

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Propycil 50

50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg propyltiouracilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 73,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele okrúhle bikonvexné tablety s deliacou ryhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Hypertyreóza u pacientov s Basedowovou chorobou (Gravesovou chorobou) a autonómnym toxickým adenómom štítnej žľazy.
- Príprava na tyreoidektómiu alebo liečbu hypertyreózy rádioaktívnym jódom.

Propycil je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 až 10 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Propyltiouracil sa zvyčajne podáva každých 6 až 8 hodín.

Dospelí, dospievajúci a deti staršie ako 10 rokov

Počiatočná dávka u miernej hypertyreózy je 100 – 300 mg propyltiouracilu (PTU) denne v 2-3 rozdelených dávkach po 50-100 mg (1-2 tablety). Udržiavacia dávka je 50 až 150 mg PTU (1 až 3 tablety denne). V závažných prípadoch a po kontaminácii jódom sa odporúčajú vyššie počiatočné dávky od 300 až 600 mg PTU (6 -12 tabliet/deň rozdelených do 4 až 6 jednotlivých dávok).

Deti vo veku 6 až 10 rokov

Počiatočná dávka je 50-150 mg (1-3 tablety) PTU denne a približne 25-50 mg PTU (1/2-1 tableta) denne ako udržiavacia dávka.

Novorodencom s hypertyreózou sa podáva dávka 5-10 mg PTU/kg telesnej hmotnosti denne, rozdelená do troch jednotlivých dávok. Pri nedostatočnej odpovedi na liečbu sa odporúča dávku zvýšiť o 50-100 %.

Odporúčaná udržiavacia dávka je 3-4 mg PTU/kg telesnej hmotnosti/deň.

V súlade s biologickým polčasom materských imunoglobulínov sa dá spontánny ústup hypertyreózy očakávať po 2 až 3 mesiacoch.

Deťom vo veku 6 až 10 rokov sa na základe pozitívnej reakcie na liečbu odporúča nižšia dávka z uvedeného rozsahu dávok.

Starší pacienti

Odporúča sa dávka na dolnej hranici normálneho rozsahu dávok.

Znížená funkcia obličiek

U mierne až stredne poškodenej funkcii obličiek sa má dávka Propycilu 50 znížiť o 25 %, keď je funkcia poškodená o 50 %.

Znížená funkcia pečene

U pacientov s poškodenou funkciou pečene je potrebné zvážiť zníženie dávky Propycilu 50. Odporúča sa adekvátne vyšetriť funkciu obličiek a pečene pred začiatkom liečby Propycilom 50.

4.3 Kontraindikácie

Propycil je kontraindikovaný pri precitlivenosti (alergii) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Propycil 50 je kontraindikovaný pri závažných nežiaducich účinkoch vo vzťahu k liečbe s PTU (propyltiouracilom), ak sú známe z anamnézy (zvlášť po agranulocytóze a ťažkom poškodení funkcie pečene hepatitídou).

Propycil 50 sa musí podávať pod prísny dohľadom lekára pri už existujúcej odchýlke v krvnom obraze a pri zvýšení transamináz alebo enzýmov indikujúcich cholestázu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Agranulocytóza sa môže vyvinúť počas niekoľkých hodín. Pretože vznik sa zvyčajne nedá predpokladať aj napriek monitorovaniu krvného obrazu, je potrebné informovať pacienta o klinických príznakoch agranulocytózy (horúčka, nevoľnosť, tonzilitída, angína, stomatitída) a aj o nutnosti urobiť aktuálny krvný obraz.

Pred začatím liečby Propycilom sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz. Počas liečby je nutné krvný obraz monitorovať. Pri podozrení na agranulocytózu sa podávanie Propycilu musí ihneď prerušiť. Ďalej po konzultácii s hematológom treba zvážiť aplikáciu faktoru stimulujúceho granulocyty (G-CSF) (pozri časť 4.8.)

