

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 жылғы «22» қыркүйек
№ N067614, N067604
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы

Тирозол®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Тиамазол

Дәрілік түрі, дозалануы

Үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг, 10 мг таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі әсер ететін гормональді препараттар, жыныс гормондарын және инсулиндерді қоспағанда. Қалқанша без ауруларын емдеуге арналған препараттар. Антитиреоидты препараттар. Құрамында күкірт бар имидазол туындылары. Тиамазол.

АТХ коды N03BB02

Қолданылуы

Төмендегілерді қоса гипертиреозды емдеуде:

- әсіресе шағын немесе зоб болмағанда гипертиреозды консервативті емдеуде;
- гипертиреоздың барлық түрлерінде хирургиялық операцияға дайындауда;
- жекелей алғанда гипертиреоздың ауыр түрлері бар пациенттерде радиоактивті йодпен жоспарлы емдеуге дайындауда;
- радиоактивті йодпен емдегеннен кейінгі кезеңдік емдеуде
- йодпен емдеу (мысалы, құрамында йод бар рентгенконтрастылы орталарды пайдалану арқылы тексергенде) міндетті болып саналатын, жасырын (латенттік) гипертиреозы, автономды

аденомасы немесе анамнезінде гипертиреозы бар пациенттерді профилактикалық емдеуде.

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- тиамазолға, тионамидтің басқа туындыларына немесе препарат құрамына кіретін қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- қанағымсыз жүйесі тарапынан орташадан ауыр дәрежеге дейін бұзылуы (агранулоцитоз, гранулоцитопения)
- емді бастар алдындағы холестааз
- тиамазолмен немесе карбимазолмен емдегеннен кейін сүйек кемігінің бұрын байқалған зақымданулары
- тиамазолды немесе карбимазолды қолданғаннан кейін анамнезде жедел панкреатит;
- жүктілік және лактация кезеңінде тиамазолмен және қалқанша без гормондарымен біріктіріп емдеу

Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары

Қатысты емес.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Йод тапшылығы қалқанша бездің тиамазолға реакциясын арттырады және керісінше йод мөлшерінің жоғарылауы осы реакцияны төмендетеді. Басқа дәрілік заттармен тікелей өзара әрекеттесуінің басқа түрлері белгісіз. Алайда, гипертиреоз кезінде метаболизм мен басқа дәрілік заттардың элиминациясы жылдамдайтынын ескеру қажет. Қалқанша без функциясының қалыпқа келуіне қол жеткізілгенде олар қалпына келеді. Егер қажет болса, дозаны түзету қажет.

Сонымен қатар, гипертиреоз жағдайын жақсартуды көрсететін белгілердің пайда болуы гипертиреозы бар пациенттерде антикоагулянттардың жоғары белсенділігінің қалыпқа келуін білдіруі мүмкін. Балалардағы дәрілік өзара әрекеттесулерге зерттеу жүргізілмеген.

Арнайы сақтандырулар

Тирозолды® анамнезінде жоғары сезімталдық реакциялары (мысалы, аллергиялық бөртпе, қышыну) бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

Тирозолды® тек қысқа мерзімдік ем түрінде және зобы ұлғайған және зобтың өсуі салдарынан трахеяның тарылу қаупі бар пациенттерді мұқият бақылаған жағдайда ғана қолдану керек.

Васкулит

Васкулит симптомдары пайда болған жағдайда препаратты қабылдауды қажет болған жағдайда тоқтату керек. Жалпы, симптомдар препаратты тоқтатқаннан кейін қайтымды.

Миелоциттылық

Агранулоцитоз шамамен 0,3 - 0,6% жағдайда байқалды. Сондықтан ем басталар алдында пациенттерге қатар жүретін симптомдар (стоматит,

фарингит, қызба) туралы хабарлау қажет. Ол әдетте емнің алғашқы апталарында дамиды, бірақ ем басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін де, сондай-ақ, емді қайта жандандырғанда білінуі мүмкін.

