

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neo-Mercazole 5 mg tabletter, drasjerte

2. KVALTATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder karbimazol 5 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Neo-Mercazole 5 mg inneholder 30 mg laktose per tablett.

Neo-Mercazole 5 mg inneholder 139,39 mg sukrose per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert

Tablettene er rosafarget, runde og bikonvekse, og merket med tallet 5 på forsiden. Baksiden er uten merking.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær og sekundær hypertyreoidisme. Hypertyreoidisme ved forestående thyreoideaektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Neo-Mercazole skal kun gis dersom hypertyreoidisme er bekreftet ved laboratorieprøver.

Voksne: Initialt 20-60 mg, bør titreres mot thyroideafunksjon inntil pasienten er eutyroid, for å redusere risikoen for overbehandling og påfølgende hypotyroidisme fordelt på 2-3 separate doser.

Vedlikeholdsdosering: Den endelige dosen er vanligvis 5-15 mg/dag gitt som enkeltdose.

Behandlingen fortsettes i 6-18 måneder.

Regelmessig kontroll av thyroideafunksjon anbefales, sammen med relevante doseendringer for å opprettholde eutyroid tilstand.

«Block and replace»-terapi: dosen vedlikeholdes på det initiale nivået, altså 20 mg til 60 mg per dag, og som supplement administreres det samtidig behandling med L-tyroksin, med en dose på 50 mcg til 150 mcg per dag, for å forebygge hypotyroidisme. Terapien bør fortsettes i minst seks måneder og i opptil 18 måneder.

Spesielle populasjoner:

Eldre: Det kreves ikke noe spesielt doseringsregime, men det bør tas hensyn til kontraindikasjoner og advarsler da det er rapportert at risikoen for dødelig utfall av nøytrofil dyskrasi kan være større hos eldre (over 65 år).

Pediatrisk populasjon:

Bruk hos barn og ungdom (3 til 17 år)

Vanlig daglig startdose er 15 mg per dag, dosen justeres i henhold til respons.

Bruk hos barn 2 år eller yngre

Sikkerhet og effekt av karbimazol hos barn under 2 år har ennå ikke blitt evaluert systematisk. Bruk av karbimazol til barn under 2 år er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Kun til oral administrasjon

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Retrosternal struma og når tegn på trakeal kompresjon foreligger.
- Alvorlige underliggende hematologiske tilstander
- Alvorlig leverinsuffisiens.
- Pasienter med akutt pankreatitt etter administrering av karbimazol eller dens aktive metabolitt tiamazol i sykehistorien.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da fatale tilfeller av agranulocytose er rapportert med karbimazol, og tidlig behandling av agranulocytose er essensielt, er det viktig at pasientene alltid advares om forekomst av sår hals, blåmerker eller blødninger, munnsår, feber og ubehag, og instrueres om å seponere legemidlet og oppsøke legehjelp omgående. Hos slike pasienter må antall blodlegemer undersøkes omgående, særlig i tilfelle av kliniske tegn på infeksjon. Utviklingen av benmargsdepresjon er reversibel ved tidlig seponering.

Sjeldne tilfeller av pancytopeni/aplastisk anemi, isolert trombocytopeni og svært sjeldne tilfeller av hemolytisk anemi er rapportert (se pkt. 4.8).

Etter forekomst av eventuelle tegn eller symptomer på leversykdom (smerter i øvre abdomen, anoreksi, generell kløe) hos pasienter, bør legemidlet seponeres og leverfunksjonsprøver tas omgående.

Karbimazol bør administreres med forsiktighet til pasienter med lett-moderat leverinsuffisiens. Hvis unormal leverfunksjon påvises, skal behandlingen seponeres. Halveringstiden kan være forlenget på grunn av leversykdommen.

Karbimazol bør seponeres midlertidig ved administrasjon av radioaktivt jod (for å unngå tyreotoksisk krise).

Pasienter som ikke er i stand til å følge instruksene for bruk eller som ikke kan kontrolleres regelmessig bør ikke behandles med Neo-Mercazole.

Regelmessig full blodtelling bør foretas hos pasienter som kan være forvirret eller ha dårlig hukommelse.

Det bør tas forholdsregler hos pasienter med intratorakal struma, som kan forverres ved oppstart av behandling med Neo-Mercazole. Trakeal obstruksjon kan oppstå som følge av intratorakal struma.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling. Bruk av karbimazol hos gravide må baseres på en individuell vurdering av nytte og risiko. Hvis karbimazol brukes under graviditet, bør laveste effektive dose, uten tillegg av andre thyreoideahormoner, administreres. Hyppig monitorering av den gravide, foster og den nyfødte er berettiget (se pkt. 4.6).

Det er fare for kryssallergi mellom karbimazol, tiamazol og propyltiouracil.

