

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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 С)кремнію діоксид колоїдний безводний;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антитиреоїдні засоби. Код АТС Н03В В02.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Лікування тиреотоксикозу.

- Консервативне лікування тиреотоксикозу, особливо з відсутнім або малих розмірів зобом.
- Підготовка до хірургічного лікування при всіх формах тиреотоксикозу.
- Підготовка до лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом.
- Терапія у латентний період дії радіоактивного йоду.
- Профілактика тиреотоксикозу при призначенні препаратів йоду при існуванні латентного тиреотоксикозу, автономних аденом або тиреотоксикозу в анамнезі.

***Протипоказання.***

- Підвищена індивідуальна чутливістьтіамазолу, інших похідних тіонамідівдо компонентів препарату.
- Помірні та тяжкі порушення кількісного складу крові (гранулоцитопенія).
- Холестаза перед початком лікування.
- Ушкодження кісткового мозку при проведенійраніше терапії тіамазолом або карбімазолом.

Сумісна терапія Тирозолом та тиреоїдними гормонами у період вагітності протипоказана (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

***Спосіб застосування та дози.***

Добову дозу застосовувати одноразово або розділити на кілька прийомів протягом дня. На початку лікування разові дози слід приймати протягом дня, через однакові проміжки часу. Підтримуючу дозу приймати за один прийом, під час або після сніданку.

Таблетки приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

***Загальні рекомендації щодо дозування.***

**Дорослим.** Залежно від ступеня тяжкості захворювання і надходження йоду до організму рекомендована доза для дорослих становить 10-40 мг на добу. У багатьох випадках пригнічення продукування гормону щитовидної залози забезпечується при прийомі 20-30 мг препарату Тирозол на добу. У випадку захворювання легкого ступеня тяжкості призначати препарат у нижчому дозуванні, при тяжкому ступені захворювання необхідно застосовувати Тирозол у початковій дозі 40 мг на добу.

Коригування дози проводити індивідуально, враховуючи активність процесів метаболізму, обумовлених рівнем продукування гормону щитовидної залози.

Для проведення підтримуючої терапії рекомендовано таке дозування:

– підтримуюча доза Тирозолу по 5-20 мг на добу у комбінації з левотироксином, для профілактики гіпотиреозу;

– у вигляді монотерапії по 2,5-10 мг Тирозолу на добу.

У випадку тиреотоксикозу, обумовленого підвищеним вмістом йоду, можливе застосування препарату вищими дозами.

Дітям. Тирозол призначати дітям у початковій дозі 0,5 мг/кг маси тіла на добу.

Після нормалізації функції щитовидної залози дозу поступово знижувати до підтримуючої, що визначається з урахуванням індивідуальних особливостей метаболізму. У разі необхідності додатково призначати левотироксин.

*Консервативне лікування тиреотоксикозу.*

Тривалість терапії Тирозолом становить від 6 місяців до 2 років (в середньому – протягом 1 року).

Можливість подовження періоду ремісії залежить від тривалості терапії. У випадках, коли не вдається забезпечити ремісію, а проведення інших терапевтичних заходів неможливе, Тирозол можна застосовувати для довготривалої терапії у максимально низьких ефективних дозах.

Пацієнтам зі звуженням трахеї і зобом дуже великих розмірів, Тирозол слід застосовувати протягом короткого періоду. Довготривала терапія може призвести до росту зоба.

*Підготовка до хірургічного лікування при всіх формах тиреотоксикозу.*

Короткочасна підготовча терапія (протягом 3-4 тижнів, у деяких випадках препарат можна застосовувати довше) сприяє відновленню еутиреоїдного стану, за рахунок чого зменшуються ризики, зумовлені хірургічним втручанням.

Хірургічне втручання проводиться одразу після досягнення еутиреоїдного стану. Терапію препаратом можна закінчувати за день до операції.

У період останніх 10 днів до операції хірург може додатково призначити препарати йоду у високих дозах для укріплення тканин щитовидної залози.