Ем басталғанға дейін және одан кейін қан талдауы көрсеткіштерін әсіресе, осының алдында болған гранулоцитопениясы бар пациенттерде мұқият бақылау ұсынылады. Әсіресе емнің алғашқы апталарында осы симптомдардың кез келгені көрінген жағдайда қан талдауын тағайындау үшін пациенттерге бұл туралы өзінің емдеуші дәрігеріне бірден хабарлау керектігі ұсынылады.

Агранулоцитоз расталған жағдайда дәрілік затты қолдануды тоқтату керек. Препаратты ұсынылған доза ауқымында қолданғанда басқа да миелоуытты жағымсыз әсерлер сирек байқалды. Олар тиамазолды өте жоғары дозаларда (шамамен тәулігіне 120 мг) қолданғанда жиі байқалды. Бұл дозаларды айрықша көрсетілімдерін (арудың ауыр ағымы, тиреоуытты кризис) ескере отырып қайта қарау керек. Сүйек кемігі үшін уыттылығы дамыған кезде тиамазолмен емдеу кезеңінде бұл препаратты қолдануды тоқтата тұру қажет және егер қажет болса, дәрілік заттардың басқа тобына жататын анти tireoидты препаратты қолдануға көшу керек.

Жедел панкреатит

Постмаркетинг кезеңінде құрамында тиамазол немесе карбимазол бар дәрі-дәрмектерді қабылдаған пациенттерде жедел панкреатиттің дамуы туралы хабарламалар тіркелді. Тиамазолды немесе карбимазолды қабылдағаннан кейін жедел панкреатит дамыған пациенттерде осы дәрі-дәрмектерді қабылдауды дереу тоқтатуы керек. Тиамазол/карбимазолды қайтадан тағайындауға жол берілмейді, пациентке пайда/қауіп арақатынасын жеке бағалау негізінде балама ем тағайындалуы керек. Тиамазолмен немесе карбимазолмен емдеу аясында бұрын байқалған жедел панкреатит бар пациенттерге болашақта тиамазол/карбимазолдың қайтадан тағайындалуына жол бермеу керек, себебі бұл дәрі-дәрмектерді қайтадан тағайындалуы әлеуетті өмірге қауіпті жедел панкреатиттің қайталануына әкелуі мүмкін, сонымен бірге қайталану даму уақыты қысқарады.

Бала көтеретін жастағы әйелдер және жүктілік

Бала көтеретін жастағы әйелдерге тиамазол/карбимазолмен емдеу кезінде контрацепцияның тиімді тәсілдерін қолдану ұсынылады. Тиамазол/карбимазолды жүктілік кезінде пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін ғана және қалқанша бездердің гормондарын қосымша енгізусіз ең төменгі тиімді дозаларда ғана тағайындау керек. Сонымен бірге анасындағы арудың болу/пайда болу қауіпін және тиамазол/карбимазолдың болжамды тератогенді әсерін назарға алу керек. Жүктілік кезінде тағайындалған жағдайда анасының, ұрықтың және жаңа туылған нәрестенің денсаулық жағдайына мұқият мониторинг жүргізу қажет.

Гипертиреозды бақылау

Жоғары дозалар субклиникалық немесе клиникалық гипотиреозға және ТТГ мөлшерінің жоғарылауы салдарынан зобтың өсуіне әкелуі мүмкін.

