

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAPAZOLE 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa divisibile contiene:

Principio attivo: metimazolo 5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia medica dell'ipertiroidismo.

La terapia a lungo termine può indurre la remissione della malattia.

Tapazole può essere impiegato per la preparazione all'intervento di tiroidectomia subtotale ed alla terapia con iodio-radioattivo.

Tapazole è inoltre indicato quando la tiroidectomia è controindicata o non consigliabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose iniziale giornaliera è di 15 mg per l'ipertiroidismo di grado lieve, 30-40 mg per l'ipertiroidismo di grado moderato e di 60 mg per l'ipertiroidismo grave. La quantità giornaliera deve essere suddivisa in tre dosi da somministrare ad intervalli di 8 ore. La dose di mantenimento varia da 5 a 15 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Bambini di età uguale o inferiore ai 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di metimazolo nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state ancora stabilite. Pertanto, il suo uso non è raccomandato in questa fascia di età.

Se necessario, nella primissima infanzia il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Uso nei bambini e adolescenti (3-17 anni)

La dose iniziale per il trattamento dei bambini di età superiore ai 3 anni e degli adolescenti deve essere calcolata in rapporto al loro peso corporeo. Generalmente, la dose iniziale giornaliera è di 0,5/mg/kg suddivisa in due o tre dosi uguali.

Per la terapia di mantenimento, la dose giornaliera può essere ridotta in base alla risposta del paziente alla terapia. Un trattamento aggiuntivo con levotiroxina può essere necessario per evitare l'ipotiroidismo. Non superare la dose di 40 mg al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ai farmaci antitiroidei o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con anamnesi di pancreatite acuta a seguito di somministrazione di metimazolo o del suo profarmaco carbimazolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'agranulocitosi è un effetto collaterale potenzialmente grave. Ai pazienti deve essere raccomandato di riferire al medico qualsiasi sintomo suggestivo di agranulocitosi, come ad esempio febbre o mal di gola. Possono anche verificarsi leucopenia, trombocitopenia ed anemia aplastica. Il farmaco deve essere sospeso in presenza di agranulocitosi, anemia aplastica, epatite o dermatite esfoliativa. La funzione emopoietica del paziente deve essere attentamente monitorata.

A causa della tossicità epatica del metimazolo e del propiltiouracile, occorre prestare attenzione alle gravi reazioni epatiche verificatesi con questi farmaci. Sono stati segnalati rari casi di epatite fulminante, necrosi epatica, encefalopatia e morte. La comparsa di una sintomatologia suggestiva di un interessamento epatico (anoressia, prurito, dolore al quadrante addominale destro superiore, ecc.) deve pertanto indurre ad un'attenta valutazione della funzionalità epatica.

La presenza di manifestazioni evidenti di una disfunzione epatica (ivi incluso un aumento delle transaminasi pari a 3 volte o più i limiti superiori della norma) rende necessaria una pronta interruzione del trattamento con metimazolo.

I pazienti debbono essere strettamente controllati, prestando particolare attenzione ad ogni sintomo o segno di malattia da loro riferito, in particolare mal di gola, febbre, eruzioni cutanee, cefalea o malessere generale. In questi casi si deve eseguire un esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria al fine di escludere la possibilità di agranulocitosi. Queste precauzioni si rendono ancor più necessarie se il paziente riceve altri farmaci potenzialmente mielotossici.

Poiché il metimazolo può causare ipoprotrombinemia ed emorragie, il tempo di protrombina deve essere monitorato, specialmente prima di interventi chirurgici.

È infine necessario monitorare la funzione tiroidea in modo da effettuare le opportune riduzioni del dosaggio del metimazolo a seguito di elevati valori di TSH.

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di pancreatite acuta in pazienti trattati con metimazolo o con il suo profarmaco carbimazolo. In caso di pancreatite acuta, metimazolo deve essere interrotto immediatamente. Metimazolo non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di pancreatite acuta a seguito della somministrazione di metimazolo o del suo profarmaco carbimazolo. La riesposizione può comportare la recidiva della pancreatite acuta, con un tempo d'insorgenza ridotto.

In pazienti in terapia con metimazolo sono stati riportati casi di vasculite che includevano: vasculite cutanea leucocitoclastica, danno renale acuto e glomerulonefrite, emorragia alveolare/polmonare, vasculite del SNC e neuropatia.

La maggior parte dei casi era associata a vasculite positiva per anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). In alcuni casi, la vasculite si è risolta/migliorata con l'interruzione dell'assunzione del farmaco; tuttavia, i casi più gravi hanno richiesto un trattamento con misure immunosoppressive aggiuntive. Se si sospetta una vasculite, si deve interrompere la terapia e avviare un intervento appropriato.

