

TAPAZOL[®]
tiamazol

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

5mg
10mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **APRESENTAÇÕES:**

Comprimido de 5 mg, caixa com 100 comprimidos.

Comprimido de 10 mg, caixa com 50 e 100 comprimidos.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO:

Comprimido

Tapazol® 5 mg:

Cada comprimido contém 5 mg de princípio ativo:

tiamazol..... 5 mg

Excipientes: lactose, talco, estearato de magnésio, amido.

Tapazol® 10 mg:

Cada comprimido contém 10 mg de princípio ativo:

tiamazol..... 10 mg

Excipientes: lactose, talco, estearato de magnésio, amido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tiamazol é indicado no tratamento clínico do hipertireoidismo. O tratamento a longo prazo pode levar à remissão da doença. O tiamazol poderá ser usado para controlar o hipertireoidismo na preparação da tireoidectomia subtotal ou terapia com iodo radioativo. Tiamazol é usado também quando a tireoidectomia é contraindicada ou desaconselhada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nakamura e cols. nessa avaliação clínica multicêntrica sobre o tratamento em um grupo de 303 pacientes diagnosticados com Doença de Graves e não tratados compararam metimazol (tiamazol) 30mg/dia, propiltiouracil 300mg/dia e metimazol 15mg/dia, em termos de eficácia e incidência de eventos adversos em pacientes japoneses durante 12 semanas. Os autores

concluíram que a dose de 15mg/dia de metimazol deve ser direcionada para o tratamento de Doença de Graves leve a moderada, enquanto que metimazol 30mg/dia para os casos graves. Não se recomenda o início do tratamento com propiltiouracil.

Segundo essa revisão, Beck-Peccoz P e cols avaliaram que fármacos utilizados com anti tireoidianos, como o tiamazol, carbomazol e propiltiouracil, são tratamentos de escolha na grande maioria das crianças com hipertireoidismo, causado pela grande parte das vezes pela Doença de Graves. Apesar de ter grandes semelhanças quanto à eficácia e segurança, há algumas diferenças, como por exemplo: tiamazol apresenta uma meia vida longa, podendo ser administrado apenas uma vez ao dia, aumento a aderência ao tratamento, principalmente pelas crianças. Em baixas doses, tiamazol demonstrou ter uma baixa incidência de eventos adversos, quando comparado ao propiltiouracil, sendo que hepatite medicamentosa e vasculite são exclusivamente associados a esse último fármaco.

Albino CC e cols. objetivaram nessa avaliação clínica verificar a eficácia do tiamazol, associado ao I131, na redução do volume tireoidiano em 9 pacientes do sexo feminino, durante 3 meses. As doses iniciais foram de 10 a 20mg, sendo ajustadas mensalmente, baseando-se nos níveis de hormônios tireoidianos. Após a aplicação de I131, houve aumento dos níveis de TSH. Tiamazol levou a um significativo aumento das 24 horas no teste de captação da tireoide (RAIU). Um ano após a aplicação de I 131, a redução média do volume tireoidiano foi de 46,2 +/- 17,8% (p = 0,012). Oitenta e nove por cento das pacientes teve hipotireoidismo subclínico, que foi revertido após 1 ano. Nenhum evento adverso clínico foi observado, levando Albino e cols. a concluir que o pré tratamento com tiamazol não afeta a eficácia da radioiodoterapia, além de aumentar a RAIU e possivelmente melhorar a eficácia do I131, levando a uma significativa redução do volume tireoidiano e reversão do hipertireoidismo em todas as pacientes.

Referências Bibliográficas

- 1- Nakamura H., et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92:2157-2162.
- 2- Beck-Peccoz P, et al. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 1:124-33.
- 3- Albino CC, et al. Thiamazole as adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 17(12): 1781-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O tiamazol (1-metilimidazol-2-tiol) é uma substância cristalina branca, muito solúvel em água. Difere quimicamente das drogas do grupo tiouracil por apresentar um anel de 5 elementos e não de 6. O peso molecular é 114,16 e a fórmula molecular é C₄H₆N₂S.

Propriedades Farmacodinâmicas:

O tiamazol inibe a síntese dos hormônios tireoidianos, (T3 e T4), através de 2 mecanismos ainda não completamente esclarecidos: interfere na incorporação de iodo nos resíduos tirosil da tiroglobulina, prejudicando a formação dos hormônios tireoidianos, e inibe transformação dos resíduos de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3). Além disso, o tiamazol pode servir de substrato para a tireoide peroxidase, que catalisa essa transformação. Assim, tiamazol é eficaz no tratamento do hipertireoidismo. A droga não inativa a tiroxina e a triiodotironina que estejam armazenadas na tireoide ou estejam circulando no sangue, nem interfere na eficácia de hormônios tireoidianos administrados por via oral ou parenteral.