Сондықтан зат алмасудың эутиреоидті жай-күйіне жеткеннен кейін тиамазол дозасын бірден азайту қажет және егер қажет болса, қосымша левотироксинді тағайындау керек. Тиамазолды қолдануды толық тоқтатып, тек бір ғана левотироксинмен емді жалғастыруға болмайды. ТТГ өндірілуін басуға қарамастан, тиамазолмен емдеу барысында зобтың өсуі негізгі аурудың нәтижесі болып табылады және левотироксинмен қосымша емдеу арқылы бұл әсердің алдын алуға болмайды. ТТГ қалыпты мөлшеріне қол жеткізу эндокринді орбитопатияның нашарлауы немесе даму қаупін азайту үшін өте маңызды болып табылады. Алайда бұл жағдай көбінесе қалқанша без ауруларының ағымына байланысты емес. Мұндай асқыну жеткілікті емдеу режиміне өзгертулер енгізу үшін өздігінен себеп болып табылмайды және оны жүргізілген тиісті емге жағымсыз реакция ретінде қарастыруға болмайды. Сирек жағдайларда қандай да бір қосымша абляциялық шараларсыз антитиреоидты емдеуден кейін гипотиреоздың кешеуілдеген көрінісі дамуы мүмкін. Ол препаратпен байланысты жағымсыз реакция болып табылуы мүмкін, бірақ бұл ретте негізгі ауру салдарынан қалқанша без паренхимасындағы қабыну және деструктивтік үдеріс ретінде қарастырылады. Гипертиреоз кезінде энергияны патологиялық жоғары тұтынудың төмендеуі тиамазолмен емдеу кезеңінде дене салмағының ықтималды артуына әкелуі мүмкін. Энергияны тұтыну жалпы жай-күй жақсаруымен қалыпқа келетінін пациенттерге хабарлап қою керек. Тирозол® құрамында лактоза бар; сондықтан бұл препаратты галактоза көтере алмаушылығымен немесе лактоза тапшылығымен, не болмаса глюкоза-галактоза сіңірілуі бұзылуымен байланысты сирек тұқым қуалайтын бұзылыстармен зардап шегетін пациенттерде қолдануға болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала көтеретін жастағы әйелдер

Бала көтеретін жастағы әйелдерге тиамазол/карбимазолмен емдеу кезінде контрацепцияның тиімді тәсілдерін қолдану ұсынылады.

Жүктілік

Анасы мен ұрықтың тарапынан күрделі асқынуларды болдырмау үшін жүкті әйелдерде гипертиреоздың баламалы емделуін жүргізу керек.

Зерттеу нәтижесінде және кездейсоқ хабарламалар негізінде алынған ақпаратты талдау жүктілік кезінде, әсіресе үлкен дозаларда және бірінші триместрде тиамазол/карбимазолды қабылдау кезінде туа біткен ауытқулардың пайда болуын анықтады.

Өте жиі тіркелген туа біткен даму кемістіктері жаңа туылған нәрестелердегі тері аплазиялары, бассүйек-беттің даму кемістіктері (хоан атрезиясы, бет дисморфизмі), экзомфалоз, өңеш атрезиясы, омфаломезентериальді түтік құрылымының ауытқуы және қарыншааралық қалқаның ақауы болып табылады.

Тиамазолды жүктілік кезінде пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін ғана және қалқанша бездің гормондарын қосымша енгізусіз ең төменгі тиімді дозаларда ғана тағайындау керек.

Жүктілік кезінде тағайындалған жағдайда анасының, ұрықтың және жаңа туылған нәрестенің денсаулық жағдайына мұқият мониторинг жүргізу қажет.

Емшек емізу

Тиамазол емшек сүтіне өтеді, онда анасының сарысуындағы концентрацияға сәйкес концентрацияға жетуі мүмкін; сондықтан жаңа туған нәрестеде гипотиреоз даму қаупі бар.

Тиамазолмен емдеу кезеңінде бала емізуге жол беріледі; алайда, бұл жағдайда тәулігіне 10 мг-ге дейін тек төмен дозаларды және қалқанша без гормондарын қосымша қолданусыз пайдалануға болады.

Жаңа туған нәрестенің қалқанша без функциясын ұдайы мониторинг жүргізуді жүзеге асыру қажет.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Тиамазолды қолдану көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Ересектерде дозалануы

Аурудың ауырлығына және йодты қолдануына байланысты емдеу әдетте Тирозол® препаратының 10-нан 40 мг-ге дейінгі тәуліктік дозасынан басталады. Көп жағдайларда қалқанша без гормондарының өндірілуін басу әдетте Тирозол® препаратының тәулігіне 20-30 мг бастапқы дозаларын қолданғанда жетуі мүмкін. Ауырлығы төмен жағдайларда толық бөгейіш дозаны қолдану қажет болмауы да мүмкін және төмендеу бастапқы дозаны қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады. Гипертиреоз дамуының ауыр жағдайларында Тирозол® препаратының 40 мг бастапқы дозасы қажет етілуі мүмкін.

Доза пациенттің зат алмасу жағдайына, осылайша, қалқанша без гормондары статусының дамуымен қалай көрсетілетініне байланысты әр адамға жекелей түзетіледі.

