

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROPYCİL 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet:

Propiltiourasil 50 mg içermektedir

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet:

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilmiştir) 20 mg

Pudra şekeri (sukroz) 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü çentikli, yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROPYCİL,

- Hipertiroidi
- Basedow-Graves hastalığı
- Ameliyattan önce hastanın ötiroid hale getirilmesi
- Ameliyat sonrası nökslerde,
- Tiroid krizlerinde kullanılır.

Çocuklarda propiltiourasil, metimazol ve diğer alternatif tedavilerin bulunmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Genel olarak propiltiourasil 6-8 saatte bir alınır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler, ergenlik çağındakiler ve 10 yaşından büyük çocuklar için kullanım:

Tavsiye edilen başlangıç dozu:

Orta şiddetteki hipertiroidinin tedavisi amacıyla başlangıçta günde 100-300 mg arası propiltiourasil verilir, bu miktar her bir doz 50-100 mg (1-2 tablet) arasında değişecek şekilde 2 veya 3 seferde alınmalıdır.

Ağır şiddetteki hipertiroidi veya iyot kontaminasyonunun tedavisinde başlangıç için tavsiye edilen günlük doz miktarı 300 ile 600 mg arasında değişmektedir (günde 4-6 seferde alınan 6-12 arası tablet).

Tirotoksikoz krizi tedavisi:

Tedaviye yardımcı olmak amacıyla ilk gün ağız yoluyla 4 saatte bir aralıklarla 200 mg (4 tablet) alınır. Krizin azalma seyrine göre doz miktarı düşürülür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik semptomların kaybolması ile doz yavaş yavaş azaltılarak idame dozuna geçilir.

Vücut ağırlığı normalden fazlaya çıkınca, ilaç miktarı daha da azaltılır.

Hasta stabil hale geldikten sonra (genellikle tedaviye başladıktan 1-2 ay sonra) idame tedaviye geçilir. İdame dozu 50-150 mg olup tedavi 1-2 yıl sürdürülür.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler bütün halinde çiğnmeden az miktarda sıvıyla alınır. Gıda maddeleri PROPYCİL emilimini artırabilir veya azaltabilir. PROPYCİL'in günlük belirli bir saatte alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz, hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliğinin (GFH:10-50 mL/dak) görüldüğü hastalarda %25, ağır derecedeki yetmezliklerde (GFH< 10 mL/dak) ise %50 azaltılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin görüldüğü hastalarda doz düşürülmelidir.

PROPYCİL tedavisine başlanmadan önce karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının analiz edilmesi tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:

6-10 yaş arası çocuklarda başlangıç dozu günde bir kere veya bölünmüş dozlar halinde 50-150 mg'dır.

6 yaşından küçük çocuklarda ilacın güvenlik ve etkililiği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

En düşük doz miktarı tavsiye edilir. Yaşlı hastalarda böbrek, karaciğer ya da kalp fonksiyonlarında azalma ve eş zamanlı hastalıkların görülmesi daha olası olduğundan, yaşlılarda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROPYCİL,

- Propiltiourasil veya tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine duyarlılığı olan hastalarda
- Diğer antitiroid ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Substernal guatrı olan hastalarda
- Eğer daha önceden propiltiourasil kullanılarak uygulanan tedavinin hasta üzerinde olumsuz etkileri mevcutsa (özellikle agranülositoz ve hepatitin neden olduğu ağır hepatik lezyondan sonra) kontrendikedir.

PROPYCİL kan hücreleri sayımında sapma görülen, transaminaz veya kolestaz varlığını gösteren enzim seviyesinde artış olan hastalarda doktor kontrolünde dikkatli olarak verilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer toksisitesi:

Propiltiourasil tedavisi sırasında çocuk ve erişkin hastalarda fatal ve karaciğer transplantasyonu gerektirebilen vakaları da kapsayan bazı ciddi karaciğer reaksiyonları rapor edilmiştir.