Det har vært rapportert akutt pankreatitt hos pasienter som fikk karbimazol eller dens aktive metabolitt tiamazol. Hvis akutt pankreatitt oppstår, skal karbimazol seponeres umiddelbart. Karbimazol skal ikke gis til pasienter med akutt pankreatitt etter administrering av karbimazol eller tiamazol i sykehistorien. Reeksponering kan resultere i gjentatt akutt pankreatitt med nedsatt tid til debut.

Neo-Mercazole inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Neo-Mercazole inneholder sukrose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kreves spesiell forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som kan indusere agranulocytose.

Siden thyreoidhormoner kan endre mengden av vitamin K-avhengige koaguleringsfaktorer og dermed hemmingsgraden forårsaket av orale antikoagulanter, er en nøyaktig kontroll med hensyn til doseringen av antikoagulanter nødvendig fordi pasienter som lider av hypertyreose og som får behandling med karbimazol blir euthyreoid. Ekstra kontroll av PT/INR bør vurderes, spesielt før kirurgiske inngrep. Administrering av karbimazol kan i seg selv i sjeldne tilfeller resultere i hypoprotrombinemi, noe som kan øke risikoen for tilfeller av blødning.

Serumnivået av teofyllin kan øke og toksisitet kan oppstå dersom hypertyreosepasienter behandles med antityreoider midler uten at teofyllindosen reduseres.

Mangel på jod vil øke responsen på karbimazol, mens et overskudd av jod vil svekke den.

Samtidig administrasjon av prednisolon og karbimazol kan resultere i økt clearance av prednisolon.

Karbimazol kan hemme metabolismen av erythromycin, noe som fører til redusert clearance av erythromycin.

Blodnivåer av digitalis kan øke når pasienter som lider av hypertyreose og som følger et fast behandlingsopplegg med digitalis blir euthyreoid; en reduksjon i doseringen av digitalisglykosider kan være nødvendig.

Hypertyreose kan forårsake økt clearance av beta-reseptorblokkere med høy ekstraksjonsratio. En dosereduksjon av beta-blokkerne kan være påkrevd når en pasient med hypertyreose blir euthyreoid.

Interaksjonsstudier har ikke blitt utført hos pediatriiske pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Karbimazol og aktiv metabolitt passerer placenta og kan forårsake føtal hypotyreose og tyroideahyperplasi. Det er dessuten rapportert om svært sjeldne tilfeller av medfødte misdannelser på nyfødte som ble eksponert for karbimazol eller den aktive metabolitten tiamazol *in utero*.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling (se pkt. 4.4).

Graviditet

En kausal sammenheng mellom transplacental eksponering for karbimazol og tiamazol og disse misdannelsene, spesielt choanalatresi og aplasia cutis congenita kan ikke utelukkes. Derfor bør bruk av karbimazol hos fertile kvinner som ikke er gravide baseres på en individuell nytte-/risikovurdering (se pkt. 4.4).

Tilfeller av medfødte nyre-, kranie- og kardiovaskulære misdannelser, exomphalos, gastrointestinale misdannelser, navlemisdannelser og duodenalatresi er også rapportert.

Karbimazol skal derfor kun brukes under graviditet dersom propyltiouracil ikke er egnet. Hvis Neo-Mercazole brukes under graviditet, må dosen av Neo-Mercazole reguleres etter pasientens kliniske tilstand. Lavest mulig dose bør brukes, og denne kan ofte seponeres tre til fire uker før termin, for å redusere risikoen for komplikasjoner hos den nyfødte. I en studie er det vist at medfødte misdannelser hos nyfødte forekommer oftere hos barn av mødre hvis hypertyreose ikke er blitt behandlet enn hos dem som har fått behandling med karbimazol.

«Block and replace»-behandling bør ikke brukes under svangerskapet siden svært lite tyroksin krysser placenta i siste trimester.

Hypertyreoidisme hos gravide bør behandles adekvat for å forhindre alvorlige komplikasjoner hos mor og foster.

Karbimazol kan passere placenta.

Basert på erfaringer i mennesker fra epidemiologiske studier og spontanrapportering, er karbimazol mistenkt å forårsake medfødte misdannelser når det gis under graviditet, spesielt i første trimester og ved høye doser.

Rapporterte misdannelser inkluderer aplasia cutis congenita, kraniofaciale misdannelser (choanal atresi; facial dysmorfisme), exomphalos, øsofagusatresi, omfalo-mesenterieell ductus anomali, og ventrikkel-septumdefekt.

Karbimazol må bare administreres under graviditet etter en streng individuell nytte/risiko vurdering og bare ved laveste effektive dose uten tillegg av thyreoideahormoner. Hvis karbimazol brukes under graviditet, anbefales hyppig monitorering av den gravide, foster, og den nyfødte (se pkt 4.4).

