# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUCAVO 10 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Her MUCAVO 10 mg film kaplı tablet, 10 mg metimazol (tiamazol) içerir.

**Yardımcı maddeler:**
205,000 mg laktoz monohidrat (inekten elde edilen) ve Kroskarmelloz sodyum içerir bkz. bölüm 4.4.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Açık sarı renkli, her iki yüzü çentikli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.
Tablet, eşit olarak yarıya bölünebilmektedir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki durumları da içeren hipertiroidizm tedavisinde;

- Hipertiroidizmin konservatif tedavisinde, özellikle küçük guatr olduğu ya da guatr olmadığı durumlarda,
- Her tür hipertiroidizm ameliyatı hazırlığında,
- Özellikle şiddetli hipertiroidizmli hastaların radyoaktif iyot tedavisi hazırlığında,
- Radyoaktif iyot tedavisi sonrası,
- İyodür kullanımının kaçınılmaz olduğu (örn. iyodür içeren kontrast madde ile muayene) sub-klinik hipertiroidizmli, otonom adenomu ya da hipertiroidizm geçmişi olan hastaların profilaktik tedavisinde

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**
Metimazol, karbimazolün aktif metabolitidir, buna rağmen 1 mg metimazol, 1 mg karbimazole eş değer değildir. Bu durum metimazol ile tedaviye başlanacağı zaman veya karbimazolden metimazole geçiş yapılacağı zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Aşağıda tavsiye edilen dozlarda kullanılmalıdır;

Yetişkinlerde kullanım:
Hastalığın ciddiyetine ve günlük iyodür alımına göre tedaviye genelde günlük 10 ila 40 mg metimazol dozları ile başlanmaktadır. Çoğu vakalarda günlük 20-30 mg metimazol başlangıç dozları ile tiroid hormonu üretimi inhibisyonu sağlanabilir. Daha hafif vakalarda, tam doz gerekli olmayabilir ve daha düşük bir doz düşünülebilir. Ağır hipertiroidizm vakalarında 40 mg metimazol başlangıç dozu gerekli olabilir.

Tiroid hormonu düzeylerine bakılarak hastanın metabolik durumuna göre doz bireysel olarak ayarlanmaktadır.

İdame tedavisi için aşağıdaki tedavi seçeneklerinden biri önerilmektedir:

a) Hipotiroidizm oluşumunu önlemek amacıyla levotiroksin ile kombine olarak, 5-20 mg/gün
b) Monoterapide 2.5-10 mg/gün
İyot kaynaklı hipertiroidizm için daha yüksek dozlar gerekebilir.

Hipertiroidizmin konservatif tedavisi:
Tedavinin amacı; sınırlı sürede bir tedavinin sonunda ötiroid metabolik durum ve uzun dönem remisyon elde etmektir. Tedavi edilen hastaların seçimine bağlı olarak, vakaların en fazla %50'sinde 1 yıl sonra remisyon elde edilebilir. Altta yatan nedenler tam olarak açıklanamasa da rapor edilen remisyon oranları farklılık göstermektedir. Hipertiroidizmin tipi (immünojenik ya da non-immünojenik), tedavi süresi, metimazol dozu ve besinle alınan veya iyatrojenik iyot tedariki remisyon süresini etkileyen muhtemel faktörlerdir.

Konservatif hipertiroidizm tedavisine genellikle 6 ay ila 2 yıl (ortalama 1 yıl) devam edilmektedir. İstatistiksel olarak remisyon olasılığı, tedavi süresiyle artmaktadır. Remisyon elde edilemeyen vakalarda ve kesin terapötik önlemlerin uygulanamadığı veya reddedildiği vakalarda mümkün olan en düşük dozda metimazol, monoterapi olarak veya düşük dozda levotiroksin ile kombine edilerek uzun dönem antitiroid tedavisi olarak kullanılabilir.

Büyük guatırlı ve trakeası darlaşmış hastalar, metimazol ile tedavi edileceklerse kısa süreli tedavi edilmelidir, çünkü uzun dönem uygulama guatrın büyümesi ile sonuçlanabilir. Tedavinin özellikle ayrıntılı şekilde (TSH seviyesi, trakeal lumen) izlenmesi gerekebilir. Tedavi tercihen ilave levotiroksin uygulaması ile kombine edilir.