İyileşme süreci değişiklik göstermektedir, vakaların çoğunda hepatik reaksiyon 6 ay içerisinde görülmüştür. Propiltiourasil tedavisi sırasında hepatik enzimlerde belirgin derecede anomali görülürse ilaç tedavisi derhal kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar özellikle tedavinin ilk 6 ayında, karaciğer fonksiyon bozukluğu semptomlarını (anoreksi, prurit, sağ üst kadranda ağrı) bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu semptomların görülmesi durumunda ilacın bırakılması ve karaciğer fonksiyon testleri ile ALT, AST değerlerinin elde edilmesi gerekmektedir.

Propiltiourasil gebelikte kullanıldığında ya da hasta propiltiourasil kullanırken gebe kaldığında, hasta, ilacın seyrek de olsa annede ve fetüste karaciğer hasarı yapma potansiyeli hakkında uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Agranülositoz:

Agranülositoz propiltiourasil tedavisinin potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir yan etkisidir ve hastaların yaklaşık %0,3 - %0,6'sında görülür. Agranülositoz tipik olarak tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Hastalara ateş veya boğaz ağrısı gibi agranülositozu düşündüren semptomları derhal bildirmeleri söylenmelidir.

Agranülositoz birkaç saat içerisinde oluşabilir. Birçok durumda oluşma olasılığının düşüklüğüne karşın hastanın agranülositozun klinik belirtilerine (ateş, halsizlik, tonsiler anjin, stomatit) ve kan hücrelerinin acil olarak sayımının gerekliliği konusunda

bilgilendirilmesi gerekmektedir. Klinik veya laboratuvar bulguları ile doğrulanan nötropeni varlığında tedavi derhal kesilmelidir.

PROPYCİL ile tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımının yapılması gerekmektedir.

Ayrıca tedavi sırasında da bu sayım gerçekleştirilmelidir.

Agranülositoz şüphesi varsa PROPYCİL kullanımı derhal durdurulmalıdır. Ayrıca bir hematoloğun görüşünün alınmasından sonra bir granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) uygulanması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Aynı zamanda lökopeni, trombositopeni ve aplastik anemi de meydana gelebilir. Aplastik anemi, ANCA-pozitif vaskülit, hepatit, interstisyel pnömonit, açıklanamayan ateş veya ekzfoliyatif dermatit durumunda PROPYCİL bırakılmalıdır.

Vaskülit:

Propiltiourasil ile tedavi gören hastalarda ciddi komplikasyonlar ve ölüm raporlanmıştır. Vaskülit vakaları glomerülonefrit, lökositoklastik kütanöz vaskülit, alveolar/pulmoner hemoraji, serebral anjeit ve iskemik koliti kapsamaktadır. Pek çok vaka anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-pozitif vaskülit ile ilişkili olmuştur. Bazı vakalarda vaskülit ilacın bırakılması ile iyileşme göstermiştir. Ancak daha şiddetli olgularda kortikosteroidler, immün baskılayıcılar ve plazmaferez gibi tedavilerin uygulanması gerekli olmuştur. Eğer hastada vaskülit şüphesi ediliyorsa, tedavi bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Hastalar, propiltiourasil kullanımı ile ciddi komplikasyonlar ve hatta ölümle sonuçlanabilen vaskülit vakaları hakkında uyarılmalıdır. Döküntü, hematüri veya azalmış idrar çıkışı, dispne veya hemoptizi dahil olmak üzere vaskülit ile ilişkili olabilecek semptomların derhal rapor etmeleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Propiltiourasil plasentaya geçmektedir. Propiltiourasilin maternal uygulanmasını takiben fetal guatr ve kretinizm raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.6).

6 yaşından küçük çocuklarda ilacın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Pediyatrik hastalarda propiltiourasil tedavisi ancak, metimazolün tolere edilemediği durumlar ile radyoaktif iyot ve cerrahi tedavilerin uygun olmadığı durumlarda önerilir.

