

## **Состав**

*действующее вещество:* тиамазол;

1 таблетка содержит тиамазола 5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза порошкообразная; тальк гипромеллоза 2910/15; магния стеарат VS; натрия крахмала (тип С) кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка для таблеток 5 мг:* диметикон 100, макрогол 400, титана диоксид Е 171, железа оксид желтый Е172, гипромеллоза 2910/15.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства: таблетки по 5 мг:* светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой для деления с обеих сторон.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитиреоидные средства. Серосодержащие производные имидазола. Код АТХ Н03В В02.

## **Фармакодинамика**

Тиамазол независимо от дозировки ингибирует включение йода в тирозин, а следовательно, ингибирует неосинтез гормонов щитовидной железы. Это свойство позволяет проводить симптоматическое лечение гипертиреоза независимо от этиологии. Влияет тиамазол, кроме этого, на естественный ход заболевания при иммунологически обусловленной форме гипертиреоза (болезни Грейвса), то есть подавляет он иммунопатогенетичный процесс, лежащий в основе заболевания, на сегодня не определены.

Тиамазол не влияет на секрецию предварительно синтезированных тиреоидных гормонов, этим объясняется в отдельных случаях разная продолжительность латентного периода действия препарата до нормализации концентрации тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови, а вследствие этого - к улучшению клинической картины. Препарат не влияет также на гипертиреоз, развившийся вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток

щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите).

## **Фармакокинетика**

Тиамазол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 0,4-1,2 часа. Связывается с белками плазмы крови очень незначительно. Тиамазол накапливается в щитовидной железе и медленно метаболизируется в ней. Несмотря на колебания уровней сыворотки крови, накопление тиамазола в щитовидной железе все еще приводит к образованию плато концентрации, вследствие чего продолжительность действия сохраняется в течение примерно 24 часов после приема разовой дозы. Согласно последним данным кинетика метаболизма тиамазола не зависит от функции щитовидной железы. Период полувыведения составляет около 3-6 часов. У пациентов с печеночной недостаточностью он более длительный. Тиамазол выводится с мочой и желчью, в меньшей степени - с калом, что свидетельствует о энтерогепатической циркуляции. Выводится с мочой (70% в течение 24 часов). Лишь небольшое количество тиамазола выводится в неизменном виде. Опыт по фармакологической активности метаболитов на сегодня отсутствует. Доступные ограниченные данные фармакокинетики тиамазола у больных с нарушениями функции почек и печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Отсутствуют данные относительно повторного применения дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

Лечение гипертиреоза, включая:

- консервативное лечение гипертиреоза, особенно с отсутствующим или малых размеров зобом;
- подготовку к хирургическому лечению при всех формах гипертиреоза;
- подготовку к лечению радиоактивным йодом, особенно пациентов с тяжелой формой гипертиреоза;
- промежуточную терапию после лечения радиоактивным йодом;
- профилактическое лечение пациентов с субклинической формой гипертиреоза, автономными аденомами или тиреотоксикозом в анамнезе, требующих воздействия йода (например, диагностика с применением йодсодержащих контрастных препаратов).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к тиамазола, других производных тионамидов или к любому компоненту препарата.

Умеренные и тяжелые нарушения количественного состава крови (гранулоцитопения).

Холестаз перед началом лечение, не вызванный тиреотоксикозом.

Поражение костного мозга при проведенной ранее терапии тиамазолом или карбимазола.

Острый панкреатит в анамнезе после приема тиамазола или пролекарства карбимазола.

Совместная терапия тиамазолом и тиреоидными гормонами в период беременности противопоказана (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Недостаток йода повышает восприимчивость щитовидной железы к тиамазолу, а избыток йода - снижает ее. Непосредственные взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны. Однако следует учитывать, что метаболизм и вывод других лекарственных средств при гипертиреозе может увеличиваться. Эти показатели нормализуются при восстановлении функции щитовидной железы. В случае необходимости дозирования следует корректировать. Кроме того, коррекция гипертиреоза может нормализовать повышенную активность антикоагулянтов у пациентов с гипертиреозом.

Исследований лекарственных взаимодействий с участием педиатрических пациентов не проводили.

### **Особенности применения**

Препарат Тирозол не рекомендуется применять пациентам с реакциями гиперчувствительности средней степени тяжести в анамнезе (например, аллергическая сыпь, зуд).

Пациентам, имеющим зуб очень больших размеров и сужение трахеи, следует в течение как можно более короткого периода и под наблюдением врача применять препарат Тирозол в связи с риском роста зоба.