Ameliyat öncesi tedavi:
Ameliyat öncesi geçici tedavi (hastanın durumuna göre 3-4 hafta veya daha uzun süre) ötiroid metabolik durum elde etmeye ve bu şekilde ameliyat ile ilişkili riskleri azaltmaya yarayabilir.

Hasta ötiroid olur olmaz ameliyat gerçekleştirilmelidir. Aksi taktirde destek olarak levotiroksin uygulanmalıdır. Tedavi, ameliyattan önceki gün sonlandırılabilir.

Metimazolün neden olduğu tiroid dokunun artan hassasiyeti ve kanama riski, ameliyattan önceki on gün boyunca pre-operatif yüksek doz iyodür uygulaması ile kompanse edilebilir (Plummer iyot tedavisi).

Radyoaktif iyot tedavisi öncesi tedavi:
Rayoaktif iyot tedavisi öncesi ötiroid durumun elde edilmesi özellikle ciddi hipertiroidizm vakalarında önemlidir, çünkü böyle ön tedavi olmayan vakalarda post-terapötik tirotoksik kriz meydana gelmiştir.

NOT: Tiyonamid türevleri, tiroid dokusunun radyo hassasiyetini azaltabilir. Otonom adenomun programlanmış radyoaktif iyot tedavisinde paranodüler dokunun ön tedaviyle aktivasyonu önlenmelidir.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası antitiroid tedavisi:
Tedavinin dozu ve süresi, klinik tablonun ciddiyetine göre ve radyoaktif iyot tedavisinin etkisinin görülmesi için geçen tahmini süreye (yaklaşık olarak 4-6 ay) göre ayarlanmalıdır.

Teşhis amaçlı iyodür içeren maddelerin kullanılması sonucu hipertiroidizm geliştirme riski bulunan hastaların profilaktik tedavisi:
Genel olarak, yaklaşık 10 gün boyunca (ör: renal olarak boşaltılan kontrast madde için) günlük 10-20 mg metimazol ve/veya 1 g perklorür uygulanır. Tedavi süresi, iyodür içeren bileşiğin vücutta ne kadar kaldığına bağlıdır.

**Uygulama şekli:**
Tabletler yeterli miktarda sıvı ile birlikte bütün olarak yutulur.
Hipertiroidizmin yüksek doz başlangıç tedavisinde yukarıda belirtilen günlük dozlar bölünerek gün boyunca düzenli aralıklarla alınabilir.
İdame dozu sabahları kahvaltı esnasında ya da kahvaltıdan sonra alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, metimazolün plazma klerensi azalmıştır. Bu nedenle doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır ve hastalar yakından izlenmelidir.
Böbrek yetmezliği olan hastalarda metimazolün farmakokinetik davranışı hakkında veri eksikliği olması nedeniyle yakın takip altında kişiye özel doz ayarlaması önerilmektedir. Doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon**
Çocuklarda ve adolesanlarda (3- 17 yaş arası) kullanımı
Çocuklar ile adolesanların (3- 17 yaş) tedavisinde başlangıç dozajı hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Genellikle, tedaviye iki veya üç eşit doza bölünen 0,5 mg/kg günlük dozla başlanır. İdame tedavisinde günlük doz düşürülebilir ve hastanın tedaviye verdiği yanıta bağlı olarak günde bir kez verilebilir. Hipotiroidizmin önlenmesi için levotiroksin ile ek tedavi gerekli olabilir.
Toplam günlük 40 mg/gün metimazol dozu aşılmamalıdır.

Çocuklarda kullanım (2 yaş ve altı)
2 yaşında ve daha küçük çocuklarda metimazol güvenliliği ve etkililiği sistematik olarak değerlendirilmemiştir. 2 yaşında ve daha küçük çocuklarda metimazol kullanımı bu nedenle önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlı hastalarda doz birikimi beklenmemesine rağmen, yakın takip altında, dikkatli ve kişiye özel doz ayarlaması önerilmektedir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

MUCAVO, aşağıda belirtilen durumlardaki hastalarda kullanılmamalıdır;