Guatrlı hastaların bir kısmında guatr büyüyebilir. Propiltiourasil ötiroidi durumunun sağlanması için TSH ve serbest T4 seviyelerinin doz ayarlamaları ile rutin izlenmesini gerektiren hipotiroidizme neden olabilir.

Hipoprotrombinemi ve hemoraji ihtimallerinin kontrol altına alınabilmesi için tedavide; özellikle ameliyat öncesi protrombin zamanı tayinleri yapılmalıdır.

Propiltiourasil karaciğer hastalığı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer nekrozu gelişmesinin fatal sonuçları olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

PROPYCİL; laktoz monohidrat ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PROPYCİL; pudra şekeri (sukroz) ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiroksin kullanımı, propiltiourasilin tiroid bezi tarafından alımını azaltır ve endojen hormonunun sentezi sırasında daha fazla süpresyon gerektirir. Tiroidin daha fazla baskılanması için daha fazla propiltiourasil dozu gereklidir.

PROPYCİL'in anti-tiroid etkisi iyotla beraber kullanıldığında veya iyot içeren ilaçlarla daha önceden kontaminasyon olduğunda ya da X ışığı kontrastında azalır. Ötiroidizm durumunun oluşması gecikir.

Propiltiourasil ile ön-tedavi, hipertiroidizmin radyoaktif iyot (¹³¹I) ile tedavisinin etkinliğini azaltabilir.

K vitamini aktivitesinin propiltiourasilin ile potansiyel inhibisyonu sonucu oral antikoagülanların aktivitesi (ör.varfarin) artabilir. Özellikle ameliyatlardan önce PT/INR ek-izlemesi gerekebilir.

Hipertiroidizm, yüksek ekstraksiyon oranıyla beta-blokörlerin klerensini arttırabilir. Bir hipertiroidi hastası ötiroid olduktan sonra beta-adrenerik blokörlerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Düzenli dijital glikoziti kullanmakta olan hipertiroidi hastaları ötiroid olduktan sonra serum dijitalis seviyeleri yükselebilir bu sebeple dijital dozunun azaltılması gerekebilir.

Düzenli teofilin kullanmakta olan hipertiroidi hastaları ötiroid olduktan sonra teofilin klerensi azalabilir, teofilin dozunun azaltılması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda özel bir etkileşim bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmaması ile ilgili bir bilgi yoktur. Kontrol altına alınmamış maternal hipertiroidizm; yenidoğanda (ör. prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı) ve annede (ör. preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği, ölü doğum, düşük) istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Fetal ve maternal advers olayların önlenmesi için, gebe kalmadan önce ve gebelik süresince normal tiroid fonksiyonlarının idamesi sağlanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelik sırasında propiltiourasil kullanımının potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Propiltiourasil'in gebelik ve/veya fetüs üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. PROPYCİL gerekli olmadıkça (maternal hipertiroidizmin kontrol altına alınması) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, hamilelik sırasında propiltiourasil kullanımının, hipertiroidisi olmayan kadınlara kıyasla konjenital malformasyon riskinde hafif bir artışla ilişkili olduğunu gösterirken, diğerleri bu ilişkiyi desteklememektedir. Bununla birlikte, risk, tedavi edilmemiş açık hipertiroidisi olan kadınlarda gözlemlenen riskle karşılaştırılabilir düzeyde görünmektedir.

Ancak, izole vakalara dayanarak, propiltiourasil tedavisi sırasında doğumsal anomali riski tamamen ortadan kaldırılamaz.

Gebelik süresince hipertiroidizmin kontrol altına alınması için antitiroid tedavi önerilebilmektedir.

Metimazol nadiren fetal anomalilerin gelişmesiyle ilişkili olabileceğinden, propiltiourasil gebeliğin ilk üç ayında tercih edilen ajan olabilir. Karaciğer toksisitesi riskinin artması nedeniyle (bkz. Bölüm 4.4) ikinci ve üçüncü trimesterde metimazol kullanımı tercih edilebilir.

