

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ИЛИНКА ПЕТКОВА ДЪЛЪЖНОСТНО ПО БЕКАРСКОСТА Лекарствена регистрация на продукта - Приложение 1 3900341 BG/MA/MP-51081 01-04-2019
--

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Метизол 5 mg таблетки  
Metizol 5mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една таблетка съдържа 5 mg тиамазол (*Thiamazole*).

Помощно вещество: лактоза монохидрат 94 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

Бели, кръгли, плоски таблетки, без мирис, с надпис „M” от едната страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Хипертиреозидизъм.

Тиреоидна криза.

Подготовка за тиреоидектомия.

Помощна терапия при пациенти, лекувани с радиоактивен йод.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозата се определя индивидуално за всеки пациент и зависи от големината на гушата и силата на хипертиреозидизма.

Възрастни

Обикновено, първоначалната дневна доза е 10-40 mg (в зависимост от тежестта на заболяването и приема на йод). Дозировката трябва да бъде индивидуална в зависимост от метаболитното състояние на пациента, оценено на базата на промените в нивата на тиреоидните хормони.

При поддържаща терапия, препоръчителната дневна доза е 5-20 mg в комбинация с левотироксин или 2,5-10 mg дневно като монотерапия. При хипертиреозидизъм, предизвикан от йод, може да се използват по-високи дози.

*Педиатрична популация*

**Употреба при деца и юноши (от 3 до 17 години)**

Началната дозировка при лечение на деца и юноши над 3 годишна възраст трябва да се определи спрямо теглото на пациента. Обикновено, първоначалната препоръчителна доза е 0,5 mg/kg на ден, разделена на 2 или 3 равни приема на ден. За поддържаща терапия, дневната доза може да се намали в зависимост от отговора на пациента към лечението. Дългително лечение с левотироксин може да е необходимо, за да се избегне хипертиреозидизъм.

Общата дневна доза не трябва да превишава 40 mg.



### **Употребата при деца (на 2 години и по-малки).**

Безопасността и ефикасността на тиамазол при деца на възраст под 2 години не са установени. Употребата на тиамазол при деца под 2 годишна възраст не се препоръчва.

Медикаментозно лечение на хипертиреозидизъм обикновено продължава 1,5 години. Ако по никое време не се постигне подобрене, може да се приложи дългосрочно анти tiroидно лечение, като се използва най-малката доза, самостоятелно или в комбинация с ниски дози на левотироксин.

При лечението на тиреоидна криза отначало лекарственият продукт, се приема в доза от 100 mg, а след това в доза от 30 mg на всеки 8 часа.

При подготовка за тиреоидектомия лекарственият продукт обикновено се използва 3-4 седмици преди операцията.

### **Пациенти в старческа възраст**

Не е необходимо дозата да се променя.

### **Пациенти с бъбречна недостатъчност**

Не е необходимо дозата да се променя.

### **Пациенти с чернодробна недостатъчност**

Трябва да се използва най-ниската ефективна доза (виж т. 4.4)

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към тиамазол, към други производни на тионамид или към някое от помощните вещества (виж т. 6.1).

Умерени до тежки нарушения на кръвната картина (гранулоцитопения).

Съществуваща холестаза, която не е в резултат на хипертиреозидизъм.

Предишно увреждане на костния мозък след лечение с тиамазол или карбимазол.

Пациенти с анамнеза за остър панкреатит след приложение на тиамазол или неговото предлекарство карбимазол.

Комбинирана терапия с тиамазол и тиреоидни хормони е противопоказана при бременност (виж т. 4.6).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Тирозол не трябва да бъде прилаган при пациенти с:

- Анамнеза за леки реакции на свръхчувствителност (алергични обриви, пруритус).

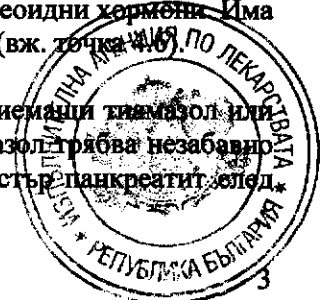
Тиамазол трябва да бъде прилаган само за краткосрочно лечение и под строг контрол при пациенти с:

- Големи гуши със стеснение на трахеята, поради риска от увеличение на гушата.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки по време на лечението.

Употребата на тиамазол при бременни жени трябва да се основава на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск. Ако тиамазол се използва по време на бременност, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза без допълнително приложение на тиреоидни хормони. Има основания за внимателно наблюдение на майката, фетуса и новороденото (вж. точка 4.6).

Има постмаркетингови съобщения за остър панкреатит при пациенти, приемащи тиамазол или неговото предлекарство карбимазол. В случай на остър панкреатит тиамазол трябва незабавно да се спре. Тиамазол не трябва да се дава на пациенти с анамнеза за остър панкреатит след



приложение на тиамазол или неговото предлекарство карбимазол. Повторната експозиция може да доведе до рецидив на остър панкреатит, с по-кратко време до началото му.