- Metimazole, diğer tiyonamid türevleri veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olan,
- Orta veya şiddetli kan sayımı bozuklukları (granülositopeni) olan,
- Hipertiroidizm nedeniyle oluşmamış, önceden var olan kolestazı olan,
- Metimazol veya karbimazol ile daha önceki bir tedavi sonrası kemik iliği hasarı oluşan.
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Tiyamazol veya ön ilacı karbimazol uygulamasından sonra akut pankreatit gelişim öyküsü bulunan

Metimazol ve tiroid hormonlarının kombine tedavisi, gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MUCAVO aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır;

- Hafif, aşırı hassasiyet reaksiyonları öyküsü (örn. alerjik döküntü, kaşıntı) olan.
  Metimazol aşağıdaki hastalarda sadece kısa dönem ve dikkatli gözlem altında kullanılmalıdır;
- Guatr büyümesi riski nedeniyle trakea daralması olan büyük guatrlı hastalarda.

*Vaskülit*
Vaskülit semptomlarının ortaya çıkması halinde, ilaç gerekli olması durumunda kesilmelidir. Genel olarak, semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür.

*Miyelotoksisite*
Vakaların %0,3-0,6'sında agranulositoz görüldüğü bildirilmiştir ve hastalar tedavi öncesinde agranülositoz semptomları (stomatit, faranjit, ateş) hakkında bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar genellikle tedavinin ilk haftasında görülür, ama tedavinin başlamasından birkaç ay sonra ve tedaviye tekrar başlandığında da oluşabilir. Tedaviye başlamadan önce ve başlandıktan sonra kan sayımının yakın takibi, özellikle önceden var olan hafif granülositopeni vakalarında önerilmektedir. Özellikle tedavinin ilk haftalarında bu semptomlardan herhangi birinin görülmesi durumunda, hastaların kan sayımı için derhal doktorlarını aramaları önerilmektedir. Agranülositoz doğrulanırsa ilacın kesilmesi gereklidir.
Tavsiye edilen dozlarda diğer miyelotoksik advers reaksiyonlar seyrektir. Bunlar sıklıkla çok yüksek metimazol dozlarıyla (günlük yaklaşık 120 mg) bağlantılı olarak bildirilmiştir. Bu dozlar, özel endikasyonlar (hastalığın şiddetli formları, tirotoksik kriz) için kullanılmalıdır. Metimazol tedavisi esnasında kan iliği toksisitesi, ilacın kesilmesini gerektirmektedir ve gerektiğinde diğer bileşen gruplarından başka bir antitiroid tıbbi ürüne geçilmelidir.

*Akut pankreatit*

Tiyamazol veya ön ilacı karbimazol alan hastalarda pazarlama sonrası akut pankreatit bildirimleri olmuştur. Akut pankreatit oluştuğu takdirde, tiyamazol derhal kesilmelidir. Tiyamazol veya ön ilacı karbimazol verildikten sonra akut pankreatit öyküsü olan hastalara tiyamazol verilmemelidir. Yeniden maruz kalma, başlangıç süresinde azalma ile akut pankreatitin nüks etmesine neden olabilir.

*Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve gebelik*

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemlerini uygulamalıdır. Gebelerde tiyamazol kullanımı, bireysel fayda / risk değerlendirmesine dayanmalıdır. Gebelik sırasında tiyamazol kullanılıyorsa, ek tiroid hormonu uygulaması olmadan en düşük etkin doz uygulanmalıdır. Sıkı maternal, fetal ve yenidoğan izlemi gereklidir (bkz. Bölüm 4.6).

*Hipertiroidizm kontrolü*

Fazla doz, TSH artması nedeniyle subklinik veya klinik hipotiroidizm ve guatra neden olabilir. Bu nedenle ötiroid metabolik durum elde edilir edilmez metimazol dozu azaltılmalıdır ve gerektiğinde ek olarak levotiroksin verilmelidir. Metimazolün tamamen kesilip sadece levotiroksin ile devam edilmesi faydalı değildir.

Baskılanmış TSH'ye rağmen metimazol tedavisi sırasında guatr büyümesi, altta yatan hastalık sonucudur ve levotiroksin ek tedavisi ile önlenemez.