Bazı durumlarda antitiroid terapi gebelik ilerledikçe azaltılabilir ve doğumdan haftalar ya da aylar önce kesilebilir.

Propiltiourasil plasentaya geçmektedir. Propiltiourasilin maternal uygulanmasını takiben fetal ve neo-natal hipotiroidizm, guatr, kretenizm ve hipertiroidizmi içeren advers etkiler, raporlanmıştır.

Gebelik döneminde kullanıldığında ya da ilaç kullanılırken hamile kalındığında hasta, anne ve fetüste seyrek olarak görülen potansiyel karaciğer hasarına karşı uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Fetal hormon üretimi gebelikte 10. ve 14. hafta arasında başlar. Tiroid inhibitörü dozu, düşük tutularak düşük düzeyde hipotiroidizm ve fetal guatr riski önlenmelidir.

PROPYCİL'in gebelik döneminde sadece en düşük etkili dozda, bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra, doktor kontrolünde ve uygun dozda, tiroid hormonu ilaçlar ilave edilmeden kullanılması gerekmektedir. Gebelik döneminde kullanıldığı takdirde maternal, fetal ve neo-natal yakın izlem önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Propiltiourasil süt ile itrah edildiğinden ilacı alan annenin sütü ile beslenen bebeklerinde guatr meydana gelebilir. Propiltiourasil tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken ilacın potansiyel yararının potansiyel riske oranı değerlendirilmelidir. Laktasyon döneminde kullanılmasına karar verildiği takdirde, yenidoğan gelişimi ve bebeğin tiroid fonksiyonları yakından izlenmelidir. Etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hipertiroidizm doğurganlıkta azalmaya neden olabilir. Propiltiourasil ile tedavi, tiroid fonksiyonu kontrol altına alındığında doğurganlığın hızla normale dönmesini sağlayabilir.

Erkekler

Hipertiroidizm, sperm sayısında belirgin bir azalmaya neden olarak kısırlığa yol açabilir. Propiltiourasil ile tedavi, tiroid fonksiyonu kontrol altına alındığında sperm sayısının normale dönmesini sağlayabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakolojik özelliklerine göre bu türden faaliyetlerin gerçekleştirilmesi sırasında herhangi bir riskin oluşması beklenmemektedir. Hastanın klinik durumu ve olası yan etkilerin araç ve makine kullanmadan önce göz önünde bulundurulması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Propiltiourasil genellikle iyi tolere edilen ve toksisitesi düşük bir ilaçtır. Yan etkiler genellikle hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirmiştir. Genel olarak antitiroid ilaçlarla tedavinin ilk 2 ayında yan etkiler görülebilir. Bütün tiroid inhibitörleri gibi bazı hallerde lökopeni veya agranülositoz görülebilir. Bu bakımdan PROPYCİL doktor kontrolü altında kullanılmalı ve kullanımının ilk ayında kan kontrolleri yapılmalıdır. Antitiroidler ile tedavide nadir komplikasyon olarak hemoraji eğilimi vardır. Fitomenadion verilmesi ile kontrol altına alınabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Nötropeni (klinik açıdan önemli olmayan)

Yaygın olmayan: Agranülositoz

Çok seyrek: Trombositopeni, pansitopeni, eritropoezde bozukluk, hemoliz, pozitif Coombs testi, lenfadenopati, aplastik anemi, lökopeni, hemoraji

Agranülositoz, olguların %0.3-0.6'sında meydana gelebilir. Tedavi başladıktan haftalar/aylar sonra da ortaya çıkabilir ve ilacın tamamen bırakılmasına sebep olabilir. Olguların çoğunda ilaç bırakıldıktan sonra agranülositoz geriler. Bir hematoloji uzmanına danışılarak granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) uygulanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın: Genellikle alerjik deri döküntüleri (prurit, döküntü, ürtiker) şeklinde görülen hipersensitivite reaksiyonları. Bu rahatsızlıklar ağır şekilde seyretmez ve tedaviye devam edilmesinden sonra gerilerler (bkz. Deri ve derialtı doku hastalıkları).