*Миелотоксичности.*

Агранулоцитоз отмечался примерно у 0,3-0,6% случаев. Перед началом лечения пациентов необходимо проинформировать про сопутствующие симптомы агранулоцитоза (стоматит, фарингит, лихорадка). Обычно симптомы возникают в течение первых недель лечения, однако их появление возможно через несколько месяцев или во время повторного курса лечения. Рекомендуется тщательно контролировать показатели крови до и после начала терапии, особенно у пациентов, страдающих гранулоцитопенией умеренной степени. В случае развития любого из вышеупомянутых симптомов, особенно в течение первых недель лечения, следует немедленно обратиться к врачу для проведения анализа крови.

*В случае подтверждения агранулоцитоза необходимо прекратить дальнейшую терапию препаратом.*

В случае применения препарата в рекомендованных дозах побочные реакции, обусловленные токсическим действием на костный мозг, возникали редко. Часто сообщалось о развитии таких реакций при приеме очень высоких доз тиамазола (около 120 мг в сутки). Такие дозы назначают по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз). При появлении симптомов токсического действия на костный мозг на фоне лечения тиамазолом необходимо прекратить дальнейшее применение препарата и при необходимости перейти на применение анти tireоидного лекарственного средства другой группы.

*Острый панкреатит.*

В постмаркетинговый период сообщалось о развитии острого панкреатита у пациентов, принимавших лекарственные средства, содержащие тиамазол или пролекарства карбимазола. Пациентам, у которых развился острый панкреатит, следует немедленно прекратить прием тиамазола. Тиамазол не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый панкреатит на фоне приема тиамазола или пролекарства карбимазола. Повторное назначение может привести к рецидиву острого панкреатита, при этом время рецидива уменьшается.

*Женщины репродуктивного возраста и беременные.*

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии тиамазолом. Беременным тиамазол следует назначать только после тщательной оценки пользы/риска и только в низких эффективных дозах без дополнительного введения гормонов щитовидной железы. При назначении во время беременности следует проводить тщательный мониторинг состояния женщины, плода и новорожденного (см. Раздел

«Применение в период беременности или кормления грудью»).

### *Контроль гипертиреоза.*

Избыток препарата в организме после приема очень высоких доз может привести к развитию субклинического или клинического гипотиреоза или роста зоба за счет повышения уровня секреции тиреотропного гормона. В связи с этим дозу тиамазола необходимо уменьшить сразу после восстановления нормального функционирования щитовидной железы, при необходимости дополнительно назначают левотироксин. Прекращать полностью лечения тиамазолом и применять только левотироксин нецелесообразно. Увеличение зоба на фоне терапии с применением препарата Тирозол, вопреки подавлению секреции тиреотропного гормона, возникает вследствие самого заболевания и не может быть предупреждено дополнительным приемом левотироксина. Обеспечение нормального уровня секреции тиреотропного гормона важно для минимизации риска проявления или ухудшение эндокринной офтальмопатии. Однако данная патология часто не зависит от течения заболевания щитовидной железы. Подобные осложнения не является причиной для изменения адекватного режима лечения и не является побочной реакцией при правильном проведении курса лечения. В редких случаях после проведения курса антитиреоидной терапии без дополнительного хирургического вмешательства наблюдалось развитие позднего гипотиреоза. Вероятно, это не побочная реакция на препарат, а результат воспалительных и деструктивных процессов в паренхиме щитовидной железы, вызванных основным заболеванием. За счет снижения патологически повышенных затрат энергии при гипертиреозе может увеличиваться масса тела на фоне лечения тиамазолом. Пациенты должны быть проинформированы, что улучшение клинической картины свидетельствует о нормализации затрат энергии.

### *Вспомогательные вещества.*

Тирозол содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует применять этот препарат.

Тирозол содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, не является клинически значимым.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Тиамазол не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность.

Необходимо проводить адекватное лечение гипертиреоза беременных для предотвращения серьезных осложнений у беременной и плода. Тиамазол может проникать через плацентарный барьер. Анализ информации, полученной в результате исследований и из спонтанных сообщений, обнаружил закономерность возникновения врожденных аномалий в результате приема высоких доз тиамазола, особенно в первом триместре беременности.

Наиболее частыми врожденными пороками является аплазия кожи головы у новорожденных, матери которых получали тиамазол в период беременности, черепно-лицевые пороки развития (атрезия хоан, лицевой дисморфизм), экзомфалоз, атрезия пищевода, аномалия омфаломезентериальной пролива и дефект межжелудочковой перегородки.

Тиамазол нужно назначать при беременности только после тщательной оценки пользы/риска в низких эффективных дозах без дополнительного введения тиреоидных гормонов. Если тиамазол применяют при беременности, рекомендуется тщательный мониторинг состояния беременной, плода и новорожденного.

### Кормление грудью.

Тиамазол проникает в грудное молоко, где его концентрация достигает концентрации в сыворотке крови матери, чем обусловлен риск развития гипотиреоза у ребенка.

