintumisaika plasmassa pitenee myös munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, jolloin suositellaan sekä yksilöllistä annoksen säätämistä että tarkkaa potilaan seurantaa. Hoidossa on pyrittävä mahdollisimman pieniin annoksiin. Ks. lisäksi kohdat 4.4 ja 5.2.

Antotapa

Tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa, tabletteja ei pureskella pahan maun vuoksi.

Suurin annoksen toteutettavan hypertyreosin aloitushoidon aikana edellä mainitut vuorokausiannokset voi jakaa useampaan osa-annokseen, jotka otetaan tasaisin väliajoin pitkin päivää.

Ylläpitoehdossa koko vuorokausiannoksen voi ottaa heti aamusta, aamiaisen aikana tai sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Thiamazole Uni-Pharmaa ei saa määrätä potilaille, joilla on

- todettu yliherkkyys tiamatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- vaikea yliherkkyys muille imidatsolijohdoksille, esim. karbimatsolille tai propyyliourasiilille (lievät yliherkkyysreaktiot imidatsolijohdoksille, ks. kohta 4.4)
- kohtalaisia tai vakavia veren kuvan muutoksia (granulosytopenia)
- kolestaasi, joka ei johdu hypertyreoosista
- aiemmin ilmennyt luuydin vaurioita tiamatsoli- tai karbimatsolihoiton jälkeen
- esiintynyt akuutti haimatulehdus aiemman tiamatsolin tai sen aihiolääke karbimatsolin käytön jälkeen.

Tiamatsolin ja kilpirauhashormonien yhdistelmähoito on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiamatsolin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt lieviä yliherkkyysreaktioita (esim. allergista ihottumaa, kutinaa).

Struuman kasvuriskin vuoksi tiamatsolia on käytettävä vain lyhytaikaisesti ja huolellisessa seurannassa, jos potilaalla on kookas struuma ja hänen henkitorvensa on ahtautunut.

Agranulosytoosia on raportoitu noin 0,3–0,6 %:lla potilaista, joten ennen hoidon aloittamista potilaille on kerrottava, että heidän on kiinnitettävä huomiota mahdollisiin agranulosytoosin oireisiin (stomatiitti, faryngiitti, kuume). Potilaita on ohjeistettava olemaan välittömästi yhteydessä lääkäriin veren kuvan määrittämistä varten, jos jokin edellä mainituista oireista ilmenee. Agranulosytoosi ilmaantuu yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen kuluessa, mutta ongelma voi myös ilmaantua vasta muutaman kuukauden päästä hoidon aloittamisesta tai lääkehoiton uudelleen aloittamisen yhteydessä. Huolellista veren kuvan seuranta suositellaan ennen ja jälkeen hoidon aloituksen etenkin tapauksissa, joissa potilailla todetaan olevan lievä granulosytopenia jo ennen lääkityksen aloittamista. Jos potilaalla todetaan agranulosytoosi, on tiamatsolihoito lopetettava.

Muut myelotoksiset haittavaikutukset ovat harvinaisia, kun noudatetaan suositeltuja annostusohjeita, mutta ne ovat yleisiä erittäin suurten tiamatsoliannosten (noin 120 mg/vrk) käytön yhteydessä. Tällaisia annoksia on siksi käytettävä vain tietyissä erityisindikaatioissa (hoidettavan sairauden vaikeat muodot, tyreotoksikoosi). Tiamatsolihoiton aikainen luuydintoksisuus vaatii lääkehoidon keskeyttämisen ja tarvittaessa vaihdon toiseen lääkeaineryhmään kuuluvaan kilpirauhaslääkkeeseen.

Tiamatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa maksan toimintahäiriöistä kärsiviä potilaita. Tiamatsoli voi aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä. Lääkehoito on keskeytettävä, jos maksan toiminnassa ilmenee poikkeavuuksia. Tiamatsolin puoliintumisaika voi pidentyä maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Karbimatsolin, tiamatsolin ja propyyliourasiilin välillä on ristikkäisherkkyyden riski.