Donne in età fertile e in gravidanza

Le donne in età fertile devono utilizzare misure anticoncezionali efficaci durante il trattamento.

L'uso di metimazolo nelle donne in gravidanza deve basarsi sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso. Se si utilizza metimazolo durante la gravidanza, occorre somministrare la dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei. È raccomandato un attento monitoraggio della madre, del feto e del neonato (vedere paragrafo 4.6).

Tapazole contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti (orali): l'attività degli anticoagulanti può essere potenziata da un'azione anti-vitamina K attribuita al metimazolo.

Beta-bloccanti: l'ipertiroidismo può causare un'aumentata clearance dei beta-bloccanti con alto indice di estrazione. Quando un paziente ipertiroideo diventa eutiroideo può essere necessaria una riduzione del dosaggio dei beta-bloccanti.

Glicosidi digitalici: i livelli plasmatici dei farmaci digitalici possono risultare aumentati quando pazienti ipertiroidei in trattamento continuo con glicosidi digitalici divengono eutiroidei; in tali casi può essere necessaria una riduzione del dosaggio dei glicosidi digitalici.

Teofillina: la clearance della teofillina può diminuire quando pazienti ipertiroidei in trattamento continuo con teofillina divengono eutiroidei; in tali casi può essere necessaria una riduzione del dosaggio della teofillina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure anticoncezionali efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Tapazole non è raccomandato durante la gravidanza.

L'ipertiroidismo nelle donne in gravidanza deve essere adeguatamente trattato in modo da prevenire gravi complicazioni alla madre e al feto.

Metimazolo può attraversare la placenta umana e può causare nel feto gozzo (aumento di volume della ghiandola tiroidea) e perfino cretinismo.

Sulla base dei dati sull'uomo derivanti da studi epidemiologici e segnalazioni spontanee, si sospetta che la somministrazione di metimazolo durante la gravidanza possa provocare malformazioni congenite, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza e a dosi elevate.

Tra le malformazioni segnalate figurano aplasia cutanea congenita (specialmente del cuoio capelluto), malformazioni craniofacciali (atresia delle coane, ovvero occlusione di una o di

entrambe le cavità nasali, dismorfismo della faccia), esonfalo, atresia esofagea (occlusione dell'esofago) con fistola tracheoesofagea (comunicazione anomala tra trachea ed esofago), assenza o sviluppo incompleto dei capezzoli, anomalie del dotto onfalo-mesenterico e difetto del setto ventricolare.

Se il metimazolo viene usato durante la gravidanza, o il concepimento avviene durante il trattamento con questo farmaco, la paziente deve essere messa a conoscenza dei potenziali rischi per il feto.

Poiché i suddetti difetti congeniti si sono verificati nella prole di pazienti trattate con metimazolo, nelle donne in gravidanza che richiedono un trattamento per l'ipertiroidismo il medico dovrà attentamente valutare le possibili alternative terapeutiche.

Ad oggi non sono descritti difetti del cuoio capelluto e altre specifiche malformazioni congenite nei neonati di pazienti trattate con propiltiouracile; quindi, questo farmaco può essere preferibile al metimazolo nelle donne gravide che necessitano di terapia antitiroidea, sempre tenendo presente il rischio di gozzo ed ipotiroidismo nel feto.

In molte donne il grado di disfunzione tiroidea tende a diminuire con l'avanzare della gravidanza, e ciò può consentire di ridurre la dose. In alcuni casi, la somministrazione di Tapazole può essere sospesa 2 o 3 settimane prima del parto.

Metimazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla dose efficace più bassa in assenza di somministrazione supplementare di ormoni tiroidei. Se si utilizza metimazolo durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio della madre, del feto e del neonato (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Tapazole è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3) a causa del passaggio del medicinale nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tapazole non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sotto riportate, derivanti dai dati post-marketing, sono classificate in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Inibizione della mielopoiesi (agranulocitosi e trombocitopenia), anemia aplastica, lpoprotrombinemia	Linfoadenopatia, inibizione della mielopoiesi (granulocitopenia)

Disturbi del sistema immunitario						Sindrome da insulina-resistenza (che può provocare coma ipoglicemico)
Patologie del sistema nervoso					Parestesia, ageusia, cefalea, sonnolenza, neurite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Vertigini	
Patologie vascolari					Vasculite	Periarterite
Patologie gastrointestinali					Nausea, vomito, epigastralgia, scialoadenopatia,	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari					Ittero, epatite (l'ittero può persistere per molte settimane dopo la sospensione del farmaco)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Sindrome di Stevens-Johnson, dermatite, eruzione cutanea, orticaria, perdita dei capelli, prurito	Pigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Artralgia, mialgia, sindrome lupus-simile	
Patologie renali e urinarie						Nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					Edema, iperpiressia	Febbre da farmaco