Endokrin orbitopati oluşumu veya ağırlaşma riskini minimize etmek için normal TSH seviyeleri elde edilmesi gerekir. Yine de bu durum sıklıkla tiroid hastalığının seyrinden bağımsızdır. Böyle bir komplikasyon, uygun tedavi rejimini değiştirmeyi gerektirmez ve doğru şekilde yürütülen tedaviye advers reaksiyon olarak görülmez.

Geç hipotiroidizm, antihipertiroid tedavisi sonrasında ek ablatif uygulamalar olmadan da düşük oranda da olsa oluşabilir. Bu muhtemelen ilaca karşı bir advers reaksiyon değildir, ancak altta yatan hastalık nedeniyle tiroidin parenkiminde inflamatuvar ve destrüktif bir süreç olarak düşünülmelidir.

Hipertiroidizmde patolojik olarak yükselmiş enerji tüketiminin azaltılması (genelde istenen), metimazol tedavisi sırasında vücut ağırlığında artışa neden olabilir. Hastalar, klinik tabloda iyileşmenin enerji tüketimlerinde normalleşmeyi gösterdiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Metimazol (tiyamazol), aktif metabolit karbimazol ve propiltiyourasil arasında çapraz alerji riski vardır.

MUCAVO laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MUCAVO her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
İyot eksikliği, tiroidin metimazole yanıtını arttırmaktadır. İyot fazlalığı ise yanıtı azaltmaktadır. Diğer tıbbi ürünlerle direkt etkileşimler bilinmemektedir.

Ancak hipertiroidizmde diğer tıbbi ürünlerin metabolizmasının ve eliminasyonunun hızlanabileceği dikkate alınmalıdır. Tiroid fonksiyonunun normalleşmesi ile bunlar da doğru orantılı olarak normalleşmektedir. Gerekli olduğu durumlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Ayrıca, hipertiroidili hastalarda antikoagülanların artan aktivitelerinin hipertiroidizmin düzelmesiyle normalleştiğine dair kanıt mevcuttur.

Agranülositozu indükleyen tıbbi ilaçların eş zamanlı kullanılmasında özel itina gereklidir.

Özellikle, ameliyat prosedüründen önce PT/INR'nin ilaveten gözlemlenmesi gerekmektedir.

Teofilin dozajını azaltmadan, eğer hasta antitiroid ilaçlar ile tedavi edilir ise teofilinin serum seviyesi artabilir ve toksisite gelişebilir.

Prednizolon ve metimazolün eş zamanlı kullanılması prednizolon klerensini artırabilir.

Tiroid tedavisinde kullanılan ilaçların (karbimazol, metimazol) eritromisin metabolizmasını inhibe edebilir, bu durumda eritromisinin klerensını azaltır.

Stabil dijitalis glikozit tedavisi altındaki hipertiroid hasta; ötiroid hale geldiğinde, serum digitalis düzeyleri artabileceğinden, digitalis glikozidlerin dozajının azaltılması gerekebilir.

Hipertiroidizm, beta-blokörlerin klerensinde artışa neden olabilir. Hipertiroid hasta, ötiroid hale geldiğinde, beta-adrenerjik blokörlerde doz azaltılması gerekebilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**
**Genel tavsiye**
Gebelik Kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
MUCAVO'nun embriyotoksik etkisinin tamamen göz ardı edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle, etkili bir doğum kontrol önlemi alınmalıdır.

**Gebelik dönemi**
Tiyamazol'ün gebelik ve/veya fetüs üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
MUCAVO'nun anneye olan faydası, fetüs için yarattığı riske ağır basmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda ciddi maternal ve fetal komplikasyonları önlemek için hipertiroidizm uygun şekilde tedavi edilmelidir.
Tiyamazol insan plasentasını geçebilir.
Epidemiyolojik çalışmalardan ve spontan bildirimlerden gelen insan deneyimine dayanarak, tiyamazolün, gebelik sırasında, özellikle gebeliğin ilk üç ayında ve yüksek dozlarda uygulandığında konjenital malformasyonlara neden olduğundan şüphelenilmektedir.
Bildirilen malformasyonlar arasında aplazia kutis konjenita, kraniyofasiyal malformasyonlar (konalal atrezi; yüz dismorfizmi), eksomfalos, özofageal atrezi, omfalo-mezenterik kanal anomalisi ve ventriküler septal defekt bulunur.
Tiyamazol gebelik sırasında yalnızca kesin olarak bireysel fayda / risk değerlendirmesinden sonra ve ek tiroid hormonları uygulanmaksızın en düşük etkin dozda uygulanmalıdır. Gebelik sırasında tiyamazol kullanılıyorsa, yakın maternal, fetal ve yenidoğan izlemi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

**Laktasyon dönemi**
Metimazol anne sütüne geçmektedir ve maternal serum seviyelerine ulaşabilmektedir. Dolayısıyla çocukta hipotiroidizm gelişim riski mevcuttur.