Liian isot annokset voivat TSH-pitoisuuden nousun vuoksi johtaa subkliiniseen tai kliiniseen hypotyreoosiin ja struuman kasvuun. Tämän vuoksi tiamatsoliannosta on pienennettävä heti, kun saavutetaan metabolinen tilanne, jossa kilpirauhasen toiminta on normaali. Tarvittaessa potilaalle on lisäksi annettava levotyroksiinia. Tiamatsolihoitoa ei pidä lopettaa kokonaan ja jatkaa pelkästään levotyroksiinilla.

Tiamatsolihoiton aikana TSH:n aktiivisuuden estymisestä huolimatta esiintyvä struuman kasvu johtuu taustalla olevasta sairaudesta, eikä sitä voida estää levotyroksiinillä.

Normaalin TSH-tason saavuttaminen on ratkaisevan tärkeää endokriinisen orbitopatian (Gravesin tauti) ilmaantumisen tai pahenemisen riskin minimoimiseksi. Tämä tila on kuitenkin usein

riippumaton kilpirauhassairaudesta. Tällaista komplikaatiota ei siten pidä katsoa syyksi muuttaa asianmukaista hoitoa, eikä sitä pidä tulkita ohjeiden mukaisesti toteutetun hoidon haittavaikutukseksi.

Pienellä osuudella potilaista voi kilpirauhasen toimintaa vaimentavan lääkityksen jälkeen ilmetä myöhäistä hypotyreoosia myös ilman ablatiivisia toimenpiteitä. Kyseessä ei todennäköisesti ole lääkehoidon haittavaikutus, vaan reaktio johtuu pikemminkin taustalla olevan sairauden aiheuttamista, kilpirauhasen parenkyymisoluihin tapahtuvista tulehduksellisista ja tuhoavista prosesseista.

Hypertyreoosin aiheuttaman, patologistesti lisääntyneen energiankulutuksen väheneminen voi johtaa (yleensä toivottuun) painonnousuun tiamatsolihoitoa aikana. Potilaille on kerrottava, että kliinisen tilanteen paraneminen viittaa heidän energiankulutuksensa normalisoitumiseen.

Tyroksiinipitoisuuden seuranta seerumista on tarpeen. Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa intratorakalista struuma, joka saattaa kasvaa hoidon aikana. Intratorakalinen struuma voi johtaa henkitorven tukkeutumiseen.

Thiamazole Uni-Pharma sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkehoidon aikana.

Tiamatsolin käyttö raskaana olevien naisten hoidossa on perustuttava yksilölliseen hyöty-/riskiarviointiin. Jos tiamatsolia käytetään raskauden aikana, on käytettävä pienintä mahdollista tehokasta annosta ilman kilpirauhashormonilisää. Äidin, sikiön ja vastasyntyneen tiivis seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.6).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu akuuttia haimatulehdusta tiamatsolia tai sen aihiolääke karbimatsolia saavilla potilailla. Jos akuuttia haimatulehdusta ilmenee, on tiamatsolihoito välittömästi keskeytettävä. Potilaille, jotka ovat kokeneet akuutin pankreatiitin tiamatsolin tai sen aihiolääke karbimatsolin annon yhteydessä, ei saa antaa tiamatsolia. Uudelleenaltistus voi uudestaan aktivoida akuutin haimatulehduksen, ja tällöin aika tulehduksen ilmaantumiseen on aiempaa lyhyempi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jodin puute lisää kilpirauhasen vastetta tiamatsolihoitoon, kun puolestaan jodin ylimäärä heikentää vastetta.

Muita suoria yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

Hoidossa on kuitenkin huomioitava, että hypertyreoosi saattaa kiihdyttää muiden lääkkeiden metaboliaa ja eliminaatiota. Kilpirauhasen toiminnan normalisoituessa myös muiden lääkkeiden metabolia ja eliminaatio normalisoituvat, joten näiden annostusta on tarvittaessa muutettava vastaavasti.

