

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПРОПИЦИЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пропицил

Международное непатентованное наименование: пропилтиоурацил

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: пропилтиоурацил – 50,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 73,9 мг; крахмал кукурузный – 50,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,5 мг; повидон К-30 – 4,0 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный – 10,0 мг; магния стеарат – 0,6 мг.

Описание: белые круглые двояковыпуклые таблетки с разделительной риской.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний щитовидной железы; анти тиреоидные препараты, производные тироурацила

Код АТХ: N03BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тиоурацилы действуют как анти тиреоидные средства, подавляющие систему интратиреоидной пероксидазы. Они снижают процесс йодирования тиреоглобулина и, соответственно, ингибирует образование тироксина. Кроме того, в молекулах тиреоглобулина нарушается образование парных связей между тирозильными остатками, уже связанными с йодом. Пропилтиоурацил способствует истощению запасов йода в щитовидной железе. Пропилтиоурацил замедляет трансформацию тироксина в трийодтиронин в периферических тканях.

Все эти свойства позволяют проводить симптоматическую терапию гипертиреоза независимо от его этиологии. В настоящее время нельзя точно определить, влияет ли пропилтиоурацил на естественное течение заболевания при иммунологически индуцированной форме гипертиреоза (диффузный токсический зоб), т. е. подавляет ли лежащий в основе иммунопатогенетический процесс. Процесс высвобождения уже синтезированных тиреоидных гормонов не затрагивается. Это объясняет различную продолжительность латентного периода в отдельных случаях вплоть до нормализации

сывороточных концентраций тироксина и трийодтиронина, и, следовательно, до улучшения клинического состояния. Высвобождение гормонов после разрушения клеток щитовидной железы, например, после радиоiodтерапии или тиреоидита, также не влияет на течение гипертиреоза.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Пропилтиоурацил хорошо всасывается после приема внутрь, максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются через 1-2 ч. Пропилтиоурацил не поддается измерению в сыворотке крови через 8 ч, но продолжительность действия большей разовой дозы составляет от 6 до 8 ч из-за сильного накопления в щитовидной железе. Связь с белками плазмы крови составляет от 75 до 80 %. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 80%. Пропилтиоурацил проникает через плацентарный барьер и в низких концентрациях обнаруживается в грудном молоке.

Метаболизм и элиминация

Период полувыведения пропилтиоурацила из плазмы крови составляет приблизительно 1-2 ч. Метаболизм, вероятно, происходит в печени. Выведение осуществляется почками, при этом менее 2% дозы выводится без изменений и более 50% выводится в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Специальные данные о применении пропилтиоурацила в этой группе пациентов отсутствуют.

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности может наблюдаться замедление выведения пропилтиоурацила, поэтому в таких случаях следует назначать более низкую дозу препарата.

Нарушение функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться замедление метаболизма и выведения пропилтиоурацила, поэтому в таких случаях следует назначать более низкую дозу препарата.

Показания к применению

- Гиперфункция щитовидной железы (гипертиреоз) при диффузном токсическом зобе (болезни Грейвса) и функциональной автономии щитовидной железы;
- Подготовка к операции или радиоiodтерапии у пациентов с гипертиреозом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пропилтиоурацилу или любым другим вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- Серьезные нежелательные реакции (НР) в анамнезе, связанные с применением пропилтиоурацила (агранулоцитоз, клинически выраженный васкулит, поражение печени);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

При изменениях в анализе крови, таких как повышение активности трансаминаз или ферментов печени, указывающих на холестаз, препарат можно применять только при тщательном медицинском контроле.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохранным детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о потенциальных рисках приема пропилтиоурацила во время беременности.

Беременность

Гипертиреоз у матери во время беременности связан с повышенной частотой выкидышей, мертворождений и врожденных дефектов. Гипертиреоз у матери также увеличивает частоту выкидышей.

Гипертиреоз у беременных женщин следует лечить надлежащим образом, чтобы предотвратить серьезные осложнения как у матери, так и у плода.

Пропилтиоурацил может проникать через плацентарный барьер человека.