*Підготовка до лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом.*

Препарат застосовувати для досягнення еутиреоїдного стану до початку терапії із застосуванням радіоактивного йоду. Особливо попередня терапія Тирозолом необхідна пацієнтам з тиреотоксикозом тяжкого ступеня, оскільки спостерігались окремі випадки тиреотоксичного кризу після проведення лікування йодом без попередньої терапії Тирозолом.

Примітка. Слід враховувати, що похідні тіосечовини можуть знижувати чутливість тканин щитовидної залози до променевої терапії. При проведенні запланованої терапії із застосуванням радіоактивного йоду у зв'язку з автономними аденомами необхідно провести попередню терапію Тирозолом для попередження активації паранодулярної тканини.

*Терапія у латентний період дії радіоактивного йоду.*

Тривалість і доза Тирозолу підбираються індивідуально і залежать від ступеня тяжкості захворювання, а також з урахуванням періоду до початку дії радіоактивного йоду (приблизно 4-6 місяців).

*Профілактика тиреотоксикозу при призначенні препаратів йоду, при існуванні латентного тиреотоксикозу, автономних аденом або тиреотоксикозу в анамнезі.*

Зазвичай рекомендована доза становить 10-20 мг Тирозолу на добу та/або 1 г перхлорату щодня протягом 10 днів (наприклад, при необхідності введення рентген контрастного засобу, що виводиться нирками).

Тривалість профілактичного лікування визначається з урахуванням тривалості періоду, протягом якого препарати йоду знаходяться в організмі.

*Особливі групи пацієнтів.*

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки знижується швидкість виведення тіамазолу. У зв'язку з цим препарат рекомендується застосовувати у максимально низьких ефективних дозах, у період терапії препаратом необхідно проводити моніторинг стану пацієнта.

Пацієнтам з нирковою недостатністю рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг, оскільки недостатньо даних щодо фармакокінетичних властивостей препарату у цієї групи пацієнтів.

Пацієнтам літнього віку рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг, даних щодо накопичення препарату в організмі немає. Препарат рекомендується застосовувати у максимально низьких ефективних дозах.

### ***Побічні реакції.***

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ( $\square$  1/10), часто ( $\square$  1/100,  $\square$  1/10), нечасто ( $\square$  1/1000,  $\square$  1/100), рідко ( $\square$  1/10000,  $\square$  1/1000), дуже рідко (1/10000).

*З боку крові та лімфатичної системи.*

Нечасто: агранулоцитоз (зустрічається у 0,30,6 %). Може також проявлятися через тижні або місяці після початку лікування. У більшості випадків побічні явища зникають самостійно після припинення прийому препарату.

Дуже рідко: тромбоцитопенія, панцитопенія, генералізована лімфаденопатія.

*З боку ендокринної системи.*

Дуже рідко: інсуліновий аутоімунний синдром (відзначається зниження рівня глюкози крові).

*З боку нервової системи.*

Рідко: порушення смакових відчуттів (дисгевзія, агеvзія), що самостійно минають після припинення прийому препарату. Іноді смакові відчуття відновлюються через кілька тижнів після закінчення курсу лікування.

Дуже рідко: неврити, полінейропатія.

*З боку травного тракту.*

Дуже рідко: гостре запалення слинних залоз.

*З боку гепатобіліарної системи.*

Дуже рідко: холестатична жовтяниця або токсичний гепатит. Симптоми, як правило, зникають після припинення прийому препарату. Клінічні малопомітні симптоми застою жовчі в період лікування слід відрізняти від дисфункцій, спричинених гіпертиреозом, таких як підвищення рівня  $\gamma$ -глутаміл трансферази та лужної фосфатази.

*З боку шкіри та підшкірної тканини.*

Дуже часто: алергічні шкірні реакції (свербіж, висип, кропив'янка), зазвичай помірного ступеня тяжкості, що зникають при подальшій терапії.