Lisäksi on olemassa viitteitä siitä, että hypertyreoosin korjaantuminen voi normalisoida antikoagulanttien hypertyreoosin yhteydessä ilmenevää tavallista suurempaa aktiivisuutta.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu pediatriassa potilailla.

4.6 Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkehoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Raskaana olevien naisten hypertyreoosia on hoidettava asianmukaisesti vakavien komplikaatioiden estämiseksi sekä odottavilla äideillä että heidän sikiöillään. Tosin vääränlaisin tiamatsoliannoksin toteutetun hoidon aiheuttamaan hypotyreoosiin liittyy myös keskenmenoriski.

Tiamatsoli läpäisee ihmisen istukan.

Epidemiologisten tutkimusten ja spontaaniraportoinnin tuoman kokemuksen perusteella tiamatsolin epäillään aiheuttavan synnyttäisiä epämuodostumia, jos lääkettä käytetään raskauden aikana ja etenkin, jos lääkettä käytetään suurin annoksin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Raportoituja epämuodostumia ovat olleet *aplasia cutis congenita*, kraniofasiaaliset epämuodostumat (koana-atresia, kasvojen dysmorfismi), napanuoratyryä, esofagusatresia, omfalomesenteerisen tiehyeen anomalia ja kammioväliseinän aukot.

Tiamatsolia saa antaa raskauden aikana vain huolellisen, yksilöllisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen, ja silloinkin pienimmällä mahdollisella tehokkaalla annoksella ilman kilpirauhashormonilisää. Jos tiamatsolia käytetään raskauden aikana, suositellaan äidin, sikiön ja vastasyntyneen tilan huolellista seurantaa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Tiamatsoli erittyy ihmisen rintamaitoon, jossa se voi saavuttaa äidin seerumitasoja vastaavat pitoisuudet. Näin ollen on olemassa riski, että vauvalle kehittyy hypotyreoosi.

Imetys on mahdollista tiamatsolihoiton aikana, mutta tällöin on käytettävä vain pieniä, korkeintaan 10 mg:n vuorokausiannoksia ilman kilpirauhashormonilisää.

Vastasyntyneen kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tiamatsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia.

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Granulosytopenia.
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Leukopenia.
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Agranulosytoosi; ks. kohta 4.4. Trombosytopenia.
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Aplastinen anemia, lymfadenopatia.
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Pansytopenia.

Umpieritys Yleisyys tuntematon	Autoimmuuni insuliinioireyhtymä (jossa veren glukoositaso on selvästi alentunut).
Hermosto Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Makuaistin häiriöt (dysgeusia, ageusia). Huimaus. Neuriitti, polyneuropatia.
Verisuonisto Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Vaskuliitti.
Ruoansulatus elimistö Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Yleisyys tuntematon	Pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu. Sylkirauhastulehdus. Akuutti haimatulehdus.
Maksa ja sappi Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Maksan toimintahäiriöt, keltaisuus. Maksanekroosi.
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Eriasteiset allergiset ihoreaktiot (kutina, ihottuma, urtikaria). Mukokutaaninen oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Niveltulehdus, nivelkipu (erityisesti peukalossa) Lihassärky.
Munuaiset ja virtsatiet Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Nefriitti.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Kuume. Lääkekuume.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Makuaistin häiriöt (dysgeusia, ageusia) voivat lievittyä hoidon lopettamisen jälkeen. Normaalistuminen voi kuitenkin kestää useita viikkoja.

Kolestaattista ikterusta ja toksista hepatiittia on kuvattu yksittäistapauksina. Oireet yleensä lievittyvät lääkeshoidon lopettamisen myötä. Hoidon aikaiset, kliinisesti huomaamattomat kolestaasin oireet on erotettava hypertyreoosin aiheuttamista häiriöistä, kuten GGT:n (gammaglutamyyli transferaasin) ja alkalisen fosfataasiarvon tai sen luustospesifisen isoentsyymin noususta.