Данных результатов экспериментов на животных недостаточно для оценки репродуктивной токсичности препарата. Эпидемиологические исследования дают противоречивые результаты относительно риска врожденных пороков развития.

Перед началом терапии пропилтиоурацилом во время беременности необходимо провести индивидуальную оценку соотношения «польза-риск». Во время беременности пропилтиоурацил следует назначать в наименьшей эффективной дозе без дополнительного введения тиреоидных гормонов. При применении пропилтиоурацила во время беременности необходим тщательный мониторинг за матерью, плодом и новорожденным.

Период грудного вскармливания

В период грудного вскармливания пропилтиоурацил является препаратом выбора, так как его концентрация в материнском молоке составляет не более 0,1%. Однако требуется

тщательный мониторинг состояния ребенка, так как описаны единичные случаи развития гипотиреоза у младенцев.

Способ применения и дозы

Пропицил принимают внутрь каждые 6-8 ч. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Взрослые, подростки и дети старше 10 лет

При низкой клинической выраженности гипертиреоза начальная доза составляет 100-300 мг пропилтиоурацила в сутки, что соответствует 2-3 разовым дозам по 50-100 мг (1-2 таблетки). В тяжелых случаях, и после предшествующей нагрузки йодом, начальную суточную дозу увеличивают до 300-600 мг пропилтиоурацила (6-12 таблеток) в сутки, распределенных на 4-6 разовых доз. Поддерживающая доза составляет 50-150 мг пропилтиоурацила (1-3 таблетки) в сутки.

Дети в возрасте от 6 до 10 лет

Начальная доза составляет 50-150 мг пропилтиоурацила (1-3 таблетки) в сутки, поддерживающая доза составляет около 25-50 мг пропилтиоурацила ($\frac{1}{2}$ -1 таблетка) в сутки.

При гипертиреозе у новорожденных пропилтиоурацил назначают в суточной дозе от 5 до 10 мг, разделенной на три приема. При отсутствии ответа на лечение дозу увеличивают на 50-100 %. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 3-4 мг/кг массы тела в сутки. В зависимости от периода полувыведения материнского иммуноглобулина через 2-3 месяца можно ожидать спонтанное восстановление функций щитовидной железы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам рекомендуется более низкая суточная доза.

Нарушение функции почек

Дозу препарата Пропицил следует уменьшить на 25 % при почечной недостаточности легкой и умеренной степенях тяжести и на 50 % при тяжелой почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Пропицил.

Перед началом терапии препаратом Пропицил рекомендуется провести надлежащие исследования для оценки функции почек и печени.

Побочное действие

В зависимости от показаний к применению, дозы и типа комбинации с другими лекарственными средствами НР могут возникать с разной частотой.

Классификация частоты возникновения НР определена в соответствии с ВОЗ: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$), *частота неизвестна* (на основе имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения, не имеющая клинической значимости; *нечасто* – агранулоцитоз.

Агранулоцитоз встречается примерно в 0,3-0,6% случаев. Он может развиваться через недели или месяцы после начала терапии и потребовать отмены препарата. Обычно симптомы агранулоцитоза разрешаются спонтанно. Согласно последним данным, для лечения лекарственно-индуцированного агранулоцитоза подходит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, филграстим). Однако лечение Г-КСФ следует проводить только после согласования с гематологом.

Очень редко - тромбоцитопения, панцитопения, нарушение эритропоэза, гемолиз, положительная реакция Кумбса, лимфоаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, аллергические реакции со стороны кожи (кожный зуд, экзантема, крапивница) – эти реакции протекают обычно легко и разрешаются при продолжении терапии; *редко* - лекарственная лихорадка, поражение печени; *очень редко* – артралгии.

При терапии пропилтиоурацилом могут возникать антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), чаще всего направленные против миелопероксидазы (MPO - или p-ANCA) и реже против протеиназы 3 (PR3 - или c-ANCA) и других антигенов. У некоторых пациентов появление этих антител может быть связано с клинически проявляющимся васкулитом, который в дополнение к артралгии, миалгии и гриппоподобным симптомам может поражать следующие органы: кожу (например, кожная сыпь, пурпуру, лейкоцитокластический васкулит), суставы (артралгия), почки (например, гломерулонефрит, в отдельных случаях острая почечная недостаточность), легкие (кровохарканье, интерстициальные пневмонии, альвеолярное кровотечение) и другие органы.

