

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

PROPILTIOURACIL ALKALOID 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg propiltiouracila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 35 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* Tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 9 mm s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Propiltiouracil je indiciran u odraslih i djece starije od 6 godina koji ne podnose tiamazol i kod kojih nije moguće liječenje isključivo radioaktivnim jodom ili kirurškim zahvatom:

- za liječenje hipertireoze (Gravesova/Basedowljeva bolest, toksični adenom, multinodularna toksična struma);
- kao dodatna terapija u liječenju hipertireoze u pripremi za terapiju radioaktivnim jodom ili tireoidektomiju;

Izuzetno, propiltiouracil u navedenim indikacijama predstavlja prvu liniju liječenja:

- u prvoj trećini trudnoće (manji rizik od teratogenosti);
- kod tireotoksične krize (propiltiouracil smanjuje razinu periferne konverzije cirkulirajućeg tiroksina u trijodotironin).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena početna doza iznosi 300 do 450 mg/dan podijeljeno u 3 jednake doze svakih 8 sati; u nekim slučajevima početna doza iznosi 600 mg/dan. Nakon što bolesnik postane eutireotičan (obično nakon 6 do 8 tjedana liječenja), dozu je potrebno postupno smanjivati do uobičajene doze održavanja od 50 do 150 mg/dan.

Uobičajena dnevna doza primjenjuje se u 3 pojedinačne doze svakih 8 sati. Neki bolesnici mogu se održavati na jednodnevnom ili dva puta dnevnom režimu doziranja; ipak oni koji primaju visoke doze ili su rezistentni na terapiju mogu imati bolji odgovor na početni 8-satni interval doziranja.

Tireotoksične krize potrebno je liječiti dozom od 600 do 1200 mg/dan, s postupnim smanjenjem doze, ovisno o kliničkom stanju.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka u djece mlađe od 6 godina se ne preporučuje zbog nepovoljnog omjera koristi i rizika.

Djeca u dobi od 6 do 10 godina: uobičajena početna doza iznosi 50 do 150 mg/dan, primijenjeno u podijeljenim dozama svakih 6 do 8 sati.

Djeca u dobi od 10 godina i starija: uobičajena početna doza iznosi 150 do 300 mg/dan, primijenjeno u podijeljenim dozama svakih 6 do 8 sati.

Doza održavanja u djece iznosi 50 mg dva puta dnevno, ili 1/3 do 1/2 početne doze, od trenutka kada bolesnik postane eutireotičan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10 do 50 ml/min) trebaju uzimati 75% uobičajene doze u uobičajenim intervalima, a bolesnici s teškim oštećenjem bubrene funkcije (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) trebaju uzimati 50% uobičajene doze u uobičajenim intervalima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina veći od 50 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Može biti potrebno smanjiti dozu u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja

Liječenje se obično polagano ukida, bolesnika je potrebno pratiti svakih 4-6 tjedana kroz prva 3 mjeseca, zatim svaka 3 mjeseca kroz prvu godinu nakon prekida liječenja, u cilju otkrivanja relapsa hipertireoidnog stanja.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji su prethodno već imali ozbiljnu imunološki posredovanu reakciju kao što su agranulocitoza, hepatitis, vaskulitis.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza

Propiltiouracil može uzrokovati agranulocitozu koja se pojavljuje obično tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Bolesnike koji uzimaju propiltiouracil se mora upozoriti da se odmah jave liječniku ako razviju znakove agranulocitoze kao što su: vrućica, groznica, upala grla, čirevi u ustima, neuobičajeno krvarenje, pojava modrica, malaksalost, stomatitis, jaka glavobolja, osip kože, svrbež ili drugi simptomi infekcije. Potrebno je napraviti krvnu sliku te odmah prekinuti liječenje propiltiouracilom ako se uoče klinički ili laboratorijski znakovi neutropenije. Propiltiouracil je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju i druge lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu.

Vaskulitis

Vrlo rijetko je prilikom primjene propiltiouracila zabilježen sistemski vaskulitis, koji se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja, uključujući i nekoliko godina nakon započinjanja liječenja. Najčešće su zahvaćeni bubregi, no mogu biti zahvaćeni i koža, pluća i mišićno –

koštani sustav. U težim slučajevima su zabilježeni i fatalni ishodi. Primjena propiltiouracila se mora odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje.