Eriasteiset allergiset ihoreaktiot (kutina, ihottuma, urtikaria) ovat useimmiten lieviä, ja ne häviävät usein lääkeshoidon jatkuessa.

Niveltulehdus ja nivelkipu (erityisesti peukalossa) voivat kehittyä vähitellen ja esiintyä jopa useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Oireet:

Yliannostuksen seurauksena voi esiintyä myksödeemia, agranulosytoosia, mahdollisesti hypoglykemiaa ja maksan kohdistuvia vaikutuksia. Yliannostus voi myös johtaa hypotyreoosiin ja siihen liittyviin heikentyneen aineenvaihdunnan aiheuttamiin oireisiin, sekä heijastevaikutuksena adenohipofyyisin aktivoitumiseen ja sitä kautta struuman kasvuun. Tällaiset reaktiot voidaan välttää pienentämällä tiamatsoliannosta heti, kun saavutetaan metabolinen tilanne, jossa kilpirauhasen toiminta on normaali, sekä tarvittaessa lisäämällä levotyrokksiini potilaan hoitoon (ks. kohta 4.2).

Hallinta:

Oireemukainen hoito.

Mahalaukun tyhjentäminen, lääkehiilen anto ja potilaan seuranta. Luuytimen ja maksan toimintojen seuranta.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tyreostaatit, rikkiä sisältävät imidatsolijohdokset.

ATC-koodi: H03BB02

Tiamatsoli estää annosriippuvaisesti jodin sitoutumista tyrosiiniin, ja siten myös kilpirauhashormonien synteesiä. Tämä ominaisuus mahdollistaa hypertyreoosin oireenmukaisen hoidon riippumatta vaivan syystä. Sitä, vaikuttaako tiamatsoli myös immunologista alkuperää olevan hypertyreoosin (Gravesin taudin) luonnolliseen kulkuun, eli kykeneekö lääke hillitsemään taudin immunopatogeenista prosessia, ei toistaiseksi varmuudella tiedetä. Lääke ei vaikuta äskettäin, juuri ennen hoitoa syntetisoitujen kilpirauhashormonien vapautumiseen kilpirauhasesta. Tämä selittää miksi latenssvaiheen kesto ennen tyrokksiini- ja trijodityroniinipitoisuuksien normalisoitumista (ja siten kliinisen tilan kohentumista) vaihtelee yksilöllisesti. Lääke ei myöskään vaikuta kilpirauhashormonien tuhoutumisen jälkeen

vapautuneiden hormonien aiheuttamaan hypertyreoosein (esim. radiojodihoidon jälkeen tai kilpirauhastulehduksen yhteydessä).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen/jakautuminen:

Tiamatsoli imeytyy lähes kokonaan ruoansulatuskanavasta. Hyötyosuus on 93 %. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30–60 minuutin kuluttua lääkkeen otosta. Vaikutuksen alkuun kuluu noin 8 tuntia. Lääke ei sitoudu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Puoliintumisaika plasmassa on 3–5 tuntia, ja se pitenee maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Alle 12 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena.

Tiamatsoli läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

LD₅₀ hiirillä on 860 mg/painokilo, kun lääke annetaan suun kautta. Vastaava arvo rotilla on 2 250 mg/painokilo.

Krooninen toksisuus

Tiamatsolin krooninen toksisuus rotilla on 2 627 mg/painokilo, mikä suunnilleen vastaa akuuttia toksisuutta.

Mutageneesi ja kasvaimia aiheuttava potentiaali

Tiamatsolin mutageenisuutta koskevat tutkimukset ovat rajalliset. Käytettävissä olevista tiedoista ei löydy minkäänlaisia mainintoja lääkkeen mutageenisista vaikutuksista.

Pitkään jatkuneen, suun kautta annettujen suurten tiamatsoliannosten käytön jälkeen rotilla todettiin korkea kilpirauhaskasvainten esiintymistiheys. Vastaavia vaikutuksia tyrostaattisen hoidon yhteydessä ihmisillä ei ole tiedossa.