Демеуші ем жүргізу үшін емдеудің келесі бір нұсқалары ұсынылады:

а) Гипотиреозды болдырмас үшін тәуліктік демеуші доза левотироксинмен біріктірілімде 5 - 20 мг Тирозол® препаратын құрайды.

б) Тәуліктік дозадағы монотерапия - 2,5 - 10 мг Тирозол® препараты.

Йодтан туындаған гипертиреозда жоғарылау дозалар қажет болуы мүмкін.

Балаларда дозалануы

Балалар мен жасөспірімдерде қолданылуы (3-тен 17 жасқа дейін)

Балалар мен жасөспірімдерді емдеудің бастапқы дозасы (3-тен 17 жасқа дейін) пациенттердің дене салмағын есепке ала отырып есептелуі тиіс. Әдетте, емді екі немесе үш бірдей бөлікке бөлінген 0,5 мг/кг дозадан бастайды. Демеуші ем үшін тәуліктік доза азайтылуы және пациенттің емге реакциясына байланысты күніне бір рет берілуі мүмкін.

Левотироксинмен қосымша емдеу гипотиреоздың алдын алу үшін қажет болуы мүмкін.

Тирозол препаратының жалпы тәуліктік дозасы тәулігіне 40 мг-ден аспауы тиіс.

Балаларда қолданылуы (2 жас және оған дейін)

Тиамазолдың қауіпсіздігі мен тиімділігі 2 жастағы және оған дейінгі жастағы балаларда бағаланбаған, сондықтан 2 жастағы және оған дейінгі жастағы балалардағы тиамазолды қолдану ұсынылмайды.

Гипертиреозды консервативтік емдеу

Емнің мақсаты зат алмасудың эутиреоидті жай-күйіне жетуге және ұзақтығы бойынша шектелген емнен кейін ұзақ мерзімдік ремиссияға негізделген. Ем қабылдаған пациенттерді жекелей алғанда ремиссияға бір жыл өткенде ең көбі 50% пациентте қол жеткізілуі мүмкін. Ремиссия жиілігі елеулі шектерде құбылып отырды. Өз әсерін тигізген ықтималды факторлар гипертиреоз типі (иммуногенді немесе иммуногенді емес), емдеу ұзақтығы, тиамазол дозасы, сондай-ақ, йодтың аспен түсуі немесе оның ятрогенді түсуі болып табылады. Гипертиреозды консервативтік емдегенде ем әдетте 6 айдан 2 жылға дейінгі уақытқа созылады (орта есеппен – 1 жыл). Статистикалық тұрғыдан алғанда ремиссия ықтималдығы емдеу ұзақтығы артуымен бірге жоғарылап отырады. Белгілі бір емдеу шараларымен ауру ремиссиясына қол жеткізу мүмкін болмаған жағдайларда Тирозол® мүмкіндігінше төмендеу дозада ұзақ мерзімдік антитиреоидтік ем түрінде левотироксинді қоспай немесе төмен дозада біріктірілімде қолдануға болады. Зобы ұлғайған және трахеясы тарылған пациенттер қажетіне қарай Тирозол® препаратымен тек қысқа мерзімдік ем қабылдауы тиіс, себебі оны ұзақ уақыт қолдану зобтың ұлғаюына әкелуі мүмкін. Емдеу үдерісінде пациентке мұқият мониторинг жүргізу қажет ((ТТГ (тиреотроптық гормон) мөлшері, трахея саңылауы). Емді қалқанша без гормондарын қосымша қолданумен біріктірілімде жүргізген дұрыс.

Операция алдындағы ем

Алдын ала емдеу хирургиялық операциямен байланысты қауіптерді төмендету мақсатында зат алмасудың эутиреоидты жағдайына қол жеткізу үшін қолданылуы мүмкін. Жеке қажеттіліктерге байланысты емдеу ұзақтығы шамамен 3-4 аптаны немесе одан көп уақытты құрауы мүмкін.

Пациент эутиреоидты жай-күйге жеткеннен кейін хирургиялық операция бірден жасалуы тиіс, себебі олай болмаған жағдайда қалқанша без гормондарын толықтыру қажет болуы мүмкін. Емді хирургиялық операцияға дейін бір күн бұрын аяқтауға болады.