Во время кормления грудью тиамазол назначать в низких эффективных дозах, не превышающих 10 мг в сутки, без дополнительного назначения гормонов.

Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

## **Способ применения и дозы**

Тиамазол активного метаболита карбимазола, однако 1 мг тиамазола не является эквивалентным 1 мг карбимазола. Это необходимо учитывать в начале лечения тиамазолом или при переходе с карбимазола на тиамазол. Следует соблюдать приведенные рекомендаций по дозировке.

Суточную дозу применять однократно или в несколько приемов в течение дня. В начале лечения разовые дозы следует принимать в течение дня через равные промежутки времени. Поддерживающую дозу принимать за один прием во время или после завтрака.

Таблетки принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Если был пропущен один прием препарата, увеличивать дозу при следующем приеме не требуется.

*Общие рекомендации по дозировке.*

*Взрослым.*

В зависимости от степени тяжести заболевания и поступления йода в организм рекомендуемая доза для взрослых составляет 10-40 мг в сутки. Во многих случаях угнетение выработки гормона щитовидной железы обеспечивается при приеме 20-30 мг Тирозол в сутки. В случае заболевания легкой степени тяжести назначать препарат в более низкой дозировке, при тяжелой степени заболевания необходимо применять Тирозол в начальной дозе 40 мг в сутки.

Корректировка дозы проводить индивидуально, учитывая активность процессов метаболизма, обусловленных уровнем выработки гормона щитовидной железы.

Для проведения поддерживающей терапии рекомендуется такая дозировка:

- поддерживающая доза Тирозол - по 5-20 мг в сутки в комбинации с левотироксином для профилактики гипотиреоза;
- в виде монотерапии по 2,5-10 мг препарата Тирозол в сутки.

В случае тиреотоксикоза, обусловленного повышенным содержанием йода, возможно применение препарата в высоких дозах.

*Консервативное лечение тиреотоксикоза.*

Целью терапии является достижение эутиреоидного состояния железы и длительной ремиссии после ограниченной продолжительности лечения. В зависимости от выбора пролеченных пациентов, ремиссия может быть достигнута максимально у 50% пациентов через год после терапии. Было выяснено, что при достижении ремиссии значительно отличается в зависимости от исходных показателей. Вероятными влияющими факторами являются тип гипертиреоза (иммуногенной или неиммуногенной), длительность лечения, дозировка тиамазола, а также источник получения йода: пищевой или ятрогенный.

При консервативном лечении гипертиреоза продолжительность терапии препаратом Тирозол составляет от 6 месяцев до 2 лет (в среднем - в течение 1 года). Возможность продления периода ремиссии зависит от продолжительности терапии.

Если не удастся обеспечить ремиссию, а проведение других терапевтических мероприятий невозможно, Тирозол можно применять для длительной терапии в низких эффективных дозах без добавления или в сочетании с низкой дозой левотироксина.

Пациентам с сужением трахеи и зубом очень больших размеров Тирозол следует применять в течение короткого периода. Длительная терапия может привести к росту зоба.

Подготовка к хирургическому лечению при всех формах гипертиреоза.

Кратковременная подготовительная терапия (в течение 3-4 недель, в некоторых случаях препарат можно применять дольше) способствует восстановлению эутиреоидного состояния, за счет чего уменьшаются риски, обусловленные хирургическим вмешательством.

Хирургическое вмешательство проводится сразу после достижения эутиреоидного состояния. Если такое вмешательство не проводят, необходимо применять левотироксин. Терапию можно заканчивать за день до операции.

Повышенную хрупкость и готовность к кровоточивости тканей щитовидной железы, вызванные тиамазолом, можно компенсировать дополнительным предоперационным введением йода в высоких дозах за 10 дней до операции (йодотерапия за Пламмер).

*Подготовка к лечению радиоактивным йодом.*

Препарат применять для достижения эутиреоидного состояния до начала терапии с применением радиоактивного йода. Предшествующая терапия препаратом Тирозол особенно необходима пациентам с тиреотоксикозом тяжелой степени, поскольку наблюдались отдельные случаи тиреотоксического криза после проведения лечения йодом без предварительной терапии препаратом Тирозол.

*Примечание.* Следует учитывать, что производные тионамиды могут снижать чувствительность тканей щитовидной железы к лучевой терапии. При проведении запланированной терапии с применением радиоактивного йода в связи с автономными аденомами необходимо провести предварительную терапию препаратом Тирозол для предупреждения активации паранодулярной

ткани.

### *Терапия в латентный период действия радиоактивного йода.*

Продолжительность терапии и дозы препарата Тирозол подбирают индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания, а также с учетом периода до начала действия радиоактивного йода (примерно 4-6 месяцев).