Tablety Propycil 50 obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

V súvislosti s propyltiouracilom bolo hlásených niekoľko prípadov ťažkého poškodenia pečene u dospelých a detí, vrátane smrteľných prípadov a prípadov vyžadujúcich transplantáciu pečene. Čas do vzniku týchto nežiaducich účinkov bol rôzny, vo väčšine prípadov došlo k poškodeniu pečene do 6 mesiacov. V prípade, že sa počas liečby propyltiouracilom vyskytnú významné abnormality pečeneových enzýmov, liečba sa má okamžite prerušiť (pozri časť 4.8).

Počas liečby PTU sa môže vplyvom antineutrofilných cytoplazmatických protilátok vyvinúť klinicky závažná vaskulitída (ANCA, pozri aj časť 4.8 Poruchy imunitného systému). Pacienta je potrebné poučiť, aby pri prvých klinických príznakoch vaskulitídy informoval lekára, ktorý rozhodne, či je potrebné okamžité prerušenie liečby PTU a je potrebné ďalšie diagnostikovanie zdravotného stavu.

U detí sa môže Propycil 50 môže použiť len vtedy, keď inými dostupnými postupmi zlyhala kontrola funkcií štítnej žľazy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie iných liekov s Propycilom 50

Podanie tyroxínu znižuje vychytávanie propyltiouracilu štítnou žľazou a okrem toho je potrebná výraznejšia supresia tvorby vlastného hormónu, takže na docielenie porovnateľného tyreostatického účinku je potom potrebná vyššia dávka propyltiouracilu.

Pri súčasnom podaní jódu alebo po predchádzajúcom zaťažení organizmu látkami, obsahujúcimi jód alebo kontrastnými látkami pri RTG vyšetrení, sa môže antityreoidálny účinok Propycilu 50 znížiť a normalizácia funkcie štítnej žľazy zreteľne oneskoriť.

Interakcie Propycilu s inými liekmi

Liečba propyltiouracilom môže ovplyvniť neviazanú účinnú frakciu propranololu a derivátov kumarínu v takom rozsahu, že môže byť potrebné vytitrovať dávku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je potrebné informovať o potenciálnych rizikách používania propyltiouracilu počas gravidity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

Gravidita

Hypertyreóza u matky počas tehotenstva je spojená so zvýšeným počtom potratov, mŕtvo narodených plodov a malformácií. Hypotyreóza u matky zároveň súvisí so zvýšeným počtom potratov.

Hypotyreóza u gravidných žien sa má primerane liečiť, aby sa predišlo závažným komplikáciám u matky a plodu.

Tvorba hormónu plodom začína v 10. až 14. týždni gravidity. Dávka tyreostatík má byť čo najnižšia, aby sa predišlo potratu, hypotyreóze a strume u plodu. V poslednom trimestri často spontánne hypertyreóza vymizne. Miernu hypertyreózu znášajú tehotné ženy lepšie než samotnú hypotyreózu.

Propyltiouracil prechádza cez ľudskú placentu.

Štúdie na zvieratách týkajúce sa reprodukčnej toxicity sú nedostatočné. Epidemiologické štúdie poskytujú protichodné výsledky, pokiaľ ide o riziko vrodených malformácií.

Pred liečbou propyltiouracilom počas gravidity je potrebné posúdiť individuálny pomer prínosu a rizika. Propyltiouracil sa má počas gravidity podávať v najnižšej účinnej dávke bez ďalšieho podávania hormónov štítnej žľazy. Ak sa propyltiouracil používa počas gravidity, odporúča sa pozorné sledovanie matky, plodu a novorodenca. Hodnoty voľných tyreoidálnych hormónov sa majú pohybovať v hornom rozmedzí referenčných hodnôt a hodnoty TSH majú byť nízke alebo nestanoviteľné.