Съобщава се за поява на агранулоцитоза при около 0.3% до 0.6% от случаите и вниманието на пациентите трябва да бъде насочено към симптомите ѝ (стоматит, фарингит, температура) преди началото на терапията. Агранулоцитоза обикновено се появява през първите седмици на лечението, но може да продължи и няколко месеца след началото на терапията, както и при възстановяването ѝ. Препоръчва се редовно наблюдение на кръвната картина преди и след започване на терапията, по-специално в случаите на съществуваща умерена форма на гранулоцитопения.

В случай, че някои от тези симптоми са налице, особено по време на първите седмици от лечението, пациентите трябва да се посъветват незабавно да се свържат със своя лекар за провеждане на кръвни изследвания. Ако се потвърди поява на агранулоцитоза, е необходимо прекратяване приема на лекарствения продукт.

Други миелотоксични нежелани лекарствени реакции се появяват рядко при препоръчаните дози. За тях се съобщава често във връзка с много високи дози тиамазол (около 120 mg на ден). Тези дози трябва да се приемат при специални показания (тежки форми на заболяване, тиреотоксична криза). Появата на токсичност на костния мозък по време на лечение с тиамазол изисква прекъсване приема на лекарствения продукт и ако е необходимо преминаване към анти tireoиден лекарствен продукт от друга група.

Прекомерно високите дози могат да доведат до субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм и увеличение на гушата, поради повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон. Следователно дозата на тиамазола трябва да бъде намалена веднага след като бъде постигнато еутиреоидно метаболитно състояние и ако е необходимо трябва допълнително да бъде приложен левотироксин. Не е подходящо приемът на тиамазол да бъде изцяло прекратен и да се продължи само с левотироксин.

Увеличението на гушата при лечение с тиамазол, въпреки подтиснатия тиреоид-стимулиращ хормон, е в резултат на основното заболяване и не може да бъде предотвратено с допълнително лечение с левотироксин.

Достигането на нормални нива на тиреоид-стимулиращия хормон е задължително за минимизиране на риска от поява или влошаване на ендокринна орбитопатия. Все пак, това състояние е често независимо от развитието на тиреоидното заболяване. Такова усложнение не е причина за промяна на съответния лечебен режим и не трябва да бъде определяно като нежелана реакция на правилно проведената терапия.

В нисък процент от случаите късен хипотиреоидизъм може да се появи след анти tireoидна терапия, без допълнителни оперативни действия. Вероятно, това не е странична реакция към лекарствения продукт, но трябва да бъде определен като възпалителен и деструктивен процес в паренхимата на тиреоидната жлеза, дължащи се на основното заболяване.

При пациенти с чернодробна недостатъчност, времето за елиминиране на продукта от организма може да е удължено. Ето защо, при пациенти с чернодробна недостатъчност, трябва да се внимава и да се използват най-ниските ефективни дози.

Продуктът съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактозата, Лап лактозен дефицит или смутена глюкозо-галактозна абсорбция не трябва да приемат това лекарство.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Йод и лекарствените продукти, които съдържат йод (например амиодарон), както и рентгеноконтрастните средства понижават ефектите на тиамазол. От друга страна, тиамазол предизвиква намаляване на усвояването на радиоактивен йод от щитовидната жлеза.

С нормализиране на серумните нива на тиреоидните хормони в резултат на лечение с тиамазол, серумните нива на някои едновременно използвани лекарствени продукти (теофилин, холин теофилинат, сърдечни гликозиди, антикоагуланти) може да се променят. Поради това, възможно е да се наложи коригиране на дозата на тези продукти.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействия в педиатричната популация.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.4).

##### Бременност

Хипертиреозидизъм при бременни жени трябва да се лекува по подходящ начин, за да се предотвратят сериозни усложнения на майката и фетуса.

Тиамазол е в състояние да преминава през човешката плацента.

Въз основа на опита от епидемиологични проучвания и спонтанни съобщения от приложение при хора се предполага, че тиамазол причинява вродени малформации, когато се прилага по време на бременност, особено в първия триместър на бременността и при високи дози.

Съобщените малформации включват аплазия кутис конгенита, краниофациални малформации (атрезия на хоаните, лицев дисморфизъм), омфалоцеле, атрезия на хранопровода, аномалия на омфаломезентериалния проток и междукамерен септален дефект.

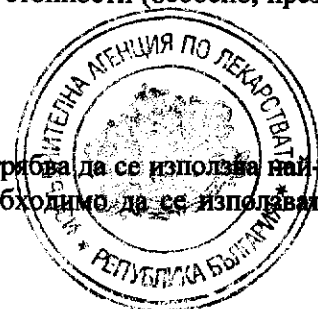
Тиамазол трябва да се прилага по време на бременност след стриктна индивидуална оценка на съотношението полза/риск и само при най-ниската ефективна доза, без допълнително приложение на тиреоидни хормони. Ако тиамазол се използва по време на бременност, препоръчва се внимателно наблюдение на майката, плода и новороденото (вж. точка 4.4).

Тиамазол преминава през плацентарната бариера и може да предизвика хипотиреоидизъм, гуша на плода, както и *aplasia cutis congenita* на скалпа на новороденото.

