

23. juli 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Thiamazole "Uni-Pharma", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30207

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thiamazole "Uni-Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg thiamazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 179 mg lactosemonohydrat, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, flade tabletter med skrå kant, delekærv på den ene side og en diameter på 8,06 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hyperthyreose (thyreotoksikose) hos voksne, unge og børn over 3 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Doseringen bør justeres individuelt afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.

**Dosering**

Svære tilfælde

Begyndelsesdosis: 30-40 mg daglig fordelt på flere doser.

Lette tilfælde

Begyndelsesdosis: 10-20 mg daglig. Dosen kan deles i to daglige doser.

Vedligeholdelsesdosis

5-10 mg daglig.

I nogle tilfælde kan højere begyndelsesdoser være påkrævet – særligt i tilfælde med store strumaer og tidligere jodbehandling.

For vedligeholdelsesbehandling kan dosen reduceres på basis af patientens respons på behandling. Yderligere behandling med levothyroxin kan være påkrævet for at undgå hypothyreoidisme.

Pædiatrisk population

*Anvendelse til børn og unge (3-17 år)*

Den indledende dosering til behandling af børn og unge på over 3 år skal tilpasses efter patientens kropsvægt. Som hovedregel er begyndelsesdosen 0,5 mg/kg kropsvægt pr. dag, fordelt på to eller tre lige store doser.

For vedligeholdelsesbehandling kan dosen reduceres på basis af patientens respons på behandling. Yderligere behandling med levothyroxin kan være påkrævet for at undgå hypothyreoidisme.

Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 40 mg thiamazol.

*Anvendelse til børn (2 år eller yngre)*

Sikkerheden og virkningen af thiamazol hos børn, der er 2 år eller yngre, er ikke blevet undersøgt systematisk. Det frarådes derfor at anvende thiamazol til børn, der er 2 år eller yngre.

Særlige populationer

Hos patienter med nedsat leverfunktion er thiamazols plasmaclearance nedsat. Derfor bør dosen holdes så lav som muligt, og patienterne bør overvåges nøje – der henvises til pkt. 4.4 og 5.2.

Plasmahalveringstiden stiger også i tilfælde af nedsat nyrefunktion. Omhyggelig individuel dosisjustering under nøje overvågning er anbefalet. Dosen bør holdes så lav som muligt. Der henvises tillige til pkt. 4.4 og 5.2.

**Administration**

Tabletterne skal synkes med tilstrækkelig væske og ikke tygges på grund af dårlig smag.

Under højdoseret initial behandling af hyperthyreose kan de ovennævnte daglige doser inddeles og tages med regelmæssige intervaller i løbet af dagen.

Vedligeholdelsesdosen kan tages på en gang om morgenen under eller efter morgenmaden.

**4.3 Kontraindikationer**

Thiamazole "Uni-Pharma" må ikke anvendes til patienter med

* overfølsomhed over for thiamazol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
* svær overfølsomhed over for andre thionamidderivater, f.eks. carbimazol og propylthiouracil (vedrørende milde overfølsomhedsreaktioner over for thionamidderivater henvises der til pkt. 4.4),
* moderate til svære forstyrrelser i antallet af blodlegemer (granulocytopeni),
* allerede eksisterende kolestase, som ikke er forårsaget af hyperthyreose,
* tidligere beskadigelse af knoglemarven efter behandling med thiamazol eller carbimazol.
* Patienter med tidligere akut pancreatitis efter administration af thiamazol eller dets *prodrug* (carbimazol).

Kombinationsbehandling med thiamazol og thyroideahormoner er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Thiamazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med milde overfølsomheds­reaktioner i anamnesen (f.eks. allergiske udslæt, pruritus).

Thiamazol må kun anvendes som kortvarig behandling og under nøje monitorering hos patienter med forstørret struma og luftrørsforsnævring på grund af risikoen for strumavækst.