Тирозол® қалқанша без тіндерінің зақымдану және одан қан кету қаупін арттырады, бұл операцияға дейін он күн бойы операция алдындағы емдеуге йодтың жоғары дозаларын қосумен (Пламмер (Plummer) йодотерапиясы) орнын толтыруы мүмкін.

Радиоактивті йодпен емдеу алдындағы ем

Радиоактивті йодпен емдеуді бастар алдында эутиреоидті зат алмасу жай-күйіне жету, әсіресе, ауыр гипертиреозда маңызды фактор болып

табылады, себебі жекелеген жағдайларда мұндай емнен кейін алдын ала ем жүргізілмегенде емнен кейінгі тиреоидты кризис байқалды.

Ескертпе: Тионамид туындылары қалқанша без тіндерінің радиосезімталдығын төмендетуі мүмкін. Радиоактивті йодпен жоспарлы емдеуде, автономды аденома кезінде алдын ала емдеу арқылы паранодулярлық тіндер активациясын болдырмау керек.

Радиоактивті йодпен емдегеннен кейінгі кезеңдік антитиреоидты емдеу

Емдеу ұзақтығын және қолданылатын дозаны радиоактивті йодпен емдеу тиімділігі көріне бастағанға дейін болжамды уақыт кезеңінде клиникалық көрініс ауырлығына байланысты жеке анықтау қажет (шамамен 4-6 ай).

Диагностикалық мақсатта құрамында йод бар субстанцияларды қолдану нәтижесінде гипертиреоз даму қаупі бар пациенттерде профилактикалық емдеу

Жалпы, шамамен 10 күн бойы 10 - 20 мг тиамазол және/немесе 1 г перхлораттың тәуліктік дозалары қолданылады (мысалы, бүйрек арқылы шығарылатын контрастылы орталар үшін). Емдеу ұзақтығы құрамында йод бар субстанцияның организмде болатын уақыт кезеңіне байланысты.

Пациенттердің ерекше тобы

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде тиамазолдың төмен плазмалық клиренсі байқалады. Сондықтан препараттың мүмкіндігінше төмендеу дозасын қолдану және пациенттерді мұқият бақылау қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Тирозол® препаратын қолдану жөніндегі фармакокинетикалық деректердің мөлшері жеткіліксіз болуы салдарынан жекелей дозалауды түзетуді сақтықпен жүзеге асыру қажет және мұқият бақылау жүргізу ұсынылады. Доза мүмкіндігінше төмен болуы тиіс.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде препараттың жинақталуы болмаса да, жекелей дозалауды түзетуді сақтықпен жүзеге асыру керек және мұқият бақылау жүргізу ұсынылады.

Қолдану тәсілі

Таблеткаларды жеткілікті мөлшердегі сұйықтықты іше отырып, тұтастай жұту қажет.

Гипертиреозға қатысты жоғары дозаларды пайдалану арқылы бастапқы емдеу кезінде жоғарыда көрсетілген бір реттік дозаларды бірнеше қабылдауларға бөлуге болады және оларды тең уақыт аралығымен күні бойы қабылдау керек.

Демеуші дозаны 1 рет таңертең - таңғы ас кезінде немесе одан кейін қабылдауға болады.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: артық дозалану төмендетілген метаболизм симптомдары бар гипотиреозға әкеледі. Кері байланыс әсері бойынша кейіннен зобтың өсуімен гипофиздің алдыңғы бөлігінің активациясы жүреді.

Емі: зат алмасудың эутиреодті жай-күйіне жеткеннен кейін дозаны мүмкіндігінше тезірек төмендету және егер қажет болса, емге левотироксинді қолдануды қосу керек.

Тиамазолдың жоғары дозаларын кездейсоқ қолданудың теріс салдарлары белгісіз.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша нұсқаулар

Дәрілік препаратты қолданар алдында дәрігердің кеңесіне жүгінініз.

Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жағымсыз әсерлерді бағалау келесі жиілік жіктеуіне негізделеді:

Өте жиі $\geq 1/10$

Жиі $\geq 1/100, < 1/10$

Жиі емес $\geq 1/1000, < 1/100$

Сирек $\geq 1/10000, < 1/1000$

Өте сирек $< 1/10000$

Белгісіз (қолда бар деректер бойынша баға беру мүмкін емес)

Өте жиі

– аллергиялық тері реакциялары (қышыну, қызару, бөртулер). Олар әдетте ауырлықтың жеңіл түріне ие және көбіне емді жалғастырғанда қайтып кетеді

Жиі

– бірнеше айлар бойы жүргізілген емнен кейінгі артралгияның біртіндеп дамуы

Жиі емес

– агранулоцитоз шамамен 0,3 % - 0,6 % жағдайда байқалды. Симптомдар ем басталғаннан кейін тіпті бірнеше аптадан және айдан кейін пайда болуы және препаратты тоқтату қажеттілігіне әкелуі мүмкін.

Сирек

– дәм сезу сезімдерінің қайтымды өзгеруі

– температураның жоғарылауы

Өте сирек

– жайылған аденопатия, тромбоцитопения, панцитопения

– гипогликемиясы бар инсулиндік аутоиммундық синдром (қандағы глюкоза мөлшерінің айқын төмендеуімен)

– неврит

– полинейропатия

– сілекей бездерінің ұлғаюы

– холестаздық сарғаю және уытты гепатит. Симптомдар әдетте препаратты тоқтатқаннан кейін басылған. Емдеу кезеңінде клиникалық айқын емес холестаз симптомдары мен ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза) және сілтілік фосфатаза немесе оның сүйектер үшін спецификалық

- изоферментінің жоғарылауы сияқты гипертиреоздан туындаған бұзылулар арасында дифференциациялық диагноз жүргізілуі тиіс.
- терідегі жайылған бөртулер, шаштың түсуі, жегіге ұқсас синдром
- Белгісіз*
- васкулит
 - жедел панкреатит

Жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаса медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласыңыз: Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг таблеткалар,

белсенді зат: 5 мг тиамазол бар,

қосымша заттар: кремнийдің коллоидты қостотығы, натрий крахмал гликоляты (С типі), магний стеараты, гипромеллоза 2910/15, тальк, целлюлоза ұнтағы, жүгері крахмалы, лактоза моногидраты

үлбірлі қабық құрамы: темірдің сары тотығы (Е 172), диметикон 100, макрогол 400, титанның қостотығы (Е 171), гипромеллоза 2910/15

Үлбірлі қабықпен қапталған 10 мг таблеткалар,

белсенді зат: 10 мг тиамазол бар,

қосымша заттар: кремнийдің коллоидты қостотығы, натрий крахмалы гликоляты (С типі), магний стеараты, гипромеллоза 2910/15, тальк, целлюлоза ұнтағы, жүгері крахмалы, лактоза моногидраты

үлбірлі қабық құрамы: темірдің сары тотығы (Е 172), темірдің қызыл тотығы (Е 172), диметикон 100, макрогол 400, титанның қостотығы (Е 171), гипромеллоза 2910/15.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Екі жақ бетінде сындыруға арналған кертiгi бар, ақшыл-сары түсті қабықпен қапталған, диаметрі – 9.1 мм-ге жуық, қалыңдығы - 3.7 мм-ге жуық (5 мг доза үшін) дөңгелек, екі беті дөңес таблеткалар;

Екі жақ бетінде сындыруға арналған кертiгi бар, сұр-қызыл сары түсті қабықпен қапталған, диаметрі – 9.1 мм-ге жуық, қалыңдығы - 3.7 мм-ге жуық (10 мг доза үшін) дөңгелек, екі беті дөңес таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

25 таблеткадан ПВХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

4 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Мерк Хелскеа КГаА / Merck Healthcare КГаА

Франкфурт Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

телефон: +49 6151 72 60459

электронды пошта: elmar.hoerner@merckgroup.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Мерк» ЖШҚ

Валовая к., 35 үй, Мәскеу қ., 115054, Ресей

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Ацино Каз» ЖШС

Қазақстан, Алматы қаласы, Бостандық ауданы, Нұрсұлтан Назарбаев данғылы, үй 223, т.е. 243, пошталық индексі 050047

Тел: +7 (727) 364 56 61, +7 (727) 291 61 51

E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» сентябрь 2023г.
№ N067614, N067604

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Тирозол®

Международное непатентованное название

Тиамазол

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг

Фармакотерапевтическая группа

Гормональные препараты системного действия, исключая половые гормоны и инсулины. Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Сера-содержащие производные имидазола. Тиамазол.