Лекарственият продукт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно наложително и други методи на лечение не могат да се прилагат. По време на бременност трябва да се използва най-ниската ефективна доза, която позволява поддържането на нивата на тиреоидните хормони на горната граница на нормалните стойности (особено, през последните три месеца).

##### Кърмене

Тиамазол се екскретира в кърмата. Поради това, при кърмещи жени, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, не по-висока от 10 mg на ден. Ако е необходимо, да се използват високи дози, пациентката трябва да спре да кърми детето си.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метизол не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето от нежеланите реакции възникват през първите 4-8 седмици от лечението, а интензивността им, както и честотата на появяване зависят от дозата на тиамазол.

Честотата на поява на нежеланите реакции, изброени по-долу, е определена при използване на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система: много чести – левкопения (честота при възрастни 12%, при деца 25%, при пациенти с нелекуван хипертиреозидизъм 10%); нечести – агранулоцитоза (в 0,4% от пациентите); с неизвестна честота – апластична анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Нарушения на метаболизма и храненето: с неизвестна честота - намаляване на апетита.

Нарушения на нервна система: с неизвестна честота – периферна невропатия, световъртеж.

Съдови нарушения: с неизвестна честота – васкулит.

Стомашно-чревни нарушения: с неизвестна честота - гадене, повръщане, коремна болка, сиаладенопатия, остър панкреатит.

Хепатобилиярни нарушения: с неизвестна честота – холестатична жълтеница, хепатонекроза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: чести – обрив и сърбеж (в 3-5% от пациентите); много редки – само отделни съобщения за остри форми на синдрома на Stevens-Johnson, включително и на генерализиран дерматит.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: с неизвестна честота – ставни болки, артрит, подобен на лупус синдром.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: с неизвестна честота – нефрит, възпаление на бъбречните съдове.

Общи нарушения: чести – висока температура; много редки, включително единични съобщения: докладвани са изолирани случаи на инсулинов автоимунен синдром (с рязко спадане на стойностите на кръвната захар).

#### Педиатрична популация

Честотата, типа и остротата на нежеланите реакции при деца изглеждат съпоставими с тези при възрастните. Остри реакции на свъхчувствителност на кожата са съобщавани както при възрастни пациенти, така и при деца, включително синдрома на Stevens-Johnson (много редки, включително единични съобщения: остри форми, включително генерализиран дерматит са описани в изолирани случаи).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване.

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София



Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да се наблюдават: гадене, повръщане, миалгия, констипация, главоболие, менструални нарушения (при жените), понижена телесна температура, увеличаване или поява на гуша, сомнолентност или сънливост и умора, увеличаване на телесното тегло, ксеродермия и безсъние.

В случай на предозиране, лечението включва:

- извеждането на тиамазол от организма (предизвикване на повръщане, промивка на стомаха, приемане на активен въглен),
- наблюдение на състоянието на пациента (газометрия, кръвна картина, серумни нива на електролити),
- симптоматично лечение.

Хемодиализата е неефективна при извеждането на тиамазол от организма.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: сярна съдържащи имидазолони производни, АТС код: N03В В02.

Тиамазол е метаболит на карбимазол, който инхибира синтезата на тиреоидни хормони. Използван, като субстрат за пероксидазната система на щитовидната жлеза, той инхибира инкорпорирането на йода в тирозина, съдържащ се в тиреоглобулина и в резултат на това инхибира синтезата на монойодтирозин, дийодтирозин, трийодтирозин, тироксин.

Той не повлиява нито количеството на вече синтезираните тиреоидни хормони, нито тяхното освобождаване. Поради това, ефектите на тиамазол се проявяват само няколко дни след приема на продукта.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

След орален прием тиамазол бързо се резорбира в стомашно-чревния тракт. Най-висока плазмена концентрация, която след орален прием на 60 mg тиамазол е около 1,184 µg/ml, настъпва 30-60 минути след приема на лекарствения продукт. Бионаличността е 93%, а обемът на разпределение е около 0,6 l/kg телесно тегло. Тиамазол се натрупва в щитовидната жлеза в активна форма. Практически, той не се свързва с плазмените протеини. Лекарственият продукт се метаболизира в черния дроб, а след това се елиминира с урината. Времето му на полуживот е 5-6 часа.

Обикновено, 7 седмици след началото на лечението, моментните концентрации на тироксина и трийодтиронина се връщат към нормалните (в едно проучване, в което продуктът е бил приеман в доза от 40 mg дневно, това време възлиза на 4 седмици).

#### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху животни показват, че тиамазол има възможен мутагенен и карциногенен потенциал.

### 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

#### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат



Картофено нишесте  
Повидон  
Талк  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Неизвестни.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.  
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките са опаковани в блистери от PVC/Al фолио, по 25 таблетки във всеки. Два блистери, заедно с листовка са поставени в картонена кутийка с печатен надпис отвън.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Майлан ЕООД  
Офис сграда „Сердика офиси“  
бул. Ситняково № 48, ет. 7  
1505 София  
България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 9900341

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 02/11/1999 г.  
Дата на последно подновяване: 07/06/2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2019 г.

