

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я (ТІАМАЗОЛЕ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) лікарського засобу (ЛЗ) МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я, таблетки. ПУР деталізує важливі ризики МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я, як ці ризики можна мінімізувати та отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію цього ЛЗ.

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я надає важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те як слід використовувати цей ЛЗ.

Нові важливі ризики чи зміни до поточних будуть включені до оновленого ПУР МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я.

### I. Лікарський засіб, та для чого він зареєстрований

МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я зареєстрований в Україні для лікування тиреотоксикозу, патологічного стану, зумовленого надлишком гормонів щитовидної залози (для повної інформації див. “показання” в ІМЗ). Він містить тіамазол (thiamazole) у якості діючої речовини і призначений для перорального застосування.

### II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом та діяльність з метою мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я разом із заходами щодо мінімізації цих ризиків та запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я.

Заходами з мінімізації ідентифікованих ризиків ЛЗ можуть бути:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання в ІМЗ, адресовані пацієнтам і медичним працівникам;
- Важливі поради щодо пакування ліків;
- Дозволений розмір упаковки – кількість ЛЗ в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування ліків;
- Правовий статус ЛЗ – спосіб, яким лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, з рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять звичайні (рутинні) заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції збирається безперервно і регулярно аналізується, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки (PSUR), щоб негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я, ще не доступна, вона вказана під рубрикою “відсутня інформація” нижче.

#### II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, так щоб ЛЗ можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можуть розглядатись як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких є достатньо доказів зв'язку з використанням МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можлива асоціація з використанням цього ЛЗ на основі наявних даних, але ця асоціація ще не була встановлена і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація посилається на інформацію з безпеки ЛЗ, яка зараз відсутня, і повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого використання ЛЗ).

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Мієлотоксичність Збільшення розмірів щитовидної залози (ріст зоба)

	Підвищена індивідуальна чутливість Використання під час вагітності Використання під час годування груддю Застосування у пацієнтів з метаболічними розладами Гострий панкреатит
Важливі потенційні ризики	Передозування Гіпотиреозидизм Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки Порушення функції печінки Збільшення маси тіла
Відсутня інформація	Застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок Використання у дітей віком до 3 років

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Мієлотоксичність (порушення функціонування жирової, судинної тканини, яка заповнює більшість кісток і бере участь у формуванні клітин крові)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Застосування анти тиреоїдних (знижують вироблення гормонів щитовидної залози) препаратів асоціюється з пригніченням функції кровотворення. Повідомлялося про виникнення агранулоцитозу у 0,3–0,6 % випадків. Агранулоцитоз (зниження рівня усіх видів білих клітин крові - лейкоцитів) може проявлятися через тижні або місяці після початку лікування, у більшості випадків зникає самостійно після припинення прийому препарату [1]. Через неможливість достатнього імунної відповіді організм не може боротися з поширенням інфекції. Висока температура і біль в горлі, збільшення лімфовузлів є найбільш поширеними симптомами, але пацієнти також можуть не мати симптомів [6]. Тромбоцитопенія (зниження рівня тромбоцитів), що виникає на тлі пригнічення кровотворення, може стати причиною кровотечі [4].
Фактори ризику та групи ризику	Найбільш високий ризик мієлотоксичності при прийомі тіамазолу у пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями кількісного складу крові (гранулоцитопенія), ушкодженням кісткового мозку при проведеній раніше терапії тіамазолом або карбімазолом. Ризик може залежати від дози (можливо, зустрічається частіше при більш високих дозах); проте може виникнути незалежно від дозування, тривалості лікування або попереднього впливу анти тиреоїдних препаратів і може зустрічатися частіше у літніх пацієнтів [4].
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «побічні реакції» ІМЗ - розділ «протипоказання» ІМЗ - розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендації щодо раціонального використання та дозування препарату - розділ «особливості застосування» ІМЗ: рекомендації щодо моніторингу симптомів агранулоцитозу та контро-