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко – образование зоба у новорожденного.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головокружение, нервно-мышечные расстройства.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко – в отдельных случаях возможна временная потеря слуха.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – васкулит, волчаночноподобный синдром, узловой периартериит, периферические отеки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – кровохарканье, интерстициальные пневмонии, альвеолярное кровотечение, бронхиальная астма.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспептические расстройства, тошнота, рвота; нечасто – нарушение вкуса и запаха (дисгевзия, агевзия) – могут прогрессировать после прекращения приема препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повреждение печени, особенно при высоких дозах (гепатоцеллюлярный некроз).

Описаны печеночные реакции с гепатоцеллюлярным некрозом и транзиторным холестазом. Обычно симптомы разрешаются после отмены препарата. Клинически неочевидные признаки холестаза на фоне лечения необходимо дифференцировать с повышением активности ГГТ в сыворотке крови еще до начала терапии, так как оно указывает на индукцию фермента при гипертиреозе, а также повышение показателя щелочной фосфатазы или ее костного изофермента.

Частота неизвестна – гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зудящая экзантема, крапивница; очень редко – алопеция, периферические отеки, пурпура, лейкоцитокластический васкулит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко – артралгии без объективных признаков воспаления суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – нарушение функции почек, гломерулонефрит, в отдельных случаях острая почечная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – временное увеличение «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Передозировка

Симптомы

Случаи острой интоксикации при применении пропилтиоурацила не известны.

Хроническая передозировка приводит к развитию зоба и гипотиреоза с симптомами, зависящими от тяжести гипотиреоза, обусловленного специфическим действием антитиреоидного средства.

Лечение

Специальные меры в случае передозировки не известны. Эффективность промывания желудка и эндоскопического удаления остатков таблеток весьма сомнительна из-за быстрого всасывания действующего вещества.

При развитии зоба и гипотиреоза, сопровождающегося симптомами, коррелирующимися с тяжестью гипотиреоза, и обусловленного хронической передозировкой препарата Пропицил, лечение препаратом прекращают.

Заместительную терапию левотироксином натрия проводят в том случае, если это оправдывается степенью тяжести гипотиреоза или развития зоба. Как правило, после отмены препарата Пропицил ожидается спонтанное восстановление функции щитовидной железы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на пропилтиоурацил

Введение левотироксина натрия снижает всасывание пропилтиоурацила щитовидной железой и, кроме того, требует более сильного подавления собственного синтеза гормонов, поэтому для сопоставимого тиреостатического эффекта требуется более высокая доза пропилтиоурацила.

Влияние пропилтиоурацила на другие лекарственные средства

В связи со способностью пропилтиоурацила воздействовать на эффект свободных активных фракций пропранолола и производных кумарина, может потребоваться дополнительная коррекция дозы этих лекарственных средств.

Особые указания

Агранулоцитоз может развиваться в любое время в течение нескольких часов. Поскольку в большинстве случаев развитие агранулоцитоза нельзя предсказать даже при постоянном наблюдении за морфологической картиной крови, пациент должен быть информирован о клинических симптомах агранулоцитоза (лихорадка, недомогание, тонзиллярная ангина, стоматит) и о необходимости немедленного исследования картины крови.

Перед началом лечения препаратом Пропицил необходимо провести общий анализ крови. Во время лечения необходим контроль функционального состояния щитовидной железы. При появлении признаков агранулоцитоза необходимо немедленно прекратить прием препарата Пропицил и провести дифференциальный анализ крови. Кроме того, следует проконсультироваться с гематологом о необходимости применения Г-КСФ.