Dojčenie

Počas dojčenia je propyltiouracil považovaný za liek voľby, pretože jeho koncentrácia v materskom mlieku dosahuje len jednu desatinu hodnoty koncentrácie v sére matky. Potrebný je aj špeciálny monitoring novorodenca, lebo existujú ojedinelé správy o hypotyreóze.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Štúdie zaoberajúce sa dôsledkami na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie sú známe. Na základe farmakologických vlastností sa pre tieto aktivity nedá predpokladať žiadne riziko. Skôr ako pacient začne vykonávať tieto činnosti, treba posúdiť jeho klinický stav a potenciálne nežiaduce účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek nie je k dispozícii moderná klinická dokumentácia, ktorá by sa dala použiť na presné stanovenie frekvencie nežiaducich účinkov. Frekvencia nežiaducich účinkov sa môže meniť v závislosti od indikácie, dávky a typu kombinácie s inými liekmi.

Nežiaduce účinky s možnou klinickou závažnosťou sú uvedené podľa systémovej klasifikácie orgánových skupín.

Definícia frekvencie je založená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) vrátane jednotlivých hlásení, neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: neutropénia bez klinickej závažnosti

Menej časté: agranulocytóza

Veľmi zriedkavé: trombocytopénia, pancytopénia, porušená erytropoéza, hemolýza, pozitívny Coombsov test, lymfadenopatia.

V 0,3-0,6 % prípadov vzniká agranulocytóza. Môže sa manifestovať po týždňoch až mesiacoch po začatí liečby, nutné je úplné vysadenie Propycilu 50. Vo väčšine prípadov po vysadení lieku agranulocytóza spontánne odoznie. Aplikáciu faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CFS, filgrastim) je nutné zvážiť po konzultácii s hematológom.

Poruchy imunitného systému

Časté: reakcie precitlivenosti. Alergické vyrážky na koži (pruritus, exantém, žihľavka) sa vyskytujú často. Zvyčajne nemajú ťažký priebeh a s pokračujúcou liečbou odoznejú (pozri: Poruchy kože a podkožného tkaniva)

Zriedkavé: lieková horúčka, poškodenie pečene (pozri: Ochorenia pečene a žlčových ciest).

Veľmi zriedkavé: bolesť kĺbov (pozri: Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva).

U pacientov, ktorí užívajú propyltiouracil sa môžu vytvoriť antineutrofilné cytoplazmatické protilátky (ANCA), ktorých aktivita je smerovaná väčšinou voči myeloperoxidáze (MPO – alebo p-ANCA), menej často voči proteináze 3 (PR3 – alebo c-ANCA) alebo iným antigénom. U časti pacientov sú tieto protilátky spojené s vaskulitídou, ktorá môže ovplyvniť okrem artralgie, myalgie a symptómov podobných chrípke nasledovné orgány: kožu (napr.: exantém, purpura, leukocytoklastická vaskulitída), kĺby (artralgia), obličky (napr.: glomerulonefritída, v ojedinelých prípadoch akútne zlyhanie obličiek) a pľúca (napr.: intersticiálna pneumonitída, alveolárne krvácanie) a iné. Ak sa vyskytnú symptómy vaskulitídy, je potrebné urobiť imunologické testy a zvážiť ukončenie liečby Propycilom. Tieto symptómy sú po ukončení liečby zvyčajne reverzibilné. Zaznamenané boli ojedinelé fatálne prípady, pričom k tomu mohli prispieť aj ďalšie komplikácie.

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: závraty, neuromuskulárne poruchy

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: vaskulitída (pozri aj Poruchy imunitného systému), syndrómy podobné lupus erythematosus, nodózna periartritída, periférne edémy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: svrbiaci exantém, žihľavka

Veľmi zriedkavé: vaskulitída kože, ktorá sa prejavuje ako exantém, purpura a leukocytoklastická vaskulitída (pozri aj Poruchy imunitného systému), strata vlasov, periférny edém.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: vaskulitída pľúc prejavujúca sa ako hemoptýza, intersticiálna pneumonitída a alveolárne krvácanie.