Seyrek: İlaç ateşi, karaciğer hasarı (bkz. Hepatobiliyer hastalıklar).

Çok seyrek: Artralji (bkz. Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları), Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit

Endokrin hastalıklar:

Çok seyrek: Guatr (yeni doğanda)

Bilinmiyor: Tükürük bezlerinde şişme

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Kilo artışı

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Baş dönmesi, nöromüsküler bozukluk

Bilinmiyor: Sersemlik, baş ağrısı, parestezi, ateş

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Çok seyrek: İşitme kaybı

Vasküler hastalıklar:

Çok seyrek: Kütanöz vaskülit, lökositoklastik vaskülit, lupus-benzeri sendrom, lekeli periarterit, periferik ödem, periarteritis nodosa

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek: Astım, akciğerde vaskülit, interstisyel pnömonit ve alveolar hemoraji şeklinde ortaya çıkar.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Gastrointestinal bozukluk, bulantı, mide ağrısı, kusma

Yaygın olmayan: Tat ve koku bozuklukları (disguzi, agüzi) (tedavi bırakıldıktan birkaç hafta sonra iyileşen, geridönüşlü).

Bilinmiyor: Konstipasyon

Hepatobiliyer hastalıklar:

Seyrek: Karaciğer hasarı, (doz miktarının yüksek olması durumunda). Hepatit, hepatoselüler nekroz ve geçici kolestaz reaksiyonlarını içeren raporlar bildirilmiştir. İlacın bırakılmasından sonra belirtiler kaybolur. Propiltiourasil ile tedaviye başlanmadan önce hipertiroizmin kendisinin gama glutamiltransferaz ve alkalın fosfataz seviyelerinde yükselme yapabileceği unutulmamalıdır.

Çok seyrek: Şiddetli karaciğer bozukluğu

Bilinmiyor: Hepatit, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Pruritik döküntü, ürtiker

Çok seyrek: Alopesi, periferik ödem, kutanöz vaskülit (örneğin ekzantem, purpura ve lökositoklastik vaskülit şeklinde görülen) (bkz. Bağışıklık Sistemi Hastalıkları)

Bilinmiyor: Eritem nodosum, ekfoliyatif dermatit, Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Enflamasyon belirtisi görülmeyen artalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: Vaskülit (bkz. Bağışıklık Sistemi Hastalıkları), izole vakalarda glomerulonefrit ve akut böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkar.

Bilinmiyor: Glomerulonefrit, nefrit

Araştırmalar:

Çok yaygın: Transaminazların geçici olarak artması

Propiltiourasil tedavisi sırasında hipertiroididen kaynaklanan aşırı enerji kaybının azalmasından dolayı kilo artışı görülebilir. Hastalığın düzelmesinden sonra enerji kaybının normale döneceğiyle ilgili olarak hastalar bilgilendirilmelidir.

Tireostatik tedavi sırasında tiroid fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir.

Yüksek doz tireostatik tedavi guatr oluşumuna ya da var olan guatrın daha da büyümesine neden olabilir. Bu durum nefes borusuna doğru genişleme olasılığı bulunan intratorasik guatrda görülebilir. Ayrıca yüksek doz uygulanması sonucunda klinik ve subklinik hipotiroidi riski bulunmaktadır. Ötiroidi sağlandıktan veya levotiroksin uygulandıktan sonra propiltiourasil dozu azaltılmalıdır. Tiroksin tedavisi uygulandığında propiltiourasil kullanımı tamamen durdurulmamalıdır.

TSH nin deprese olduğu durumlarda ve propiltiourasil tedavisi sırasında guatr oluşması hastalığın genel özelliğidir ve ek tiroid hormonlarıyla bu durum önlenemez.