Lisääntymistoksisuus

Ks. kohdat 4.3 ja 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Natriumtärkkelysglykolaatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä läpipainopakkaus alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu läpinäkyviin PVC-/alumiiniläpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 100, 105 tai 125 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1,

GR-145 64 Kifissia

Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

37130

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2019

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.08.2020

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tablett innehåller 5 mg tiamazol.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller 179 mg laktosmonohydrat, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Thiamazole Uni-Pharma 5 mg tabletter är vita, delbara tabletter med flat yta och fasade kanter, med en diameter på 8,06 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertyreos (tyreotoxikos) hos vuxna, barn och ungdomar från 3 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bör justeras individuellt beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Dosering

Allvarliga fall:

Inledande dos: 30-40 mg dagligen i uppdelade doser.

Milda fall:

Inledande dos: 10-20 mg dagligen. Dosen kan delas upp i två dagliga doser.

Underhållsdos:

5-10 mg dagligen.

I vissa fall kan högre initiala doser krävas - särskilt i fall med stora strumor och med tidigare jodterapi.

För underhållsbehandlingen, kan dosen reduceras enligt patientens svar på behandlingen. Ytterligare behandling med levotyroxin kan krävas för att undvika hypotyreos.

Pediatrisk population

Användning till barn och ungdomar (3-17 år)

Den initiala dosen för behandling av barn och ungdomar över tre års ålder bör justeras i enlighet med patientens kroppsvikt. Som en allmän regel, är den initiala dosen 0,5 mg/kg kroppsvikt per dag, uppdelat på två eller tre lika stora doser.

För underhållsbehandlingen, kan dosen reduceras enligt patientens svar på behandlingen. Ytterligare behandling med levotyroxin kan krävas för att undvika hypotyreos.

Den totala dagliga dosen bör inte överstiga 40 mg tiamazol.

Användning hos barn (2 år och yngre)

Säkerheten och effekten av tiamazol hos barn i åldern 2 år och yngre har inte systematiskt utvärderats. Tiamazol rekommenderas därför inte för barn som är 2 år och yngre.

Särskilda patientgrupper

Hos patienter med nedsatt leverfunktion, minskas plasmaclearancen av tiamazol. Därför bör dosen hållas så låg som möjligt och patienterna bör följas upp noga - se avsnitt 4.4 och 5.2.

Plasmahalveringstiden ökar också vid nedsatt njurfunktion; noggrann individuell dosjustering med noggrann uppföljning rekommenderas. Dosen bör hållas så låg som möjligt. Se även avsnitt 4.4 och 5.2.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med tillräcklig mängd vätska och inte tuggas på grund av dålig smak.

Under en initial terapi av hypertyreos med höga doser, kan de ovan angivna dagliga doserna delas upp och tas med jämna mellanrum under dagen.

Underhållsdosen kan tas på en gång på morgonen tillsammans med, eller efter frukost.

4.3 Kontraindikationer

Thiamazole Uni-Pharma får inte ges till patienter med

- Överkänslighet mot tiamazol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig överkänslighet mot andra imidazolderivat, t.ex. karbimazol och propyltiouracil (för lindriga överkänslighetsreaktioner mot imidazolderivat, se avsnitt 4.4).
- Måttliga till allvarliga förändringar i blodstatus (granulocytopeni).

- Redan existerande kolestas som inte är orsakad av hypertyreos.
- Tidigare inträffade skador på benmärg efter behandling med tiamazol eller karbimazol.
- Patienter som tidigare haft akut pankreatit efter att de fått tiamazol eller dess prodrug karbimazol.

Kombinationsbehandling med tiamazol och sköldkörtelhormoner är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Tiamazol bör användas med försiktighet till patienter med tidigare lätta överkänslighetsreaktioner (t ex allergiska utslag, klåda).

Tiamazol bör endast användas vid korttidsbehandling och under noggrann uppföljning av patienter med stora strumor med sammandragning av luftstrupen på grund av risken för strumatillväxt.