Veľmi zriedkavé: astma, (pozri aj Poruchy imunitného systému).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: gastrointestinálne poruchy, nauzea, vracanie

Menej časté: poruchy chuti a čuchu (dysgeusia, ageusia), vymiznú po prerušení liečby, môže to trvať niekoľko týždňov.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé: poruchy pečene sa vyskytli hlavne po vysokých dávkach. Popísané boli reakcie podobné hepatocelulárnej nekróze a prechodnej cholestáze. Príznaky vymiznú po ukončení liečby. Treba poznamenať, že samotná hypertyreóza môže vyvolať zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy (izoenzymy metabolizmu kostí), preto je potrebné zistiť ich hladiny pred začiatkom liečby Propycilom 50.

Frekvencia výskytu neznáma: zlyhanie pečene, zápal pečene

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: vaskulitída (pozri aj Poruchy imunitného systému), ktorá sa prejavuje ako porucha funkcie obličiek, glomerulonefritída a v ojedinelých prípadoch akútne zlyhanie obličiek.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: artralgia bez príznakov zápalu

Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: v ojedinelých prípadoch struma u novorodencov

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé: strata sluchu v individuálnych prípadoch

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: prechodné zvýšenie transamináz

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

Poznámky

Znížením abnormálneho zvýšenia spotreby energie u hypertyreózy môže dôjsť počas liečby Propycilom 50 k zvýšeniu telesnej hmotnosti. Pacientov je potrebné informovať, že so zlepšením ochorenia sa spotreba energie bude normalizovať.

Počas tyreostatickej liečby sa musia pravidelne monitorovať funkcie štítnej žľazy, aby sa predišlo predávkovaniu.

Dôsledkom tyreostatickej liečby vysokými dávkami môže byť vznik strumy alebo zväčšenie už existujúcej strumy. Pri intratorakálnej strume je potrebné vziať do úvahy riziko rozšírenia do tracheálnej bifurkácie. S liečbou vysokými dávkami je spojené aj riziko subklinickej alebo klinickej hypotyreózy. Dávky Propycilu 50 sa musia znížiť po dosiahnutí eutyreoidálneho statusu alebo je potrebné pridať levotyroxín. Liečba Propycilom 50 sa počas aplikácie tyroxínu nemá prerušiť.

Rast strumy počas liečby Propycilom 50 pri zníženom TSH je dôsledkom celkového ochorenia, nedá sa mu predísť podávaním tyreoidných hormónov.

Incidencia alebo zvýšenie endokrinných orbitopatií sú nezávislé od ochorenia štítnej žľazy. Takáto komplikácia nie je dôvodom na zmenu koncepcie liečby (tyreostatické lieky, chirurgický zákrok, rádioaktívny jód) a nemá sa interpretovať ako nežiaduci účinok priranej liečby.

Zriedkavo sa môže vyskytnúť „neskorá“ hypotyreóza. Tak isto sa nemá interpretovať ako nežiaduci účinok liečby, skôr je to zápalový proces tkaniva štítnej žľazy.

Počas liečby propyltiouracilom sa odporúča kontinuálne monitorovanie krvného obrazu, transamináz a enzýmov indikujúcich cholestázu.

4.9 Predávkovanie

Prípady akútnej intoxikácie s PTU sa nezaznamenali. Špecifické opatrenia nie sú známe. Vzhľadom na rýchlu absorpciu má výplach žalúdka a odstránenie zvyšných tabliet neistý význam. Ak je dôsledkom chronického predávkovania vznik strumy a hypotyreózy (s príznakmi zodpovedajúcimi stupňu hypotyreózy) je potrebné podávanie Propycilu 50 prerušiť. Substitúcia tyroxínom sa musí začať vtedy, keď stupeň závažnosti hypotyreózy alebo strumy si túto substitúciu vyžaduje. Vo všeobecnosti možno počkať na spontánnu úpravu činnosti štítnej žľazy po odbúraní propyltiouracilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečba štítnej žľazy, Tiouracily
ATC: H03 BA02

Propyltiouracil pôsobí ako antityreoidálna látka inhibíciou intratyreoidálneho peroxidázového systému. Redukuje inkorporáciu jódu do tyreoglobulínu a tým tlmí syntézu tyroxínu. Zároveň dochádza k inhibícii tvorby jodtyronínu u už jodidovaných tyrozylových zvyškoch v tyreoglobulinových molekulách.