Endokrin orbitopatinin görülmesi ve ilerlemesi tiroid hastalıklarından bağımsız bir durumdur.

Bu komplikasyon tedavinin yeniden gözden geçirilmesi için bir sebep teşkil etmemeli (tireostatik tedavi, cerrahi, radyoyot) ve uygun tedavi yönteminin bir istenmeyen etkisi olarak değerlendirilmemelidir.

Nadir olarak gecikmiş hipotiroidi görülebilir. Tiroid dokusunun inflamasyon süreciyle alakalı bu durum, tedavinin yan etkisi olarak değerlendirilmemelidir.

Propiltiourasil ile tedavi sırasında kan hücrelerinin, transaminazların ve kolestaz gösterge enzimlerinin sürekli olarak takip edilmesi tavsiye edilir.

Graves hastalığı olan hastalar, propiltiourasil kullandıklarında, çoğunlukla miyeloperoksidaz (MPO- veya p-ANCA) ve daha az sıklıkla proteinaz 3 (PR3- veya c-ANCA) veya diğer antijenlere karşı nötrofil sitoplazma antikorları (ANCA) geliştirebilirler. Bazı hastalarda, bu antikorlar, artralji, miyalji ve grip benzeri semptomların yanı sıra, aşağıdaki organları etkileyebilecek vaskülit ile ilişkilidir: deri (örneğin, döküntü, purpura, lökositoklastik vaskülit), eklemler (artralji), böbrekler (örneğin, glomerülonefrit, izole vakalarda akut böbrek yetmezliği) ve akciğerler (örneğin, interstisyel pnömoni, alveoler kanama) ve diğerleri. Vaskülit belirtileri ortaya çıkarsa, immünolojik testler yapılmalı ve PROPYCİL'in kesilmesi düşünülmelidir. Genellikle bu semptomlar tedavi kesildikten sonra geri dönüşümlüdür. Sonuç olarak ek komplikasyonların da katkısı olabileceği izole ölümcül vakalar bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri:

Tekrarlayan doz aşımı ile guatr ve hipotiroidizm indüklenebilir. Bulantı, kusma, epigastrik sıkıntı, baş ağrısı, ateş, artralji, kaşıntı, ödem, pansitopeni, aplastik anemi, ekzfoliyatif dermatit ve hepatit, merkezi sinir sistemi stimülasyonu veya baskılanması belirgin semptomlardır. Agranülositoz, akut propiltiourasil toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkabilecek en şiddetli potansiyel yan etkidir.

Doz aşımı tedavisi:

İlaç alımı kesilmeli, hastanın klinik durumuna göre genel ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Tedavi kemik iliği cevabının takibi, zorlu diürez, peritoneal, hemodiyaliz ve hatta kömür hemoperfüzyonunu içerebilir. Nadir hematolojik komplikasyon gelişimi

riski nedeniyle tam kan analizi yapılması göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer kemik iliği depresyonu gelişirse, uygun tedavi uygulanmalıdır.

Propiltiourasilin spesifik bir antidotu yoktur.

Hipotiroidizm veya guatrın ciddiyet derecesinin bu eylemi gerektirdiği durumlarda tiroksin replasmanına başlanmalıdır. Propiltiourasil kesildikten sonra genellikle tiroid fonksiyonunun kendiliğinden düzelmesi beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik Grup: Antitiroid ilaçlar, Tiourasiller

ATC Kodu: H03BA02

Propiltiourasil hipertiroidizm tedavisinde; tiroid hormonlarının sentezini tiroid bezinde iyotun oksidasyonun engelleyerek ve tiroksin (T₄) ile triiyodotironin (T₃) sentezini inhibe ederek etki gösterir. Bu özellikler etiyojiden bağımsız olarak hipertiroidinin semptomatik olarak tedavi edilebilmesini sağlar.