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Мієлотоксичність (порушення функціонування жирової, судинної тканини, яка заповнює більшість кісток і бере участь у формуванні клітин крові)	
	лю показників крові до і після початку терапії; припинення подальшого застосування препарату у випадку появи симптомів токсичної дії на кістковий мозок
	Відпуск препарату: “За рецептом” <b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Збільшення розмірів щитовидної залози (ріст зоба)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Надлишок препарату в організмі після прийому дуже високих доз може призвести до розвитку або росту зоба за рахунок підвищення рівня секреції тиреотропного гормону [1].
Фактори ризику та групи ризику	Групи і фактори ризику включають пацієнтів зі значним збільшенням розмірів щитовидної залози і звуженням трахеї; застосування препарату в високих дозах протягом тривалого періоду.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «передозування» ІМЗ - розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендації щодо раціонального використання та дозування препарату - розділ «особливості застосування» ІМЗ: рекомендації щодо ведення пацієнтів із збільшенням зоба на тлі застосуванням препарату  Відпуск препарату: “За рецептом” <b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Підвищена індивідуальна чутливість	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	При застосуванні тіамазолу повідомляли про алергічні шкірні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка), зазвичай помірного ступеня тяжкості, що зникають при подальшій терапії; тяжкі форми алергічних шкірних реакцій, включаючи генералізовані дерматити (поширені шкірні висипи, що супроводжуються лущенням або відшаровуванням поверхневого шару шкіри, погіршенням загального самопочуття), алопецію (втрата волосся), червоний вовчак (системне автоімунне захворювання, що супроводжується ураженням шкіри), індукований лікарським засобом. Дуже рідко повідомлялося про розвиток серйозних шкірних реакцій гіперчутливості, таких як генералізований дерматит, включаючи синдром Стівенса–Джонсона (супроводжується лихоманкою, болем у м'язах, появою пурпурового висипу і подальшим відшаруванням поверхневого шару шкіри) у дорослих пацієнтів та дітей [1].
Фактори ризику та групи ризику	Групи ризику включають пацієнтів з підвищеною

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Підвищена індивідуальна чутливість	
	чутливістю до будь-яких компонентів препарату/інших похідних тіонамідів, з реакціями гіперчутливості в анамнезі (алергічні висипання, свербіж).
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- розділ «побічні реакції» ІМЗ</li> <li>- розділ «протипоказання» ІМЗ</li> <li>- розділ «особливості застосування» ІМЗ: препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з реакціями гіперчутливості помірного ступеня тяжкості в анамнезі</li> </ul> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Використання під час вагітності	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Тіамазол проникає через плацентарний бар'єр. У разі прийому препарату у неправильно підібраних дозах виникає загроза росту щитовидної залози і розвитку гіпотиреозу (пригнічення вироблення гормонів щитовидної залози) у плода, а також зниження маси тіла плода [1, 2, 3]. Внаслідок підвищеної активності щитовидної залози у період вагітності можливі серйозні ускладнення, такі як передчасні пологи або внутрішньоутробні вади розвитку. Застосування тіамазолу у високих дозах для лікування тиреотоксикозу також підвищує ризик викидня.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику включають застосування в період вагітності, особливо у високих дозах, або сумісну терапію препаратом і тиреоїдними гормонами в період вагітності.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- розділ «протипоказання» ІМЗ: сумісна терапія препаратом і тиреоїдними гормонами у період вагітності протипоказана</li> <li>- розділ «застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ: жінкам репродуктивного віку рекомендовано застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування; рекомендації лікарям щодо ведення вагітних, яких лікують тіамазолом</li> </ul> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Використання під час годування груддю	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Тіамазол проникає в грудне молоко, де його концентрація досягає рівня концентрації у сироватці крові матері, чим зумовлений ризик розвитку гіпотиреозу у дитини [1, 3].
Фактори ризику та групи ризику	Групи та фактори ризику включають жінок у період лактації, застосування у дозах, що перевищують

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Використання під час годування груддю	
	рекомендовані.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>- розділ «застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ: рекомендації лікарям щодо моніторингу функції щитовидної залози у новонароджених та ведення жінок, які годують груддю, при лікуванні тіамазолом</p> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Застосування у пацієнтів з метаболічними розладами (хвороби обміну речовин)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Процеси метаболізму залежать від рівня продукування гормону щитовидної залози, що слід враховувати при лікуванні тіамазолом для попередження ускладнень у пацієнтів із метаболічними розладами. Тіамазол у дуже рідких випадках пов'язаний з інсуліновим аутоімунним синдромом (ІАС) (з яскраво вираженим зниженням рівня глюкози крові) [1].
Фактори ризику та групи ризику	Групи та фактори ризику включають пацієнтів із метаболічними розладами.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>- розділ «побічні реакції» ІМЗ</p> <p>- розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендації щодо раціонального використання та дозування препарату</p> <p>- розділ «особливості застосування» ІМЗ: рекомендації щодо зменшення дози препарату одразу після відновлення нормального функціонування щитовидної залози та призначення левотироксину при необхідності; поради пацієнтам із непереносимістю деяких цукрів</p> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Гострий панкреатит (запалення підшлункової залози)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існують дані щодо виникнення гострого панкреатиту у пацієнтів, що приймали антитиреоїдні препарати - тіамазол або карбімазол [1].
Фактори ризику та групи ризику	Групи ризику включають пацієнтів з гострим панкреатитом після застосування тіамазолу або карбімазолу в анамнезі.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>- розділ «побічні реакції» ІМЗ</p> <p>- розділ «протипоказання» ІМЗ</p> <p>- розділ «особливості застосування» ІМЗ: рекомендація не призначати тіамазол пацієнтам, у яких раніше розвивався</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик:</b> Гострий панкреатит (запалення підшлункової залози)	
	<p>гострий панкреатит після прийому тіамазолу або карбімазолу</p> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Передозування	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Передозування може призвести до розвитку гіпотиреозу і внаслідок ефекту нестачі гормонів – до активації аденогіпофіза (залоза внутрішньої секреції, що розміщена в головному мозку) з подальшим ростом зоба [1].
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику можуть включати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- неправильне застосування препарату</li> <li>- порушену функцію печінки і / або нирок, що веде до накопичення препарату в організмі.</li> </ul>
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендації щодо раціонального використання та дозування препарату</li> <li>- розділ «передозування» ІМЗ</li> </ul> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Гіпотиреозидизм (зниження рівня гормонів щитовидної залози)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Надлишок препарату в організмі після прийому дуже високих доз може призвести до розвитку субклінічного/клінічного гіпотиреозу.</p> <p>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 і деструктивних процесів у паренхімі (тканині) щитовидної залози, спричинених основним захворюванням.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику можуть включати тривалу терапію високими дозами препарату [1].
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- розділ «передозування» ІМЗ</li> <li>- розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендації щодо раціонального використання та дозування препарату</li> <li>- розділ «особливості застосування» ІМЗ: рекомендації щодо ведення пацієнтів із розвитком субклінічного/клінічного гіпотиреозу на тлі терапії</li> </ul> <p>Відпуск препарату: “За рецептом”</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b></p>