Jetrene reakcije

Propiltiouracil se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolesti jetre (vidjeti dio 4.2). Bolesnike koji uzimaju propiltiouracil se mora upozoriti da se odmah jave liječniku ako razviju znakove disfunkcije jetre kao što su: anoreksija, pruritus, bol u gornjem desnom kvadrantu). Nastanak nekroze jetre može imati fatalne posljedice (vidjeti dio 4.8). Prilikom primjene propiltiouracila zabilježeni su slučajevi teških jetrenih reakcija, u odraslih i djece, uključujući fatalne slučajeve i slučajeve radi kojih je bila potrebna transplantacija jetre. Vrijeme do nastanka jetrene reakcije je bilo različito, no u većini slučajeva je bilo unutar 6 mjeseci. Ako su tijekom liječenja zabilježene značajne abnormalnosti jetrenih enzima, primjena propiltiouracila se mora odmah prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, poremećajima zgrušavanja krvi, u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji te pri pojavi znakova infekcije. Potrebno je pratiti protrombinsko vrijeme tijekom liječenja, pogotovo u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji, jer propiltiouracil može uzrokovati trombocitopeniju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Propiltiouracil Alkaloid tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji induciraju promjene u tireoidnom statusu mogu zahtijevati i promjenu doziranja teofilina, digoksina i beta-blokatora. Nakon što se uspostavi normalna tireoidna funkcija, bit će potrebno smanjiti doze ovih lijekova.

Digoksin

Bolesnici sa smanjenom funkcijom tireoidne žlijezde su osjetljivi na terapiju digitalisom, dok bolesnici koji boluju od hipertireoze su rezistentni na njegovo djelovanje. Tijekom uvođenja propiltiouracila u terapiju i tijekom liječenja propiltiouracilom dok bolesnik ne postane eutireotičan, potrebno je prilagođavanje doze digoksina.

Beta blokatori

Hipertireoza može uzrokovati povećani klirens beta blokatora s pojačanom eliminacijom lijeka. Potrebno je smanjiti dozu beta blokatora kada bolesnici s hipertireozom postanu eutireotični.

Teofilin

Eliminacija teofilina može biti smanjena kada bolesnici s hipertireozom, na trajnoj terapiji teofilinom, postanu eutireotični; možda će biti potrebno smanjiti dozu teofilina.

Oralni antikoagulansi

U bolesnika s hipertireozom, metabolizam faktora zgrušavanja krvi je pojačan, što rezultira povećanom osjetljivošću na oralne antikoagulanse. Tijekom liječenja antitireoidnim lijekovima može biti potrebno povisiti dozu oralnih antikoagulansa kako bi se postigla zadovoljavajuća razina njihovog antikoagulacijskog učinka. S druge strane, bolesnici na liječenju oralnim antikoagulansima koji su eutireotični zbog antitireoidnih lijekova mogu

razviti značajnu hipoprotrombinemiju ako se prekine uporaba antitireoidnih lijekova te oni postaju ponovno hipertireotični.

Salicilatna kiselina, varfarin, fenilbutazon

Moguće su interakcije na veznim mjestima za proteine plazme kada se propiltiouracil primjenjuje istodobno sa salicilatnom kiselinom, varfarinom i fenilbutazonom.

Prethodno liječenje propiltiouracilom može smanjiti učinkovitost liječenja hipertireoze radioaktivnim jodom (I^{131}).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je obavijestiti o potencijalnim rizicima uporabe propiltiouracila tijekom trudnoće.

Trudnoća

Hipertireozu u trudnica potrebno je prikladno liječiti kako bi se spriječile ozbiljne komplikacije za majku i fetus.

Propiltiouracil može proći kroz posteljicu u ljudi.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu reproduktivne toksičnosti. Epidemiološka ispitivanja ne pružaju nedvojbene rezultate u pogledu rizika od kongenitalnih malformacija. Pojedinačna procjena omjera koristi i rizika nužna je prije liječenja propiltiouracilom tijekom trudnoće. Propiltiouracil je tijekom trudnoće potrebno primijeniti u najmanjoj učinkovitoj dozi bez dodatne primjene hormona štitnjače. Ako se propiltiouracil primjenjuje tijekom trudnoće, preporučuje se pomno praćenje majke, fetusa i novorođenčeta.

U visokim dozama može uzrokovati štetne učinke na fetus (guša i hipotireoza). Stoga, treba davati najnižu moguću dozu i kontrolirati funkciju štitnjače svakih 4-6 tjedana, kako bi se postigla optimalna kontrola.

Dojenje

Propiltiouracil se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je potrebno primjenjivati najmanju učinkovitu dozu propiltiouracila u dojilja. Potrebno je pratiti tireoidne parametre i razvoj dojenčeta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Propiltiouracil ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave u nastavku su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Neutropenija, koja nije klinički značajna, je česta nuspojava kod liječenja propiltiouracilom. Vrlo rijetko: agranulocitoza (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), trombocitopenija, hipoprotrombinemija, pancitopenija, aplastična anemija, limfadenopatija.