Agranulocytos har rapporterats förekomma i ca 0,3 till 0,6 % av fallen och patienter bör vara uppmärksamma på symptom som förekommer vid agranulocytos (stomatit, faryngit, feber) innan behandlingen inleds. Om något av dessa symptom uppträder, bör patienterna uppmanas att kontakta sin läkare omedelbart för en blodstatus. Det sker oftast under de första veckorna av behandlingen, men kan även uppstå några månader efter behandlingsstart och vid dess återinförande. En noggrann kontroll av blodstatus rekommenderas före och efter påbörjad behandling särskilt i fall med befintlig lätt granulocytopeni. Om en agranulocytos bekräftas är det nödvändigt med en utsättning av läkemedlet.

Andra myelotoxiska biverkningar är sällsynta med de rekommenderade doserna. De har ofta rapporterats i samband med mycket höga doser av tiamazol (ca 120 mg per dag). Dessa doser bör reserveras för speciella indikationer (allvarliga former av sjukdomen, tyrototoxic kris). Förekomst av benmärgstoxicitet under behandling med tiamazol kräver utsättande av läkemedlet och, om så är nödvändigt, byte till ett antityroid behandling ur en annan substansgrupp.

Tiamazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion. Tiamazol kan orsaka nedsatt leverfunktion. Behandlingen ska avbrytas i händelse av onormal leverfunktion. Halveringstiden kan förlängas vid nedsatt leverfunktion.

Det finns en risk för korskänslighet mellan karbimazol, tiamazol och propyltiouracil.

Mycket höga doser kan leda till subklinisk eller klinisk hypotyreos och strumatillväxt till följd av att TSH ökar. Därför bör dosen av tiamazol minskas så snart ett euthyroidt metaboliskt tillstånd uppnås och vid behov bör även levotyroxin ges. Det är inte lämpligt att avbryta tiamazol helt och hållet och att fortsätta med endast levotyroxin.

Strumatillväxt under behandling med tiamazol trots suppresserat TSH är ett resultat av den underliggande sjukdomen och kan inte förebyggas genom ytterligare behandling med levotyroxin.

Det är avgörande att normala TSH-nivåer uppnås för att minimera risken för uppkomst eller försämring av endokrin orbitopati. Dock är detta tillstånd ofta oberoende av utvecklingen som sköldkörtelsjukdomen får. En sådan komplikation utgör ingen anledning att ändra den adekvata behandlingsregimen och är inte att betrakta som en biverkning av korrekt utförd behandling.

Vid en låg andel kan sen hypotyreos uppstå efter antityroid behandling utan några ytterligare ablativa åtgärder. Detta är förmodligen inte en biverkning av läkemedlet, utan betraktas som inflammatoriska och destruktiva processer i parenkymet i sköldkörteln på grund av den underliggande sjukdomen.

Minskningen i den patologiskt ökade energiförbrukningen vid hypertyreos kan leda till en (i allmänhet önskvärd) ökning av kroppsvikten under behandling med tiamazol. Patienterna bör informeras om att en förbättring av den kliniska bilden indikerar en normalisering av deras energiförbrukning.

Kontroll av serumtyroxin är nödvändig. Försiktighet är nödvändig i fall av intratorakal struma, som kan växa under behandlingen. Intratorakal struma kan orsaka trakeal obstruktion.

Thiamazole Uni-Pharma innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen.

Användning av tiamazol till gravida kvinnor måste bygga på individuell nytta-riskbedömning. Om tiamazol används under graviditeten ska lägsta effektiva dos ges utan ytterligare administrering av tyreoidhormoner. Modern, fostret och det nyfödda spädbarnet måste noga övervakas (se avsnitt 4.6).

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om akut pankreatit hos patienter som fått tiamazol eller dess prodrug karbimazol. Om akut pankreatit inträffar ska tiamazol omedelbart sättas ut. Tiamazol får inte ges till patienter som tidigare haft akut pankreatit efter att de fått tiamazol eller dess prodrug karbimazol. Återexponering kan leda till återkomst av akut pankreatit, med kortare tid till debuten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Jodbrist ökar sköldkörtelns svar på tiamazol, medan jodöverskott minskar svaret.