Propiltiourasil, tiroid bezinde halihazırda sentezlenmiş ya da dolaşımda bulunan tiroksin ve triiyodotironini inaktive etmez; ayrıca dışarıdan verilen tiroid hormonları ile de etkileşime girmez. Propiltiourasil periferik dokudaki tiroksinin triiyodotironine dönüşmesini inhibe etmekte ve böylece tiroid krizlerinde (şiddetli hipertiroidizm) de etkili olabilmektedir.

Propiltiourasil, Graves hastalığında dolaşımdaki tiroid uyarıcı immünoglobulinlerin seviyesinin kademeli olarak azalmasına da neden olur.

Tedavi süresinde ve 2-3 hafta içinde hastanın bazal metabolizması azalır, kilo almaya başlar, taşikardi ve vazomotor bozukluklar düzelir, nabız sayısı normalleşir. Bu etkilerini tiroid dokusunu bozmadan sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Propiltiourasil oral uygulamadan sonra iyi emilir ve alımdan 1 ila 2 saat sonra plazma maksimum konsantrasyona ulaşır. Oral uygulamadan sonra biyoyararlanım yaklaşık % 50-75'dir.

Dağılım:

Antitiroid ajanlar, aktif taşıma mekanizmasıyla tiroid bezinde birikir. Propiltiourasil uygulamadan 8 saat sonra serumda tespit edilemese de, tiroid bezinde belirgin birikim nedeniyle tek bir yüksek dozun etki süresi 6 ila 8 saattir.

Biyotransformasyon:

Propiltiourasil muhtemelen karaciğerde metabolize olur ve idrar yoluyla atılır, burada dozun %2'sinden azı değişmeden ve %50'den fazlası glukuronik asit konjugatları şeklinde elimine edilir.

Eliminasyon:

Propiltiourasilin plazmadan eliminasyonunun yarı ömrü yaklaşık olarak 1-2 saattir.

Propiltiourasil esas olarak glukuronik asit konjugatı olarak idrarla atılır. Çok az miktarda değişmemiş ilaç idrarla atılır ve ihmal edilebilir miktarlarda dışkı ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakokinetik ilişkiler

Geriatrik popülasyon:

Propiltiourasil için ilgili veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Eliminasyon gecikebilir, bu durumda daha düşük bir doz seçilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Metabolizma ve eliminasyon gecikebilir, bu durumda daha düşük bir doz seçilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Propiltiourasilin erkek sıçanlardaki LD₅₀'si p.o 1,98 g/kg vücut ağırlığıdır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Farklı uygulama metodları kullanılarak sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen subakut toksisite araştırmalarında vücut ağırlığı artışında azalma, tiroid bezinde hiperplazi, lökopeni ve hepatomegali gibi doz miktarlarıyla ilgili olan toksik etkiler tespit edilmiştir.

Mutajenisite / Karsinogenisite

Propiltiourasilin mutajenik özellikleri tam olarak değerlendirilmemiştir. Farklı hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda oral yolla alınmasından sonra hipofiz ve tiroid tümör oranında artış ve hipotrofi görülmüştür.

Bilinen kanserojen maddelerle kombine edilmesi halinde daha fazla etki tespit edilmiştir. İnsanlar üzerinde; propiltiourasil kullanılarak uygulanan antitiroid tedavisinden sonra tümörlerin oluştuğunu açıkça ortaya koyan bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi

Sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde, sıçan yavrularında endokrinolojik ve nörolojik bozukluklar ve aşırı farmakodinamik etkiler (normokromik anemiyle beraber görülen perinatal hipotrioidi) tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K 30

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

Magnezyum stearat

Mısır nişastası

Aerosil 200

Pudra şekeri (sukroz)

%96 Etil alkol (kurutma esnasında uzaklaştırılmaktadır)

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizliği bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PROPYCİL, 20 ve 50 tabletlik blister ambalajda, karton kutuda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.

No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ

Tel: 0282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

106/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 11.11.1970

Ruhsat yenileme tarihi: 07.10.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