As ações e o uso do tiamazol são similares ao propiltiouracil. Peso por peso, a droga é pelo menos 10 vezes mais potente do que o propiltiouracil, mas o tiamazol pode ser menos consistente na ação.

Propriedades Farmacocinéticas:

O tiamazol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo rapidamente metabolizado pelo fígado. A biodisponibilidade de tiamazol após a administração oral é de 93%, sendo amplamente distribuído pelos tecidos do corpo. A concentração máxima é alcançada de 1 a 2 horas após a administração do comprimido, não havendo extensa ligação às proteínas plasmáticas. Os metabólitos do tiamazol são majoritariamente excretados na urina, cerca de 80%, sendo que 11% na forma de tiamazol livre. A meia vida de eliminação é de 2 horas, chegando até a 28 horas, sendo relativamente mais prolongada em pacientes com hipertireoidismo (6 horas), quando comparada a pacientes eutireoideos (2 a 3 horas). Em animais de laboratório, vários regimes que suprimem continuamente a função tireoidiana e, portanto, aumentam a secreção do hormônio tireotrófico (TSH), resultam na hipertrofia da tireoide. Sob tais condições, foi também relatado o aparecimento de neoplasias da tireoide e da hipófise. Os regimes estudados incluem drogas anti tireoidianas ou uma dieta com deficiência de iodo, tireoidectomia subtotal, implantação de tumores hipofisários autônomos secretores de hormônios tireotróficos e administração de drogas bociogênicas.

Segundo Cooper DS, não há necessidade de ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos ou com alterações renais. Apesar de não ser exigido ajuste de dose em paciente com doenças hepáticas, o clearance do tiamazol pode ser diminuído.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e por mulheres que estejam amamentando, já que o tiamazol é excretado no leite.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Categoria D.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A agranulocitose é potencialmente uma reação adversa grave. Os pacientes devem ser orientados para comunicar ao seu médico qualquer sintoma de agranulocitose, tais como febre ou dor de garganta. Leucopenia, trombocitopenia e anemia aplástica (pancitopenia) também podem ocorrer. A droga deve ser descontinuada na presença de agranulocitose, anemia aplástica (pancitopenia), hepatite ou dermatite esfoliativa. A função da medula óssea deve ser monitorada.

Apesar de ter menor incidência que o propiltiouracil, devido à similaridade de toxicidade hepática entre o tiamazol e o propiltiouracil, deve ser dada atenção às reações hepáticas graves que têm ocorrido com ambas as drogas. Raros relatos de hepatite fulminante, necrose hepática, encefalopatia e morte têm sido reportados. Avaliação da função hepática deve ser realizada quando aparecerem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como anorexia, prurido, dor no quadrante superior direito, etc. O tratamento deve ser imediatamente interrompido se houver evidência clinicamente significativa de anormalidade hepática, incluindo os valores de transaminase (TGO) hepática excedendo a três vezes o limite superior de variação normal.

Os pacientes que estão recebendo tiamazol devem ficar sob estrita vigilância e devem ser orientados sobre a necessidade de relatar imediatamente qualquer evidência de doença, particularmente dor de garganta, erupções cutâneas, febre, dor de cabeça ou mal-estar geral. Em tais casos, devem ser feitas contagens de leucócitos e contagens diferenciais para determinar se houve desenvolvimento de agranulocitose. Devem ser tomados cuidados especiais com pacientes que estão recebendo drogas que causam agranulocitose.

Cuidados com os dentes: os efeitos depressores dos agentes anti tireoidianos sobre a medula óssea podem resultar no aumento da incidência de infecção microbiana, demora na cicatrização e sangramento gengival. Se ocorrer leucopenia ou trombocitopenia, o tratamento dentário deve ser adiado até que a contagem sanguínea tenha retornado ao normal, e os pacientes devem ser orientados sobre como proceder a uma higiene oral adequada, incluindo cuidado no uso de escova de dente e fio dental.

Monitoração do paciente: devido ao tiamazol poder causar hipoprotrombinemia e hemorragia, o tempo de protrombina deve ser monitorado durante a terapia com a droga, especialmente antes da cirurgia (ver Precauções – Gerais). É necessária monitoração periódica da função tireoidiana e achados de níveis elevados de TSH advertem uma diminuição na dosagem de tiamazol.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: em um estudo de dois anos, tiamazol foi administrado a ratos nas doses de 0,5, 3 e 18 mg/kg/dia. Essas doses foram de 0,3, 2 e 12 vezes a dose máxima de manutenção em humanos, 15 mg/dia (quando calculada em base de superfície corporal). Hiperplasia da tireoide, adenoma e carcinoma desenvolveram em ratos tratados com as duas doses mais altas. O significado clínico desses achados é desconhecido.