Дуже рідко: тяжкі форми алергічних шкірних реакцій, включаючи генералізовані дерматити, алопецію, червоний вовчак, індукований лікарським засобом.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.*

Часто: артралгія, яка розвивається поступово, може виникати навіть через кілька місяців терапії

*Загальні розлади.*

Рідко: гарячка.

### ***Передозування.***

Передозування може призвести до розвитку гіпотиреозу та внаслідок ефекту нестачі гормонів – до активації аденогіпофіза з подальшим ростом зоба. У такому випадку слід відмінити препарат та, якщо необхідно, додатково призначити застосування тиреоїдних гормонів.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** Зазвичай під час настання вагітності функція щитовидної залози нормалізується. Однак часто потрібне продовження лікування тиреотоксикозу, особливо у перші місяці вагітності. Внаслідок підвищеної активності щитовидної залози у період вагітності можливі серйозні ускладнення, такі як передчасні пологи або внутрішньоутробні вади розвитку.

Застосування тіамазолу високими дозами для лікування тиреотоксикозу також підвищує ризик викидня. Тіамазол проникає через плацентарний бар'єр. У разі прийому препарату у неправильно підібраних дозах виникає загроза росту щитовидної залози і розвитку гіпотиреозу у плода, а також зниження маси тіла плода. Є неодноразові повідомлення про випадки часткової аплазії шкіри у новонароджених від жінок, які отримували тіамазол. Загоєння дефекту відбувалося спонтанно через декілька тижнів.

Також, виникнення різноманітних мальформацій, таких як, атрезія хоан, атрезія стравоходу, гіпоплазія сосків, а також затримка розумового і моторного розвитку, що пов'язують із застосуванням високих доз тіамазолу протягом перших тижнів вагітності. Однак дослідження кількох випадків пренатального впливу тіамазолу не виявило порушень морфологічного розвитку і не підтвердило вплив препарату на розвиток гіпотиреозу або на фізичний та розумовий розвиток дітей.

У зв'язку з неможливістю повністю виключити токсичну дію на плід Тирозол слід призначати в період вагітності після ретельної оцінки користь/ризик. Препарат застосовувати у максимально низькій ефективній дозі, додатково гормони не призначати.

Тіамазол проникає у грудне молоко, де його концентрація досягає рівня концентрації у сироватці крові матері, чим зумовлений ризик розвитку гіпотиреозу у дитини.

Під час годування груддю Тирозол призначати у максимально низьких ефективних дозах, що не перевищують 10 мг на добу, без додаткового призначення гормонів.

Необхідно регулярно контролювати функцію щитовидної залози у новонароджених.

**Діти.** Препарат не призначати дітям віком до 3 років у даній лікарській формі. Дітям Тирозол призначають у початковій дозі 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Після нормалізації функції щитовидної залози дозу поступово знижувати до підтримуючої, що визначається з урахуванням індивідуальних особливостей метаболізму. У разі необхідності додатково призначати левотироксин.

### **Особливості застосування.**

Тирозол не рекомендується застосовувати пацієнтам з реакціями гіперчутливості в анамнезі (алергічний висип, свербіж).

Пацієнтам, які мають зоб дуже великих розмірів та звуження трахеї, слід з обережністю та протягом якомога коротшого періоду застосовувати Тирозол.

Агранулоцитоз зустрічається у 0,3-0,6 % випадків. Перед початком лікування необхідно звернути особливу увагу на симптоми агранулоцитозу (стоматит, фарингіт, висока температура тіла). Зазвичай симптоми виникають на початку лікування, однак можлива їх поява через кілька місяців або під час повторного курсу лікування. Рекомендується контролювати показники крові до і після початку терапії, особливо пацієнтам, які страждають на гранулоцитопенію помірного ступеня. У випадку розвитку будь-якого з вищезазначених симптомів, особливо протягом першого тижня лікування, слід негайно звернутися до лікаря для проведення аналізу крові. У разі підтвердження агранулоцитозу необхідно припинити подальшу терапію препаратом.

Пацієнтам, які мають рідкісну спадкову непереносимість галактози, лактазну недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід застосовувати препарат.