В отдельных случаях сообщалось о тяжелых повреждениях печени как у взрослых, так и у детей в связи с приемом пропилтиоурацила, включая случаи со смертельным исходом или необходимость трансплантации печени. Время до появления симптомов было разным, чаще всего повреждение печени происходило в течение первых 6 месяцев лечения. Если во время лечения пропилтиоурацилом происходят существенные изменения активности ферментов печени, препарат следует немедленно отменить. Может наблюдаться тяжелое течение васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), вызванных пропилтиоурацилом.

Васкулит, индуцированный антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) при применении пропилтиоурацила, может приобрести тяжелую форму. В случае появления симптомов васкулита следует провести иммунологическое лечение и, при необходимости, прекратить прием препарата. Как правило, после прекращения терапии симптомы васкулита обратимы, но в отдельных случаях сообщалось о летальных исходах. Необходимо обратиться к врачу при первых признаках васкулита, чтобы уточнить, необходимо ли немедленное прекращение и дальнейшее обследование.

Во время лечения препаратом Пропицил может наблюдаться (обычно желательное) увеличение массы тела за счет снижения патологически повышенного потребления энергии при гипертиреозе. Пациентов следует информировать о том, что потребление энергии нормализуется по мере улучшения клинической картины.

Во избежание передозировки во время антитиреодной терапии необходим повторный контроль функции щитовидной железы (измерение периферических тиреоидных гормонов и, при необходимости, ТТГ) через соответствующие промежутки времени.

Если доза препарата слишком высокая, антитиреодная терапия приводит к развитию зоба или увеличению существующего зоба. Это особенно важно в случаях внутригрудного зоба с риском возникновения объемного образования в средостении. При введении слишком высокой дозы существует также риск развития субклинического или клинического гипотиреоза.

Дозу препарата Пропицил следует уменьшить после достижения эутиреоидного метаболического состояния и/или дополнительно назначить левотироксин натрия. Полностью прекращать прием препарата Пропицил и продолжать лечение гормонами щитовидной железы считается нецелесообразным.

Рост зоба на фоне терапии препаратом Пропицил при подавлении выработки ТТГ следует расценивать как следствие основного заболевания, которое нельзя предотвратить дополнительной терапией тиреоидными гормонами.

Возникновение или ухудшение эндокринной офтальмопатии в значительной степени не

зависит от течения заболевания щитовидной железы. Такое осложнение само по себе не является основанием для изменения программы лечения (антигипотиреоидные препараты, хирургическое вмешательство, радиоiodтерапия) и не может рассматриваться в качестве НР корректно проведенной терапии.

В небольшом проценте случаев поздняя стадия гипотиреоза возникает даже при монотерапии антигипотиреоидными препаратами. Вероятно, это явление не относится к НР препарата, а скорее представляет собой воспалительно-деструктивный процесс в паренхиме щитовидной железы, протекающий в рамках основного заболевания.

При применении пропилтиоурацила рекомендуется регулярный контроль показателей общего анализа крови, активности «печеночных» трансаминаз и ферментов, указывающих на холестаз.

Препарат Пропицил следует применять у детей только в том случае, если все другие варианты терапии невозможны.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Исходя из фармакологических свойств, пропилтиоурацил не влияет на такие виды деятельности. Однако при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль НР, возникших при применении пропилтиоурацила.

Форма выпуска

Таблетки, 50 мг.

По 20 таблеток во флакон прозрачного стекла, укупоренного пластиковой крышечкой из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Адмеда Арцнаймиттель ГмбХ

Трифт 4, 23863 Ниенвольд, Германия

Производитель

Клоке Фарма-Сервис ГмбХ, Германия

Штрассбургер Штрассе 77, 77767 Аппенвайер

e-mail: info@klocke.com

При производстве на Клоке Фарма-Сервис ГмбХ, Германия первичная и вторичная (потребительская) упаковка осуществляются на площадке:

Клоке Верпакинг-Сервис ГмбХ, Германия

Макс-Бекер-Штрассе, 6, 76356, Вайнгартен

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лекс», Россия

Юридический адрес:

140143, Московская область, Раменское, д. Родинки, ул. Трудовая, д.10

тел./факс: +7 499 754 0921

e-mail: office@lexpharm.ru

Генеральный директор

ООО «Лекс»



Ильинская Л.Ф.