

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 LÄKEMEDELSFORM

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 (tyrotoxikos) hos vuxna och barn och ungdom 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 ungdom (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.

Administreringsätt

Tabletterna sväljs hela med tillräcklig mängd vätska.

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 den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig överkänslighet mot andra tioamidderivat, t.ex. karbimazol och propyltiouracil (för lindriga överkänslighetsreaktioner mot tioamidderivat, se avsnitt 4.4).
- Måttlig till svår 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, tyrotoxisk 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 eutyreoid 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 suppresserad 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 visar 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 laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Kvinnor i fertil ålder 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 tyreoidhormon. 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

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Obehandlad hypertyreos under graviditet kan leda till allvarliga komplikationer såsom för tidig födsel och missbildning. Hypotyreos orsakad av behandling med olämpliga tiamazoldoser förknippas dock med en tendens till abort.

Tiamazol passerar placentabarriären och i fostrets blod når det koncentrationer som är lika dem som finns i moderns serum. Vid en olämplig dosering, kan detta leda till strumabildning och hypotyreos hos fostret samt minskad födelsevikt. Det har förekommit upprepade rapporter om partiell aplasi cutis på huvudet av nyfödda barn som föds av kvinnor som behandlats med tiamazol.

Dessutom har ett visst mönster av olika missbildningar förknippats med tiamazolbehandling i höga doser under de första veckorna av graviditeten, t.ex. choanalatri, esofagus atresi.

Eftersom embryotoxiska effekter inte helt kan uteslutas, får tiamazol endast ges under graviditet efter noggrann utvärdering av nyttan och riskerna och endast vid den lägsta, möjliga effektiva dosnivån utan tillägg av sköldkörtelhormon.

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

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; ansiktisdysmorfi), 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 noga 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 ($\geq 1/100$ till $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $<1/1000$); mycket sällsynta ($<1 / 10,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna är dosberoende.

Blodet och lymfsystemet Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Granulocytopeni.
Vanliga ($\geq 1/100$, till $<1/10$)	Leukopeni.
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$)	Agranulocytos; se avsnitt 4.4. Trombocytopeni.
Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $<1/1000$)	Aplastisk anemi, lymfadenopati.

Mycket sällsynta (<1/10000)	Pancytopeni.
Endokrina systemet Ingen känd frekvens	Insulin autoimmunt syndrom (med uttalad nedgång i blodglukosnivån).
Centrala och perifera nervsystemet Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000) Mycket sällsynta (<1/10000)	Störningar i smaksinne (dysgeusi, ageusi). Yrsel. Neurit, polyneuropati.
Blodkärl Mycket sällsynta (<1/10000)	Vaskulit.
Magtarmkanalen Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, till <1/100) Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000) Ingen känd frekvens	Illamående eller kräkningar, buksmärtor. Sialoadenit. Akut pankreatit.
Lever och gallvägar Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till <1/100) Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000)	Onormal leverfunktion, gulsot. Levernekros
Hud och subkutan vävnad Vanliga ($\geq 1/100$, till <1/10) Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000)	Allergiska hudreaktioner av olika grader (klåda, utslag, urtikaria). Mukokutant syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv Vanliga ($\geq 1/100$, till <1/10) Mycket sällsynta (<1/10000)	Artrit, artralgi (särskilt i tummen) Myalgi.
Njurar och urinvägar Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000)	Nefrit.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga ($\geq 1/100$, till <1/10) Sällsynta ($\geq 1/10000$ till <1/1000)	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.

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 adenohipofysen med efterföljande strumatillväxt. Detta kan undvikas genom reducering av dosen så snart som ett eutyreoid 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: Anti-sköldkörtel förberedelse, svavelinnehållande imidazolderivat.

ATC-kod: H03BB02

Tiamazol hämmar dosberoende införlivande av jod i tyrosinet 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. Den metaboliseras i levern och elimineras via urinen. Mindre än 12 % av den intagna dosen utsöndras oförändrad.

Tiamazol passerar moderkakan och utsöndras i bröstmjolk.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀ hos möss är 860 mg/kg kroppsvikt när de administreras oralt, medan det hos råttor är 2250 mg/kg kroppsvikt.

Kronisk toxicitet

Den kroniska toxiciteten av tiamazol hos råttor är 2627 mg/kg kroppsvikt, vilket ungefär motsvarar akut giftighet.

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 thyreostatisk 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

54504

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2017-06-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-10