Профилактическое лечение пациентов с риском развития гипертиреоза в результате введения препаратов йода с целью проведения диагностики.

Обычно рекомендуемая доза составляет 10-20 мг Тирозол в сутки и/или 1 г перхлората ежедневно в течение 10 дней (например, при необходимости введения рентген контрастного средства, выводится почками).

продолжительность профилактического

лечения определяют с учетом продолжительности периода, в течение которого препараты йода находятся в организме.

### *Особые группы пациентов.*

#### Пациенты с нарушениями функции печени.

У пациентов с нарушениями функции печени снижается скорость вывода тиамазола. В связи с этим препарат рекомендуется применять в низких эффективных дозах, в период терапии препаратом необходимо проводить мониторинг состояния пациента.

#### Пациенты с почечной недостаточностью.

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется индивидуальное корректировки дозы и постоянный мониторинг, поскольку недостаточно данных о фармакокинетических свойствах препарата у этой группы пациентов.

#### Пациенты пожилого возраста.

Пациентам пожилого возраста рекомендуется индивидуальное корректировки дозы и постоянный мониторинг, данных по накоплению препарата в организме нет. Препарат рекомендуется применять в низких эффективных дозах.

## **Дети**

### *Дети и подростки (3-17 лет)*

Начальную дозу для лечения детей и подростков (3-17 лет) рассчитывают в соответствии с массой тела пациента.

Как правило, лечение начинают с 0,5 мг/кг, разделенных на два или три приема в равных дозах в сутки. Поддерживающую дозу можно уменьшить в зависимости от индивидуальной реакции пациента на терапию и назначать один раз в сутки. Чтобы избежать гипотиреоза, может потребоваться дополнительный прием левотироксина. Общая суточная доза не должна превышать 40 мг тиамазола.

*Дети до 2-х лет.*

Безопасность и эффективность применения тиамазола детям до 2-х лет не исследованы.

Применение тиамазола детям до 2-х лет не рекомендуется.

### **Передозировка**

Передозировка приводит к развитию гипотиреоза с соответствующими симптомами замедление метаболизма и по механизму обратной связи - активации аденогипофиза с последующим ростом зоба.

Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения эутиреоидного состояния и в случае необходимости дополнительно назначить препараты левотироксина. Негативные последствия случайного приема высоких доз тиамазола неизвестны.

### **Побочные реакции**

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000, < 1/100$ ), редко ( $> 1/10000, < 1/1000$ ), очень редко ( $1/10000$ ), неизвестно (нельзя установить на основании доступных данных).

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Нечасто: агранулоцитоз (встречается примерно в 0,3-0,6% случаев). Может также проявляться через недели или месяцы после начала лечения, требует отмены препарата. В большинстве случаев агранулоцитоз исчезает самостоятельно.

Очень редко: тромбоцитопения, панцитопения, генерализованная лимфаденопатия.

*Со стороны эндокринной системы.*

Очень редко: инсулиновый аутоиммунный синдром (с ярко выраженным снижением уровня глюкозы крови).

*Со стороны нервной системы.*

Редко: редко возникают нарушения вкусовых ощущений (дисгевзия, агевзия), самостоятельно проходят после прекращения применения препарата. Однако вкусовые ощущения могут восстанавливаться несколько недель.

Очень редко: невриты, полинейропатия.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Очень редко: острое воспаление слюнных желез.

Неизвестно: острый панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Очень редко: описано отдельные случаи холестатической желтухи или токсического гепатита. Симптомы, как правило, исчезают после отмены препарата. Клинические малозаметные симптомы застоя желчи в период лечения следует отличать от дисфункций, вызванных гипертиреозом, таких как повышение уровня  $\gamma$ -глутамил трансферазы и щелочной фосфатазы или повышение уровня специфического костного изофермента щелочной фосфатазы.

*Со стороны кожи и подкожной ткани.*

Очень часто: аллергические кожные реакции различной степени тяжести (зуд, сыпь, крапивница). Обычно возникают аллергические кожные реакции умеренной степени тяжести, часто исчезают при дальнейшей терапии.

Очень редко: тяжелые формы аллергических реакций, включая генерализованные дерматиты; алопеция красная волчанка, индуцированный лекарственным средством.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани.*

Часто: артралгия, может развиваться постепенно и возникать даже через несколько месяцев терапии.

## *Общие расстройства.*

Редко: медикаментозная лихорадка.

*Дети.* Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей ожидаются подобными тем, которые наблюдаются у взрослых пациентов.

Очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций гиперчувствительности, таких как генерализованный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, у взрослых пациентов и детей.

## **Срок годности**

4 года. Не применять после истечения срока годности.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте!

## **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 5 блистеров в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Мерк Хелскеа КГаА.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).