E' da notare che circa il 10% dei pazienti con ipertiroidismo non trattati presenta leucopenia con granulocitopenia relativa.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini appaiono comparabili a quelle degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi: sono stati riportati segni e/o sintomi come nausea, vomito, epigastralgia, cefalea, febbre, prurito, edema e dolore in sede articolare. Con frequenza minore si possono verificare dermatite esfoliativa, epatite, sindrome nefrosica, neuropatie, stimolazione o depressione del sistema nervoso centrale.

Entro alcune ore o giorni possono manifestarsi anemia aplastica e agranulocitosi. Sebbene non sia ancora noto il meccanismo che scatena l'agranulocitosi, il fenomeno è associato generalmente all'assunzione di dosi di metimazolo superiori o uguali ai 40 mg in pazienti di più di 40 anni.

Trattamento: nella valutazione del sovradosaggio, è da considerare la possibilità di sovradosaggi dovuti a più farmaci, di interazioni tra farmaci e di una farmacocinetica particolare nel paziente.

Il paziente va seguito attentamente, controllando in particolar modo lo stato delle vie aeree assicurando la ventilazione e la perfusione. Monitorare e mantenere entro limiti accettabili i parametri vitali del paziente, l'emogasanalisi, gli elettroliti sierici e la funzione emopoietica.

L'assorbimento intestinale del farmaco può essere ridotto somministrando carbone attivo che, in molti casi, è più efficace dell'emesi o della lavanda gastrica. Valutare l'impiego del carbone attivo come trattamento alternativo o in aggiunta alla lavanda gastrica. La somministrazione ripetuta di carbone attivo può facilitare l'eliminazione di altri farmaci che potrebbero essere stati assunti. Controllare attentamente le vie aeree del paziente durante la lavanda gastrica e nell'uso del carbone attivo.

Non è noto se la diuresi forzata, la dialisi peritoneale, l'emodialisi e l'emoperfusione con carbone attivo possono essere efficaci per il trattamento del sovradosaggio di metimazolo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antitiroidee-derivati dell'imidazolo contenenti zolfo, codice ATC: H03BB02

Meccanismo d'azione

Tapazole esercita la sua azione mediante un blocco della sintesi dell'ormone tiroideo a livello dell'ossidazione dello iodio inorganico (I-) a forma organica (I+) ed a livello della sua incorporazione nei residui tirosinici della molecola tireoglobulinica. Determina inoltre una inibizione della produzione degli anticorpi antirecettore TSH ed antimicrosomiali. Il farmaco si concentra elettivamente nella tiroide, dove agirebbe sui linfociti tiroidei, fonte principale della sintesi anticorpale.

Il medicinale non inattiva la tiroxina e la triiodotironina già sintetizzate e presenti nella colloidale o circolanti nel sangue, né interferisce con l'attività degli ormoni tiroidei somministrati per via orale o parenterale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metimazolo viene prontamente assorbito dal tratto gastrointestinale, metabolizzato rapidamente ed escreto per via urinaria; sono pertanto necessarie somministrazioni frequenti.

Concentrazioni efficaci vengono raggiunte in 30 minuti. Per bloccare la sintesi dell'ormone tiroideo sono necessari solo 0,5 mg di metimazolo; dosaggi di 10-25 mg inibiscono la sintesi per 24 ore.

L'emivita del metimazolo varia da 6 a 13 ore.

Il metimazolo si concentra elettivamente nella tiroide ed attraversa la barriera fetoplacentare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ratti trattati per 2 anni con metimazolo hanno presentato iperplasia della tiroide, adenoma e carcinoma tiroideo. Tali effetti sono stati osservati con la soppressione continua della funzione tiroidea da parte di dosi sufficienti di vari agenti antitiroidei. Sono stati osservati anche adenomi della ghiandola pituitaria.

I regimi terapeutici che sono stati studiati a tale riguardo includono i farmaci antitiroidei come il metimazolo, ma anche condizioni come la carenza di iodio nella dieta, la tiroidectomia subtotale, l'impianto di tumori pituitari autonomi secernenti ormone tireotropo e la somministrazione di sostanze gozzigene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 100 compresse divisibili confezionate in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 005472028 "5 mg compresse" blister in PVC/AL da 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2022