Emzirme esnasında metimazol tedavisi mümkündür, ancak ek tiroid hormonları ilavesi olmadan günlük en fazla 10 mg'a kadar olan düşük dozlar kullanılabilir.

Yenidoğanın tiroid bezinin fonksiyonu düzenli olarak gözlemlenmelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Üreme yeteneği üzerinde etkisi olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Metimazolün araç ya da makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

## 4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi, aşağıda belirtilen sıklık tanımlarına göre yapılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Vakaların %0.3-0.6'sında agranülositoz oluşmuştur. Agranülositoz tedaviye başlanmasından haftalar veya aylar sonra da oluşabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirir. Vakaların çoğu spontan olarak gerilemiştir.
Çok seyrek: Trombositopeni, pansitopeni, jeneralize lenfadenopati.

**Endokrin hastalıkları**
Çok seyrek: İnsülin otoimmün sendromu (kan glukoz seviyesinde belirgin düşme ile).

**Sinir sistemi hastalıkları**
Seyrek: Tat alma duyusunda bozukluk (disguzi, aguzi) seyrek olarak görülmektedir; tedavinin kesilmesinden sonra gerileyebilirler. Yine de normale dönüş birkaç hafta alabilir.
Çok seyrek: Nevrit, polinöropati.

**Vasküler hastalıklar**
Bilinmiyor: Vaskülit

**Gastrointestinal hastalıkları**
Çok seyrek: Akut tükürük bezi şişmesi.
Bilinmiyor: Akut pankreatit

**Hepato-bilier hastalıkları**
Çok seyrek: Bazı vakalarda kolestatik sarılık ve toksik hepatit vakaları tanımlanmıştır. Semptomlar, ilacın kesilmesiyle gerilemiştir. GGT (gama glutamil transferaz) ve alkalin fosfataz veya onun kemik spesifik izoenziminde artışı gibi kolestazın klinik olarak önemsiz işaretleri, tedavi sırasında hipertiroidizmin neden olduğu rahatsızlıklardan ayırt edilmelidir.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Çok yaygın: Çeşitli derecelerde alerjik deri reaksiyonları (deri döküntüleri, ürtiker, kaşıntı). Genelde hafif geçer ve tedavinin devamında geriler.

Çok seyrek: Jeneralize dermatit dahil alerjik deri reaksiyonlarının şiddetli formları, alopesi, ilaç kaynaklı lupus eritematoz, hem yetişkin hem de pediyatrik hastalarda, Stevens-Johnson sendromu dahil (izole raporlar dahil çok nadir: jeneralize dermatit dahil şiddetli formları sadece izole vakalarda açıklanmıştır) şiddetli kütanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Yaygın: Dereceli olarak artralji gelişebilir ve aylar süren tedavi sonrasında bile görülebilir.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Seyrek: Ateş