Amming

Karbimazol og aktiv metabolitt skilles ut i morsmelk. Amming kan gjennomføres dersom barnets tyroideafunksjon overvåkes. Ved bruk av høye doser er det risiko for hypotyreose, samt agranulocytose hos barnet.

Fertilitet

Ingen data om fertilitet er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forekommer vanligvis under de første åtte ukene av behandlingen. De mest hyppige bivirkningene, som oftest er milde, er kvalme, hodepine, artralgi, milde gastriske forstyrrelser, hudutslett, pruritus og urtikaria. Disse bivirkningene går vanligvis over av seg selv og avslutning av behandlingen med legemidlet er ikke nødvendigvis påkrevet.

Bivirkninger står oppført i henhold til frekvens, der de mest vanlige står først, og i henhold til følgende klassifisering: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Benmargssvikt, inkludert nøytropeni, eosinofili, leukopeni og agranulocytose. Dødsfall er rapportert ved karbimazolindusert agranulocytose.
	Sjeldne	Pancytopeni/aplastisk anemi
	Svært sjeldne	Hemolytisk anemi og isolert trombocytopeni, orofaryngeal smerte, blåmerker eller blødninger, munnsår, pyreksi
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Angioødem og multiorgane overfølsomhetsreaksjoner, som kutan vaskulitt, lever-, lunge- og nyrepåvirkning.
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Insulin autoimmunt syndrom (med betydelig reduksjon i blodglukosenivåer)
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Hodepine, nevritt, polyneuropati
Karsykdommer	Ikke kjent	Blødninger
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Kvalme, milde gastriske forstyrrelser, tap av smakssans, akutt pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Lever sykdommer, inkludert unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt, kolestatisk hepatitt, kolestatisk gulsott og oftest gulsott. I disse tilfellene bør behandlingen med karbimazol-tabletter avsluttes
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Hudutslett, pruritus, urticaria, håravfall.
	Svært sjeldne	Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner i

		huden hos både voksne og pediatriske pasienter, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og generalisert dermatitt (svært sjeldne inkludert isolerte rapporter: alvorlige former, inkludert generalisert dermatitt, har bare blitt beskrevet i isolerte tilfeller).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Feber, ubehag
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ikke kjent	Blåmerker

Isolerte tilfeller av myopati er rapportert hos pasienter som har myalgi. Kontroll av CK-nivåer anbefales i disse tilfellene.

Melding av bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk behandling er indisert, pga. lite overdoseringspotensiale.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antithyreoidpreparater
ATC-kode: H03B B01

Virkningsmekanisme:

Karbimazol, en tioamid, er et prodrug som undergår rask og tilnærmet komplett omdannelse til den aktive metabolitten, tiamazol, også kjent som metimazol. Virkningsmekanismen er antatt å være hemming av jodineringsen av tyroglobulin og sammenkoblingen av jodtyroninrester som igjen undertrykker dannelsen av thyreoidhormoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Karbimazol omdannes raskt til tiamazol. Etter oralt inntak, nås maksimum plasmakonsentrasjon for tiamazol, den aktive metabolitten, etter 1 til 2 timer.

Distribusjon:

Metabolitten tiamazol distribueres i hele kroppen, men med høyest konsentrasjon i tyreoida. Det totale distribusjonsvolumet er på 0,5l/kg. Tiamazol konsentreres i skjoldkjertelen. Denne intrathyreoidale konsentrasjonen av tiamazol gir forlenget aktivitet. Imidlertid har tiamazol en kortere halveringstid i pasienter med hypertyreose enn i normale kontroller, og derfor er hyppigere doser påkrevet initielt mens hypertyreosen er aktiv.

Biotransformasjon:

Karbimazol hydrolyseres hurtig, men ikke absolutt fullstendig, til den aktive metabolitten tiamazol.

Tiamazol har en moderat binding til plasmaproteiner.

Karbimazol har en halveringstid på 5,3 til 5,4 timer. Det er mulig at halveringstiden i blodplasma kan forlenges av nyre- eller leversykdommer (se pkt. 4.2).

Tiamazol krysser placenta og skilles ut i morsmelk. Plasma/melk-ratioen er tilnærmet 1.

Eliminasjon:

Over 90 % av oralt administrert karbimazol utskilles i urinen som tiamazol eller metabolitter av denne. Resten gjenfinnes i avføring. Enterohepatisk sirkulasjon er på 10 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat, maisstivelse, gelatin, magnesiumstearat. *Drasjering:* Sukrose, akasiagummi, talkum, jernoksid (E172), magnesiumstearat, rensset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av HDPE-plast med rundt polypropylen skrulokk med forsegling og integrert tørkemiddel. Hver beholder inneholder 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road

Dublin 4,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2893

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.03.1954

Dato for siste fornyelse: 15.03.2004

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2021