Der er rapporteret om indtræden af agranulocytose i ca. 0,3 til 0,6 % af alle tilfælde, og patienten skal gøres opmærksom på symptomerne herpå (stomatitis, pharyngitis, feber) inden opstart af behandlingen. Hvis et eller flere af disse symptomer ses, skal patienterne rådes til omgående at kontakte deres læge med henblik på en blodtælling. Det indtræder som regel i de første uger af behandlingen, men det kan stadig vise sig nogle måneder efter opstart af behandlingen og ved genoptagelse af behandlingen. Det anbefales at monitorere antallet af blodlegemer nøje før og efter indledning af behandlingen, især i tilfælde af allerede eksisterende mild granulocytopeni. Hvis det bliver bekræftet, at der er tale om agranulocytose, er det nødvendigt at seponere lægemidlet.

Andre myelotoksiske bivirkninger er sjældne ved brug af de anbefalede doser. De er indberettet ofte i forbindelse med meget høje doser thiamazol (ca. 120 mg om dagen). Disse doser må kun anvendes ved specielle indikationer (sygdom i svær grad, thyreotoksisk krise). Hvis der opstår knoglemarvstoksicitet under behandlingen med thiamazol, skal lægemidlet seponeres, og om nødvendigt skiftes der til et antithyreoidt lægemiddel fra en anden lægemiddelgruppe.

Thiamazol skal anvendes med forsigtighed hos patienter med leversygdomme. Thiamazol kan forårsage leversygdom. Behandlingen skal seponeres, hvis abnorm leverfunktion forekommer. Halveringstiden kan forlænges i tilfælde af nedsat leverfunktion.

Der er risiko for krydsallergi mellem carbimazol, thiamazol og propylthiouracil.

Overdreven dosering kan medføre subklinisk eller klinisk hypothyreoidisme og strumavækst på grund af forhøjede TSH-niveauer. Derfor skal thiamazol-dosis reduceres, så snart der er opnået en euthyreoid metabolisk tilstand, og om nødvendigt skal der desuden gives levothyroxin. Det har ingen gavnlig effekt at seponere thiamazol helt og fortsætte med levothyroxin alene.

Strumavækst under behandling med thiamazol til trods for TSH-undertrykkelse skyldes den underliggende sygdom og kan ikke forebygges af yderligere behandling med levothyroxin.

Det er af afgørende betydning at opnå normale TSH-niveauer for at minimere risikoen for indtræden eller forværring af endokrin orbitopati. Denne tilstand er dog ofte uafhængig af thyreoideasygdommens forløb. En sådan komplikation udgør ikke en grund til at ændre det adækvate behandlingsregimen og skal ikke anses for at være en bivirkning ved den korrekt udførte behandling.

Hos en lille procentdel af patienterne kan der opstå sen hypothyreoidisme efter antithyreoid behandling uden yderligere ablative tiltag. Dette er sandsynligvis ikke en bivirkning ved lægemidlet, men skal anses for at være inflammatoriske og destruktive processer i parenkymvævet i thyreoidea på grund af den underliggende sygdom.

Når det patologisk øgede energiforbrug ved hyperthyreoidisme reduceres, kan det medføre en (generelt ønsket) vægtøgning under behandlingen med thiamazol. Patienterne skal informeres om, at forbedring af det kliniske billede tyder på en normalisering af deres energiforbrug.

Monitorering af serum-thyroxin er nødvendig. Forsigtighed er nødvendig ved intratorakal struma, som kan vokse under behandling. Ved intratorakal struma kan der opstå trakeal obstruktion.

Thiamazole "Uni-Pharma" indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, Lapp-laktasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandlingen.

Brugen af thiamazol hos gravide kvinder skal baseres på en individuel vurdering af fordele og risici. Hvis thiamazol anvendes under graviditet, bør det ske under anvendelse af den laveste virksomme dosis uden yderligere administration af thyroideahormoner. Nøje overvågning af moderen, fostret og det nyfødte barn er påkrævet (se pkt. 4.6).

Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af akut pancreatitis hos patienter, der fik thiamazol eller dets *prodrug* (carbimazol). I tilfælde af akut pancreatitis bør thiamazol seponeres øjeblikkeligt. Patienter med tidligere akut pancreatitis efter administration af thiamazol eller dets *prodrug* (carbimazol) må ikke få thiamazol. Geneksponering kan medføre recidiv af akut pancreatitis med nedsat tid til debut.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Jodmangel øger thyreoideas respons på thiamazol, hvorimod jodoverskud nedsætter responset.