**Pediyatrik popülasyon**
Çocuklarda advers reaksiyon sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkinlerdekine benzerdir.
Hem yetişkin hem de pediyatrik hastalarda, Stevens-Johnson sendromu dahil (izole raporlar dahil çok nadir: jeneralize dermatit dahil şiddetli formları sadece izole vakalarda açıklanmıştır) şiddetli kütanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
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 ilgili metabolizma yavaşlamasına bağlı semptomlar ve geribildirim etkisi yolu ile adenohipofizin aktivasyonu sonucu guatr büyümesiyle sonuçlanan hipertiroidizme yol açar. Bu durum, ötiroid metabolik durum elde edilir edilmez dozun azaltılmasıyla ve gerektiğinde ek levotiroksin uygulamasıyla önlenebilir (bkz. Bölüm 4.2).
Yanlışlıkla yüksek doz metimazol alımının negatif sonuçları bilinmemektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitiroid preparatları, sülfür içeren imidazol türevi.
ATC kodu: H03BB02
Metimazol doza bağlı olarak iyotun tirozinle birleşmesini inhibe eder ve böylece tiroid hormonlarının neosentezini inhibe eder. Bu özellik hipertiroidizmin semptomatik tedavisini, nedenine bakılmaksızın mümkün kılar. Metimazolün hipertiroidizmin immünolojik olarak oluşmuş tipinin (Grave hastalığı) "doğal seyrini" etkileyip etkilemediği, başka bir deyişle altta yatan immünopatojenik prosesi baskılayıp baskılamadığı günümüzde tam olarak belirlenememektedir. Tiroid bezinde daha önce sentezlenmiş tiroid hormonlarının, salıverilmesi etkilenmemektedir. Bu durum, tiroksin ve triiyodotironin serum konsantrasyonlarının normalleşmesi için geçen latent periyodun uzunluğunun ve böylece klinik düzelmenin her vakada neden değişiklik gösterdiğini açıklamaktadır. Tiroid hücrelerinin yıkımından sonra (örn. radyoaktif iyot tedavisi veya tiroiditte) salıverilen hormonlara bağlı olan hipertiroidizm de etkilenmemektedir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel Özellikler**

Emilim:
Metimazol hızla ve tamamen absorbe edilir. Uygulama sonrası maksimum serum seviyelerine 0.4 ila 1.2 saat arasında ulaşılır.

Dağılım:
Protein bağlanması ihmal edilebilecek kadar düşüktür.

Biyotransformasyon:
Metimazol tiroitte birikir ve burada yavaş metabolize olur. Değişen serum seviyelerine rağmen metimazolün tiroid bezinde birikmesi konsantrasyon platosuna neden olur. Bu durum, tek doz için yaklaşık 24 saatlik etki süresine neden olur. Güncel bilgilere göre metimazolün kinetiği, tiroid fonksiyonundan bağımsızdır.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarı ömrü 3 ila 6 saattir ve karaciğer yetmezliğinde bu süre uzamaktadır. Metimazol renal ve biliyer yoldan elimine edilir, feçesle atılım azdır, bu da enterohepatik

dolaşıma işaret etmektedir. Bileşiğin %70'i böbrekler tarafından 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır. Yalnızca çok küçük bir miktar değişmeden atılmaktadır.

Günümüzde metabolitlerinin farmakolojik aktivitesiyle ilgili tecrübe mevcut değildir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetik veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2). Tekrarlanan doz uygulamasıyla ilgili veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Bilgi bulunmamaktadır.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**
Preklinik güvenlilik çalışmaları sınırlıdır.
Tek doz toksisite verileri, metimazolün akut toksik potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir.
Tekrarlı doz çalışmalarında, terapötik doz seviyelerinden belirgin şekilde daha yüksek olan dozlarda kemik iliği depresyonu görülmüştür.
Genotoksisite çalışmaları mutajenik ya da klastojenik etkiler açığa çıkarmamıştır.
Sıçanlarda yapılan iki yıllık kronik toksisite çalışmasında tiroid üzerinde farmakolojik etkiler dışında başka bulgu açığa çıkmamıştır. Farelerde yapılan kronik iki yıllık çalışmada metimazolün içme suyu ile uygulanan 500 mg/l konsantrasyonunda daha yüksek hepatom insidansı görülmüştür, ancak bu insidans istatistiksel önem seviyesine ulaşmamıştır. Tiyamizol IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) ya da NTR (Ulusal Toksikoloji Programı) kriterlerine göre kanserojen olarak sınıflandırılmamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**
Laktoz monohidrat (inekten elde edilen)
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil metil selüloz
Talk
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

Opadry Sarı 02F22025 içeriği:
HPMC 2910/ Hipromelloz
Titanyum Dioksit
Makrogol/PEG
Demir Oksit Sarı
Talk

**6.2. Geçimsizlikler**
Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**
24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
Ürünümüz PVC ve Alu folyo içerisinde olacak şekilde blisterlenir. Her karton kutu, bir kullanma talimatı ile birlikte 50 tablet içerir.

**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 Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**
World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bağcılar/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**
2024/568

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**