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, želučane smetnje, bol u epigastriju, povraćanje.
Manje često: poremećaji okusa (disgeuzija, ageuzija).

Poremećaji jetre i žuči

Hepatotoksičnost se može očitovati žuticom i hepatomegalijom. Opisana su i teža oštećenja jetre s nekrozom jetrenih stanica i reverzibilnom kolestazom. Zabilježene su i abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije (povišeni bilirubin u serumu, povišene vrijednosti transaminaza te alkalne fosfataze) koje su reverzibilne prilikom smanjenja doze ili prekida liječenja.

Vrlo rijetko: teško progresivno oštećenje jetre.

Nepoznato: hepatitis, zatajenje jetre.

Poremećaji imunološkog sustava

Dok traje terapija propiltiouracilom, može doći do imunosupresije.

Reakcije preosjetljivosti mogu biti povezane s razvojem antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA, od engl. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), te se manifestirati kao vaskulitis povezan s ANCA. Manifestacije vaskulitisa povezanog s ANCA mogu uključivati progresivni glomerulonefritis, vrućicu, plućne infiltrate ili alveolarnu hemoragiju, kožne ulkuse ili leukocitoklastični vaskulitis.

Nepoznato: sistemski lupus eritematosus.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: miopatija, artralgiya, artritis.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: nefritis (glomerulonefritis, intersticijski nefritis).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Nepoznato: intersticijski pneumonitis, alveolarna hemoragija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip (papularni), svrbež, urtikarija, sindrom sličan lupusu

Vrlo rijetko: alopecija.

Nepoznato: kutani vaskulitis.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: poremećaji mirisa.

Nepoznato: glavobolja, encefalopatija.

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: nodozni poliarteritis, sistemski vaskulitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Guša i hipotireoza se mogu razviti prilikom opetovanog predoziranja. Jednokratno predoziranje nije opasno. Predoziranje se može manifestirati povraćanjem, epigastričnom boli, glavoboljom, vrućicom, artralgijom, svrbežom i pancitopenijom.

Liječenje

U slučaju predoziranja bitno je smanjiti količinu lijeka koja dopijeva u cirkulaciju. Liječenje treba uključivati oralnu primjenu tekućine u velikim količinama. Može se primijeniti aktivni medicinski

ugljen. Zatim, preporučuje se uvođenje općih simptomatskih i suportivnih mjera. Potrebno je razmotriti analizu kompletne krvne slike zbog rizika od hematoloških komplikacija te primijeniti odgovarajuće liječenje ako se razvije depresija koštane srži. Ne postoji specifičan antidot za propiltiouracil.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti štitnjače; tireostatici.
ATK: oznaka H03BA02

Propiltiouracil je antitireoidni lijek koji blokira produkciju tireoidnih hormona putem inhibicije tireoidne peroksidaze; također inhibira i perifernu dejodinaciju tiroksina u trijodotironin.

Propiltiouracil ne sprječava djelovanje postojećih tireoidnih hormona, niti pak interferira s efikasnošću egzogeno primijenjenih tireoidnih hormona.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Propiltiouracil se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i postiže vršne plazmatske koncentracije 1 do 2 sata nakon oralne primjene.

Distribucija

Propiltiouracil se 75 do 80% veže na proteine plazme. Koncentrira se u tireoidnoj žlijezdi; to rezultira produljenjem njegove antitireoidne aktivnosti što omogućuje primjenu lijeka i jednom dnevno, budući da je duljina njegovog djelovanja povezana više s intratireoidnim koncentracijama lijeka nego s njegovim poluvijekom u plazmi.

Prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Metabolizira se u jetri do konjugata glukuronske kiseline.

Eliminacija

Uglavnom se izlučuje urinom kao konjugat glukuronske kiseline i manje od 2% u nepromijenjenom obliku. Vrijeme polueliminacije iznosi 1 do 2 sata a može biti produljeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tokom ispitivanja subakutne toksičnosti propiltiouracila na štakorima u nekih životinja pojavile su se promjene u ponašanju, tremor, grčevi i katalapsija. Došlo je do povećanja težine tireoidne žlijezde, dok je težina jetre i slezene bila smanjena. Kratkoročna ispitivanja na glodavcima su pokazala da prilikom primjene visokih doza propiltiouracila dolazi do tireoidne hiperplazije, adenoma, karcinoma, adenoma hipofize i paratireoidne hiperplazije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

talk
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta u PVC/Al perforiranom blisteru, u kutiji.
60 (6x10) tableta u PVC/Al perforiranom blisteru, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb,
Tel: +385 1 6311920
Fax: +385 1 6311922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-294846431

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. lipnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. siječnja 2021.