Der kendes ikke til andre direkte interaktioner med andre lægemidler.

Der skal dog tages højde for, at metaboliserings- og eliminationshastigheden af andre lægemidler kan være øget i forbindelse med hyperthyreoidisme. Dette normaliseres i takt med normaliseringen af thyroideafunktionen. Doseringen skal tilpasses efter behov.

Der er desuden evidens for, at korrektion af hyperthyreoidisme kan normalisere den øgede aktivitet af antikoagulantia hos hyperthyreoide patienter.

Der er ikke udført interaktionsstudier hos pædiatriske patienter.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandlingen (se pkt. 4.4).

Graviditet

I tilfælde af hyperthyroidisme hos gravide kvinder bør relevant behandling iværksættes for at forebygge alvorlige komplikationer hos moderen og fostret. Dog er hyperthyreoidisme forårsaget af behandling med upassende thiamazoldoser også forbundet med en tendens til abort.

Thiamazol kan krydse placentabarrieren.

På grundlag af humane data fra epidemiologiske studier og spontane indberetninger formodes thiamazol at forårsage medfødte misdannelser, når det administreres under graviditet, især i første trimester af graviditeten og ved høje doser.

De indberettede misdannelser omfatter aplasia cutis congenita, kraniofaciale misdannelser (choanal atresi, facial dysmorfisme), navlebrok, øsofageal atresi, ductus omphaloentericus-anomali og ventrikelseptumdefekt.

Thiamazol må kun administreres under graviditet efter en kritisk vurdering af benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient og kun ved den laveste virksomme dosis uden yderligere administration af thyroideahormoner. Hvis thiamazol anvendes under graviditet, anbefales nøje overvågning af moderen, fostret og det nyfødte barn (se pkt. 4.4).

Amning

Thiamazol udskilles i human mælk, hvor det kan nå koncentrationer, der svarer til serumniveauerne hos moderen, så der er en risiko for udvikling af hypothyreoidism hos spædbarnet.

Det er muligt at amme under behandlingen med thiamazol, dog kun ved brug af lave doser på op til 10 mg daglig uden yderligere administration af thyroideahormoner.

Den nyfødtes skjoldbruskkirtelfunktion skal monitoreres regelmæssigt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Thiamazol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne, der er anført herunder, er klassificeret ifølge MedDRA hyppighed og organklasse. Kategorier for hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er dosisafhængige.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**  Meget almindelig (≥ 1/10)  Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)  Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)  Meget sjælden (< 1/10.000) | Granulocytopeni.  Leukopeni.  Agranulocytose. Der henvises til pkt. 4.4. Trombocytopeni.  Aplastisk anæmi, lymfadenopati.  Pancytopeni. |
| **Det endokrine system**  Ikke kendt | Autoimmunt insulinsyndrom (med udtalt fald i blodglucoseniveauerne). |
| **Nervesystemet**  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)  Meget sjælden (< 1/10.000) | Smagsforstyrrelser (dysgeusi, ageusi). Svimmelhed.  Neuritis, polyneuropati. |
| **Vaskulære sygdomme**  Meget sjælden (< 1/10.000) | Vasculitis. |
| **Mave-tarm-kanalen**  Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)  Ikke kendt | Kvalme eller opkastning, mave-smerter.  Sialoadenitis.  Akut pancreatitis. |
| **Lever og galdeveje**  Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Abnorm leverfunktion, gulsot.  Hepatisk nekrose. |
| **Hud og subkutane væv**  Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Allergiske hudreaktioner af varierende grad (pruritus, udslæt, urticaria).  Mukokutant syndrom. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)  Meget sjælden (< 1/10.000) | Artritis, artralgi (især i tommelfingeren).  Myalgi. |
| **Nyrer og urinveje**  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Nefrit. |
| **Almene symptomer og reaktioner ved administrationsstedet**  Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)  Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Feber.  Drug fever. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Smagsforstyrrelser (dysgeusi, ageusi). Kan forsvinde efter behandlingsophør. Normalisering kan dog tage flere uger.