Gravidez – Categoria D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. O tiamazol pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, apesar de não haver evidências clínicas. O tiamazol atravessa facilmente a barreira placentária e pode induzir bócio e mesmo cretinismo no feto em desenvolvimento. Além disso, raros casos de defeitos congênitos, como aplasia de pele, manifestada pelos defeitos no couro cabeludo; atresia esofágica com fístula traqueoesofágica; e atresia coanal com mamilos ausentes / hipoplásticos, têm ocorrido em crianças nascidas de mães que receberam tiamazol durante a gravidez. Se o tiamazol for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, deve ser alertada quanto ao risco potencial ao feto. Desde que os defeitos congênitos acima foram reportados em crianças nascidas de pacientes tratadas com tiamazol, pode ser apropriado usar outros agentes em mulheres grávidas necessitando de tratamento para hipertireoidismo.

Tiamazol, usado criteriosamente, é uma droga eficaz no hipertireoidismo complicado pela gravidez. Em muitas mulheres grávidas, a disfunção tireoidiana diminui à medida que a gravidez evolui; conseqüentemente é possível uma redução na dose. Em alguns casos, o uso de tiamazol poderá ser descontinuado 2 ou 3 semanas antes do parto.

Lactação – Pacientes pós-parto recebendo tiamazol não devem amamentar. A droga é excretada no leite humano e é contraindicada a mulheres que estão amamentando.

Pediatria – Os agentes antitireoidianos são frequentemente usados no tratamento de hipertireoidismo em crianças. As crianças parecem responder aos medicamentos antitireoidianos tão bem quanto os adultos. Os estudos farmacocinéticos conduzidos em crianças também não revelaram qualquer alteração específica da população pediátrica. Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados dos testes de função da tireoide em neonatos, uma vez que as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos são maiores após o nascimento do que em crianças saudáveis ou adultos e começam a cair a níveis normais na primeira semana de vida.

Geriatria (idosos) – Um estudo demonstrou que a agranulocitose é mais comum em pacientes idosos do que em pacientes com 40 anos de idade ou em pacientes tomando mais do que 40 mg de tiamazol por dia. Em um estudo farmacocinético, nenhuma diferença significativa foi encontrada para pacientes geriátricos em alguns parâmetros farmacocinéticos (por exemplo, volume de distribuição, volume de distribuição beta, volume de distribuição em estado de equilíbrio, área sob a curva e clearance). O grau de absorção foi menor (aproximadamente 1/3

dos indivíduos mais jovens) apesar de não haver dados sobre a importância clínica desta informação.

Pacientes geriátricos com doença cardíaca severa devem receber agentes antitireoidianos e/ou medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propranolol, por 4 a 6 semanas antes do tratamento com radioiodo para ajudar a reduzir possível exacerbação da doença cardíaca devido à tireoidite induzida pela radiação. Drogas antitireoidianas devem ser descontinuadas pelo menos 3 a 4 dias antes do tratamento com radioiodo, sendo que o tratamento não deve ser reiniciado antes de uma semana após o tratamento. Entretanto, um medicamento bloqueador beta-adrenérgico pode ser usado durante todo o período de tratamento, se necessário.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes (orais) – A atividade de anticoagulantes pode ser potencializada pela atividade anti-vitamina K atribuída ao tiamazol.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos – Hipertireoidismo pode causar um aumento no clearance dos beta-bloqueadores com uma alta razão de extração. Uma redução na dose dos bloqueadores beta-adrenérgicos pode ser necessária quando um paciente hipertireoideo torna-se eutireoideo.

Glicosídeos digitálicos – Os níveis séricos de digitálicos podem ser aumentados quando pacientes hipertireoideos num regime estável de glicosídeos digitálicos tornam-se eutireoideos; uma dosagem menor de glicosídeos digitálicos pode ser requerida.

Teofilina – O clearance de teofilina pode diminuir quando pacientes hipertireoideos num regime estável de teofilina tornam-se eutireoideos; uma dose menor de teofilina pode ser necessária.

Interferência em exames laboratoriais: Agentes antitireoidianos podem diminuir a recaptação de I123, I131 e pertecnetato pela tireoide; a retirada do agente antitireoidiano, 5 ou mais dias antes dos testes de captação de iodo radioativo é necessária para prevenir interferência.