Propyltiouracil spôsobuje depléciu jódu v štítnej žľaze a redukuje aj konverziu tyroxínu na trijódtyronín v periférnych tkanivách. Tieto charakteristiky umožňujú symptomatickú liečbu hypertyreózy, nezávislú od etiológie. Propycil 50 pravdepodobne neovplyvňuje prirodzený imunologický proces ochorenia. Hormóny štítnej žľazy, ktoré sú už zosyntetizované nie sú ovplyvnené. To vysvetľuje, prečo sa medzi jednotlivými pacientmi mení čas do objavenia klinických príznakov zlepšenia. Uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy po deštrukcii tkaniva štítnej žľazy napríklad rádioterapiou propyltiouracil neovplyvňuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Propyltiouracil sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva s maximom plazmatických hladín od 1 do 2 hodín od podania.

Antityreoidálne látky sa koncentrujú v štítnej žľaze mechanizmom aktívneho transportu. Napriek tomu, že po 8 hodinách po podaní nie je v sére detegovaný žiaden propyltiouracil, trvanie účinku vyššej jednotlivej dávky je okolo 6 až 8 hodín kvôli výraznému nahromadeniu v štítnej žľaze.

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je okolo 80 %.

Biotransformácia a eliminácia

Polčas vylučovania propyltiouracilu z plazmy je okolo 1-2 hodín. Propyltiouracil sa metabolizuje pravdepodobne v pečeni a vylučuje sa močom, menej ako 2 % sa eliminuje v nezmennej forme a viac ako 50 % vo forme konjugátov s kyselinou glukuronovou.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín

Starší pacienti: Nie sú dostupné žiadne údaje o propyltiouracile.

Porušená funkcia obličiek: Pri renálnej insuficiencii sa môže eliminácia spomaliť, v takom prípade je potrebné aplikovať nízke dávky.

Porušená funkcia pečene: Pri hepatálnej insuficiencii sa metabolizmus a vylučovanie môžu spomaliť, v takom prípade je potrebné aplikovať nízke dávky. (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna letálna dávka PTU je 4 g/kg telesnej hmotnosti *per os*.

Toxicita po opakovanej dávke

Pri štúdiách subakútnej toxicity u potkanov rôznymi metódami aplikácie sa preukázalo, že toxický účinok má vzťah k dávke, vrátane zníženia telesnej hmotnosti, hyperplázie štítnej žľazy, leukopénie a hepatomegálie.

Mutagenita/ karcinogenita

Mutagénne vlastnosti nie sú náležite zhodnotené.

V štúdiách na niekoľkých druhoch zvierat sa preukázal zvýšený výskyt nádorov štítnej žľazy po perorálnej aplikácii ako aj hypotrofia.

V kombinácii so známymi kancerogénnymi látkami bol tento účinok výraznejší. Indukcia nádoru po antityreoidálnej liečbe propyltiouracilom sa u ľudí spoľahlivo nedokázala.

Reprodukčná toxicita

V pokusoch na potkanoch sa pozorovali endokrinologické a neurologické abnormality v správaní potomstva spolu so zvýšenými farmakodynamickými účinkami (perinatálna hypotyreóza s normochromnou anémiou).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
stearan horečnatý
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
povidón
predželatinovaný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 - 25 ° C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená fľaša s plastovým uzáverom z vysoko denzitného polyetylénu; písomná informácia pre používateľa; vonkajší obal z tvrdého kartónu

Balenie 20 tabliet
Balenie 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Admeda Arzneimittel GmbH
Toensfeldstrasse 16
22763 Hamburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

34/0363/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. decembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023