Der er rapporteret om individuelle tilfælde af kolestatisk gulsot eller toksisk hepatitis. Symptomerne forsvinder som regel efter seponering af lægemidlet. Klinisk uanselige tegn på kolestase under behandlingen skal differentieres fra forstyrrelser, der er forårsaget af hyperthyreodisme, såsom stigning i GGT (Gamma-Glutamyltransferase) og alkalisk fosfatase eller dets knogle-specifikke isoenzym.

Allergiske hudreaktioner af varierende grad (pruritus, udslæt, urticaria). De har som regel et mildt forløb og forsvinder ofte ved fortsat behandling.

Artritis og artralgi (især i tommelfingeren) kan udvikles gradvist og endog opstå efter adskillige måneders behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Myksødem, agranulocytose, evt. hypoglykæmi, leverpåvirkning kan forekomme som følge af overdosering. Overdosering kan endvidere medføre hypothyreoidisme med tilsvarende symptomer på nedsat metabolisme og, via feedback-effekten, til aktivering af adenohypofysen med efterfølgende strumavækst. Dette kan undgås ved at reducere dosis, så snart der er opnået euthyreoid metabolisk tilstand, og om nødvendigt ved desuden at administrere levothyroxin (se pkt. 4.2).

Behandling

Symptomatisk behandling.

Ventrikeltømning, kul og observation. Kontrol af knoglemarvs- og leverfunktion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: H 03 BB 02. Antithyroide præparater, svovlholdige imidazol-derivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Thiamazol hæmmer dosisafhængigt indbygningen af jod i thyrosin og derved nysyntesen af thyreoideahormoner. Denne egenskab muliggør symptomatisk behandling af hyperthyroidisme uanset sygdommens årsag. Det kan ikke i øjeblikket fastslås med sikkerhed, om thiamazol også påvirker det "naturlige forløb" af den immunologisk inducerede type af hyperthyreoidisme (Graves sygdom), dvs. hvorvidt det undertrykker den underliggende immunopatogenetiske proces. Frigørelsen af tidligere syntetiserede thyreoideahormoner fra thyreoidea påvirkes ikke. Dette forklarer, hvorfor længden af latensperioden indtil normalisering af serumkoncentrationerne af thyroxin og trijodthyronin – og dermed indtil klinisk forbedring – varierer i individuelle tilfælde. Hyperthyroidisme, der skyldes frigørelse af hormoner efter destruering af thyreoideaceller, f.eks. efter behandling med radioaktivt jod eller ved thyreoiditis, påvirkes heller ikke.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption/fordeling

Thiamazol absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Biotilgængeligheden er   
93 %. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 30-60 minutter. Begyndende virkning indtræder efter ca. 8 timer. Bindes ikke til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Plasmahalveringstid er 3-5 timer. Plasmahalveringstiden øges ved nedsat lever- og nyrefunktion. Metaboliseres i leveren og udskilles med urinen. Mindre end 12 % af indgiven dosis udskilles uomdannet.

Thiamazol krydser placenta og udskilles i brystmælk.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

LD50 hos mus er 860 mg/kg kropsvægt ved oral administration, mens den er 2.250 mg/kg kropsvægt hos rotter.

Kronisk toksicitet

Kronisk toksicitet af thiamazol hos rotter er 2.627 mg/kg kropsvægt, hvilket omtrent svarer til akut toksicitet.

Mutagenese og tumorfrembringende potentiale

Mutagenicitetsstudier af thiamazol er begrænset. De tilgængelige data har ikke vist tegn på mutagene virkninger.

Efter langvarig oral administration af høje doser thiamazol hos rotter blev der observeret en høj forekomst af thyreoidea-tumorer. Respektive virkninger hos mennesker efter thyreostatisk behandling er ikke kendt.

Reproduktionstoksicitet

Se pkt. 4.3 og 4.6.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat

Talcum

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gennemsigtigt PVC-/aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 100, 105 og 125 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1

145 64 Kifissia

Grækenland

**Repræsentant**

Orifarm Generics A/S

Energivej 5

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57465

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. april 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. juli 2020