Ytterligare direkta interaktioner med andra läkemedel är inte kända.

Det bör dock beaktas att metabolismen och elimineringen av andra läkemedel kan påskyndas i hypertyreos. De normaliseras i samband med en ökad normalisering av sköldkörtelfunktionen. Dosen måste justeras vid behov.

Dessutom finns det belägg för att korrigerande av hypertyreos kan normalisera den förhöjda aktiviteten av antikoagulantia hos patienter med hypertyreos.

Inga interaktionsstudier har utförts på barn.

4.6 Graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Hypertyreoidism hos gravida kvinnor ska behandlas på lämpligt sätt för att förebygga allvarliga komplikationer hos modern och fostret.

Hypotyreos orsakad av behandling med olämpliga tiamazoldoser förknippas dock med en tendens till abort.

Tiamazol passerar mänsklig placenta.

Baserat på erfarenhet från epidemiologiska studier och spontan rapportering misstänks tiamazol orsaka kongenitala missbildningar vid administrering under graviditeten på människa, särskilt under graviditetens första trimester och vid höga doser.

Rapporterade missbildningar inkluderar aplasia cutis congenita, kraniofaciala missbildningar (koanalatresi; ansiktsdysmorfi), omfalocele, esofagusatresi, omfalo-mesenterisk ductusanomali, och ventrikelseptumdefekt.

Tiamazol får endast administreras under graviditeten efter en strikt individuell nytta-riskbedömning och endast vid lägsta effektiva dos utan ytterligare administrering av tyreoidhormon. Om tiamazol används under graviditeten rekommenderas nogra övervakning av modern, fostret och det nyfödda spädbarnet (se avsnitt 4.4).

Amning

Tiamazol utsöndras i bröstmjolk, där det kan nå koncentrationer motsvarande moderns serumnivåer, så att det finns en risk för att hypotyreos utvecklas hos barnet.

Amning är möjlig under tiamazolbehandling; dock kan endast låga doser upp till 10 mg dagligen användas utan tillägg av sköldkörtelhormon.

Funktionen i sköldkörteln hos det nyfödda barnet måste kontrolleras regelbundet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tiamazol har ingen eller en försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som visas nedan klassificeras enligt MedDRA frekvens- och organsystem.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna är dosberoende.

<p>Blodet och lymfsystemet Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</p> <p>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Granulocytopeni.</p> <p>Leukopeni.</p> <p>Agranulocytos; se avsnitt 4.4. Trombocytopeni.</p> <p>Aplastisk anemi, lymfadenopati.</p> <p>Pancytopeni.</p>
<p>Endokrina systemet Ingen känd frekvens</p>	<p>Autoimmunt insulinsyndrom (med uttalad nedgång i blodglukosnivån).</p>
<p>Centrala och perifera nervsystemet Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Störningar i smaksinnet (dysgeusi, ageusi). Yrsel.</p> <p>Neurit, polyneuropati.</p>

Blodkärl Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Vaskulit.
Magtarmkanalen Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000) Ingen känd frekvens	Illamående eller kräkningar, buksmärtor. Sialoadenit. Akut pankreatit.
Lever och gallvägar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Onormal leverfunktion, gulsot. Levernekros.
Hud och subkutan vävnad Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Allergiska hudreaktioner av olika grader (klåda, utslag, urtikaria). Mukokutant syndrom.
Muskuloskeletala systemet och bindväv Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10) Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Artrit, artralgi (särskilt i tummen) Myalgi.
Njurar och urinvägar Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Nefrit.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Feber. Läkemedelsfeber.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Störningar i smaksinnet (dysgeusi, ageusi) kan avta efter avslutad behandling. En återgång till det normala kan ta flera veckor, dock.