У випадку застосування препарату у рекомендованих дозах побічні реакції, обумовлені токсичною дією на кістковий мозок, виникали у рідкісних випадках. Подібні реакції спостерігались під час прийому Тирозолу дуже високими дозами (близько 120 мг на добу). Такі дози препарату призначають в індивідуальних випадках (тяжкі форми захворювання, тиреотоксичний криз). У випадку появи симптомів токсичної дії на кістковий мозок на тлі лікування Тирозолом необхідно припинити подальше застосування препарату.

Надлишок препарату в організмі після прийому дуже високих доз може призвести до розвитку субклінічного/клінічного гіпотиреозу або росту зоба за рахунок підвищення рівня секреції тиреотропного гормону. У зв'язку з цим дозу Тирозолу необхідно зменшити одразу після відновлення нормального функціонування щитовидної залози, при необхідності призначають левотироксин. Припиняти повністю лікування Тирозолом і застосовувати лише левотироксин не рекомендується.

Збільшення зоба на тлі терапії із застосуванням Тирозолу, всупереч пригніченню секреції тиреотропного гормону, виникає внаслідок самого захворювання і не може бути попереджене додатковим прийомом левотироксину.

Забезпечення нормального рівня секреції тиреотропного гормону важливе для мінімізації ризику проявлення або погіршення ендокринної офтальмопатії. Однак, дана патологія часто не залежить від перебігу захворювання щитовидної залози. Подібні ускладнення не є причиною для зміни режиму лікування та не є побічною реакцією при правильному проведенні курсу лікування.

У рідкісних випадках після проведення курсу антитиреоїдної терапії без хірургічного втручання спостерігалися випадки розвитку пізнього гіпотиреозу. Це не побічна реакція на препарат, а результат запальних та деструктивних процесів у паренхімі щитовидної залози, спричинених основним захворюванням.

За рахунок зниження патологічно підвищеного витрачання енергії при гіпертиреозі може збільшуватися маса тіла на тлі лікування Тирозолом. Покращення клінічної картини свідчить про нормалізацію енергообміну.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Препарат не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нестача йоду підвищує сприйнятливості щитовидної залози до Тирозолу, а надлишок йоду – знижує її. Інші безпосередні взаємодії з іншими лікарськими засобами невідомі. Слід враховувати, що метаболізм та виведення інших лікарських засобів при гіпертиреозі може збільшуватися. Ці показники нормалізуються при відновленні функції щитовидної залози. У разі необхідності дозування препарату слід коригувати.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитовидної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Ця властивість дозволяє проводити симптоматичне лікування тиреотоксикозу незалежно від його етіології. Тіамазол не впливає на секрецію попередньо синтезованих тиреоїдних гормонів, це пояснює тривалість латентного періоду до нормалізації концентрації тироксину і трийодтироніну в сироватці крові, внаслідок цього – поліпшення клінічної картини. Тироксин не впливає на тиреотоксикоз, який розвинувся внаслідок вивільнення гормонів після руйнування клітин щитовидної залози (після лікування радіоактивним йодом або при тиреоїдиті).

##### *Фармакокінетика.*

Після прийому внутрішньо Тирозол швидко та повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 40-80 хв. З білками плазми крові практично не зв'язується. Тирозол накопичується у щитовидній залозі та дуже повільно метаболізується, у зв'язку з чим на кінетичній кривій утворюється плато концентрації, яке зберігається протягом 24 годин після прийому разової дози препарату. Кінетика метаболізму Тирозолу не залежить від функції щитовидної залози. Період напіввиведення препарату становить 3 години. У пацієнтів з печінковою недостатністю він більш тривалий. Тирозол виводиться з сечею та жовчю, незначною мірою – з фекаліями. Виводиться з сечею у вигляді метаболітів (70 % протягом 24 годин) і незміненої речовини.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***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.

**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 блістері. По 5 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA,Germany

**Місцезнаходження.** Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Німеччина/FrankfurterStrasse 250, 64293 Darmstadt, Germany