As concentrações séricas de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, bilirrubina e lactato desidrogenase e o tempo de protrombina podem estar diminuídos, podendo indicar hepatotoxicidade ou estar associado com esplenomegalia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Tapazol® em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tapazol® 5 mg: comprimidos brancos, circulares, biconvexos e sulcados.

Tapazol® 10 mg: comprimidos brancos, circulares, biconvexos e lisos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada (via oral) para evitar riscos desnecessários.

Tiamazol é administrado por via oral, em dose única diária ou em 3 doses iguais a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Adultos: a dose diária inicial é de 15 mg para o hipertireoidismo leve, 30 a 40 mg para o hipertireoidismo moderadamente grave e 60 mg para o hipertireoidismo grave. A dose de manutenção é de 5 a 15 mg/dia.

Crianças: inicialmente, a dose diária é de 0,4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção é de aproximadamente a metade da dose inicial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de maior importância (muito menos comuns que as de menor importância) incluem:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): a inibição da mielopoiese (agranulocitose, granulocitopenia e trombocitopenia), anemia aplástica, hipoprotrombinemia

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Nefrite.

As seguintes reações adversas não tiveram a sua frequência determinada: febre medicamentosa, síndrome semelhante ao lúpus, síndrome insulino- autoimune (que pode resultar em coma hipoglicêmico), hepatite (icterícia pode persistir por várias semanas após a interrupção da droga), periartrite.

Reações adversas de menor importância incluem:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea, urticária, náusea, vômito, dor de cabeça.

As seguintes reações adversas não tiveram a sua frequência determinada: dor epigástrica, artralgia, parestesia, perda do paladar, perda anormal do cabelo, mialgia, prurido, sonolência, neurite, edema, vertigem, pigmentação da pele, icterícia, sialadenopatia (inflamação nas glândulas salivares) e linfadenopatia (crescimento das glândulas linfáticas).

Deve ser notado que cerca de 10% dos pacientes com hipertireoidismo não tratados apresentam leucopenia (contagem de leucócitos de menos de $4000/\text{mm}^3$), frequentemente com granulocitopenia relativa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui molécula nova no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os sintomas podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, dor de cabeça, febre, dor articular, prurido e edema. A anemia aplásica (pancitopenia) ou agranulocitose pode ser manifestada em horas ou dias. As reações menos frequentes são hepatite, síndrome nefrótica, dermatite esfoliativa, neuropatias e estimulação ou depressão do SNC. Apesar de não estar bem estudada, a agranulocitose induzida pelo tiamazol geralmente é associada com doses de 40mg ou mais em pacientes com mais de 40 anos de idade. Não há informação disponível sobre a dose letal média da droga ou da concentração de tiamazol nos fluidos orgânicos relacionados com toxicidade e/ou morte.

Tratamento: Ao tratar uma superdosagem, considerar a possibilidade de superdoses de múltiplas drogas, interação entre drogas e de cinéticas pouco comuns de drogas no paciente.

Proteger a passagem de ar para o paciente e manter ventilação e perfusão. Meticulosamente monitorar e manter dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, gasometria sanguínea, eletrólitos séricos, etc. A função da medula óssea deve ser monitorada. A absorção de drogas pelo trato gastrointestinal pode ser diminuída administrando carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz que a êmese ou a lavagem; considerar o carvão ativado ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas. Proteger a passagem de ar para o paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdosagem com tiamazol.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0193

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2022	---	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	na	na	na	na	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50 10MG COM X100
23/03/2022	1338811/22-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	Alteração Menor de Sulco	09/03/2022	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENT O DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10MG COM X50
09/04/2021	1359726/21-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	n/a	n/a	n/a	n/a	9. REAÇÕES ADVERSAS (frase Vigimed)	VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50

		publicação no Bulário RDC 60/12							
25/04/2018	0325425/18-9	10451 - NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	2451448/16-6	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	02/01/2017	Dizeres Legais	VP/VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50
23/11/2016	2518361/16-3	10451 - NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Mudança do layout/dimensões padrão da empresa	VP/VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50
29/09/2014	0810314/14-3	10451 - NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP: “2. Como este medicamento funciona?”/”3. Quando não devo usar este medicamento?”/”4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”/”7.	VP/VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50

							<p>O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?"</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?"</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?"</p> <p>VPS:"2. Resultados de eficácia"</p> <p>3. Características farmacológicas"</p> <p>5. Advertências e precauções"</p> <p>9. Reações adversas"</p>		
26/06/2014	0502354148	10458 - NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	5 MG COM X100 10MG COM X50