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Сповільнення виведення препарату з організму в пацієнтів із порушеною функцією печінки може призвести до посилення побічних реакцій [1].
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику можуть включати терапію високими дозами, холестаза (застій жовчі) перед початком лікування, анамнез порушення печінки, літній вік.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «фармакокінетика» ІМЗ - розділ «протипоказання» ІМЗ - розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: рекомендується у пацієнтів з порушеннями функцій печінки препарат застосовувати у максимальньо низьких ефективних дозах, у період терапії препаратом проводити моніторинг стану пацієнта  Відпуск препарату: “За рецептом” <b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b>

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Порушення функції печінки	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Порушення печінки при застосуванні тіамазолу виникають дуже рідко. Описано окремі випадки холестатичної жовтяниці або токсичного гепатиту (запалення печінки) [1].
Фактори ризику та групи ризику	Загальні фактори ризику гепатотоксичності для будь-яких лікарських засобів включають: вік; стать; дозу і тривалість прийому лікарських засобів; взаємодії лікарських засобів; індукцію ферментів, генетичний поліморфізм ферментів печінки, наявність вихідної патології печінки наявність системного захворювання; стан функції нирок [5].
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «побічні реакції» ІМЗ - розділ «протипоказання» ІМЗ Відпуск препарату: “За рецептом” <b>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</b>

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Збільшення маси тіла	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Помірне збільшення маси тіла у пацієнтів після лікування тіамазолом, як правило, свідчить про нормалізацію обміну речовин, а не про небажану реакцію [1].
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні фактори та групи пов'язані із застосуванням тіамазолу для цього ризику відсутні.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «особливості застосування» ІМЗ

<b>Важливий потенційний ризик:</b> Збільшення маси тіла	
	Відпуск препарату: “За рецептом” <i>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</i>

<b>Відсутня інформація:</b> Застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок	
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «спосіб застосування та дози» ІМЗ: пацієнтам з нирковою недостатністю та / або літнього віку рекомендується індивідуальне коригування дози і постійний моніторинг  Відпуск препарату: “За рецептом” <i>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</i>

<b>Відсутня інформація:</b> Використання у дітей віком до 3 років	
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> - розділ «діти» ІМЗ: дану лікарську форму тіамазолу призначають дітям віком від 3 років  Відпуск препарату: “За рецептом” <i>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</i>

### Посилання на джерела інформації

- 1 Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. Доступно на URL: <http://www.drlz.com.ua/>
- 2 PRAC recommendations on signals Adopted at the 26-29 November 2018 PRAC meeting URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018_en.pdf)
- 3 Drugs.com. Methimazolel [Internet]. USA: Drugs.com; 2018 [updated 2019 November 15; cited 2020 Apr 19]. Available from URL: <https://www.drugs.com/pro/methimazole.html>
- 4 Drugs.com. Methimazolel [Internet]. USA: Drugs.com; 2018 [updated 2019 Jul 22; cited 2020 Apr 19]. Available from URL: <https://www.drugs.com/monograph/methimazole.html>
- 5 Лікарські ураження печінки - симптоми хвороби, профілактика і лікування, причини захворювання, діагностика URL: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=11147>
- 6 Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91–96. doi:10.1007/s40268-017-0172-1

### П.С. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

#### П.С.1 Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження або спеціальні зобов'язання, які були б умовою видачі реєстраційного посвідчення на ЛЗ МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я .

#### П.С.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Для ЛЗ МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я дослідження не вимагаються.