Enstaka fall av kolestatisk gulsot eller toxisk hepatit har beskrivits. Symptomen avtar i allmänhet efter utsättande av läkemedlet. Kliniskt oansenliga tecken på kolestas under behandlingen måste skiljas från störningar orsakade av hypertyreos, såsom en ökning av GGT (gammaglutamyltransferas) och alkaliskt fosfatas eller dess benspecifika isoenzym.

Allergiska hudreaktioner av olika grader (klåda, utslag, urtikaria) har mestadels ett mildt förlopp och avtar ofta under fortsatt behandling.

Artrit och artralgi (särskilt i tummen) kan utvecklas gradvis och förekommer även efter flera månaders behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom:

Myxödem, agranulocytos, potentiell hypoglykemi, levereffekter kan uppstå till följd av överdosering. Överdoser kan också leda till hypotyreos med motsvarande symptom på en reducerad metabolism och, genom ”feedback-effekt”, leda till aktivering av adenohypofysen med efterföljande strumatillväxt. Detta kan undvikas genom reduktion av dosen så snart som ett euthyreoidt metaboliskt tillstånd uppnås och vid behov, genom ytterligare administrering av levotyroxin (se avsnitt 4.2).

Hantering:

Symptomatisk behandling.

Ventrikeltömning, kol och övervakning. Kontroll av benmärg och leverfunktion.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antityreoidea substanser, tyreostatika; svavelhaltiga imidazolderivat.

ATC-kod: H03BB02

Tiamazol hämmar dosberoende införlivandet av jod i tyrosin och därmed neo-syntesen av sköldkörtelhormon. Den här egenskapen tillåter symptomatisk behandling av hypertyreos oavsett dess orsak. Om tiamazol dessutom påverkar den "naturliga utvecklingen" av den immunologiskt inducerade typen av hypertyreos (Graves sjukdom), det vill säga om det dämpar den underliggande immunopatogena processen, är något som för närvarande inte kan avgöras med säkerhet. Frisläppandet av tidigare syntetiserade sköldkörtelhormon från sköldkörteln påverkas inte. Detta förklarar varför längden på latenstiden tills normaliseringen av serumkoncentrationer av tyroxin och trijodtyronin, och därmed den kliniska förbättringen, skiljer sig i enskilda fall. Hypertyreos på grund av frisättning av hormoner efter förstörelse av sköldkörtelceller, t.ex. efter radiojodbehandling eller tyreoidit, påverkas inte heller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption/distribution:

Tiamazol absorberas nästan helt av magtarmkanalen. Biotillgängligheten är 93 %. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 30 till 60 minuter. Den initiala effekten sker efter ca. 8 timmar. Det är inte bundet till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering:

Plasmahalveringstiden är 3 till 5 timmar. Plasmahalveringstiden ökar i händelse av nedsatt lever- och njurfunktion. Läkemedlet metaboliseras i levern och elimineras via urinen. Mindre än 12 % av den intagna dosen utsöndras oförändrad.

Tiamazol passerar placentan och utsöndras i bröstmjölk.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀ hos möss är 860 mg/kg kroppsvikt när läkemedlet administreras oralt, medan det hos råttor är 2 250 mg/kg kroppsvikt.

Kronisk toxicitet

Den kroniska toxiciteten av tiamazol hos råttor är 2 627 mg/kg kroppsvikt, vilket ungefär motsvarar den akuta toxiciteten.

Mutagenes och tumörbildande potential

Mutagenicitetsstudier av tiamazol är begränsade. Tillgängliga data visade inte några tecken på mutagena effekter.

Efter en långvarig oral administration av höga doser av tiamazol hos råttor observerades en hög förekomst av sköldkörteltumörer. Respektive effekter på människor efter tyreostatisk terapi är inte kända.

Reproduktiv toxicitet

Se avsnitt 4.3 och 4.6.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat

Talk

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i transparenta PVC-/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 100, 105 eller 125 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14 km National Road Athens-Lamia 1,

GR-145 64 Kifissia

Grekland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37130

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.12.2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.08.2020