Код АТХ N03BB02

Показания к применению

Лечение гипертиреоза, включая следующее:

- консервативное лечение гипертиреоза, особенно при малом или отсутствующем зобе
- подготовка к хирургической операции при всех формах гипертиреоза
- подготовка к запланированному лечению радиоактивным йодом, в частности у пациентов с тяжелыми формами гипертиреоза
- периодическая терапия после лечения радиоактивным йодом
- профилактическое лечение у пациентов со скрытым (латентным) гипертиреозом, автономными аденомами или с гипертиреозом в анамнезе, для которых обязательно лечение йодом (например, при обследовании с использованием йодсодержащих контрастных сред).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к тиамазолу, другим производным тионамида или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- нарушения со стороны кровеносной системы от умеренной до тяжелой степени (гранулоцитопения)
- холестаза перед началом лечения
- ранее отмечавшимися повреждениями костного мозга после лечения тиамазолом или карбимазолом
- острый панкреатит в анамнезе после применения тиамазола или карбимазола
- комбинированная терапия тиамазолом и гормонами щитовидной железы в период беременности и лактации.

Необходимые меры предосторожности при применении

Не применимо.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Дефицит йода повышает реакцию щитовидной железы на тиамазол, и наоборот повышенное содержание йода снижает эту реакцию. Другие виды прямого взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны. Однако необходимо учитывать, что метаболизм и элиминация других лекарственных средств могут ускоряться при гипертиреозе. Они нормализуются при достижении нормализации функции щитовидной железы. Если необходимо, следует корректировать дозировку.

Более того, появление признаков, указывающих на улучшение состояния гипертиреоза, может означать нормализацию повышенной активности антикоагулянтов у пациентов с гипертиреозом. Исследования лекарственного взаимодействия у детей не проводились.

Специальные предупреждения

Тирозол® не рекомендуется применять у пациентов с реакциями повышенной чувствительности в анамнезе (например, аллергическая сыпь, зуд).

Тирозол® следует применять только в виде кратковременной терапии и при условии внимательного наблюдения за пациентами с увеличенным зубом и риском сужения трахеи вследствие роста зоба.

Васкулит

В случае появления симптомов васкулита прием препарата следует при необходимости прекратить. В целом симптомы обратимы после отмены препарата.

Миелотоксичность

Агранулоцитоз отмечался в примерно 0,3 - 0,6 % случаях. Поэтому перед началом терапии пациентов необходимо проинформировать о сопутствующих симптомах (стоматит, фарингит, лихорадка). Он обычно развивается в первые недели лечения, но также может проявиться и через

несколько месяцев после начала терапии, а также при возобновлении терапии.

Рекомендуется вести внимательное наблюдение за показателями анализов крови до и после начала терапии, особенно у пациентов с предрасполагающей гранулоцитопенией. В случае появления любых из этих симптомов, особенно в первые недели лечения, пациентам необходимо порекомендовать сразу же сообщить об этом своему лечащему врачу для назначения анализа крови.

В случае подтверждения агранулоцитоза, применение лекарственного средства следует приостановить.

При применении препарата в диапазоне рекомендуемых доз изредка отмечались и другие миелотоксические побочные эффекты. Они часто наблюдались при применении очень высоких доз тиамазола (около 120 мг в сутки). Эти дозировки следует пересмотреть с учетом особых показаний (тяжелое протекание заболевания, тиреотоксический кризис). При развитии токсичности для костного мозга в период лечения тиамазолом необходимо приостановить применение этого препарата и, если необходимо, перейти на применение антитиреоидного препарата, относящегося к другой группе лекарственных средств.

Острый панкреатит

В постмаркетинговый период были зарегистрированы сообщения о развитии острого панкреатита у пациентов, которые принимали лекарственные средства, содержащие тиамазол или карбимазол. Пациентам, у которых развился острый панкреатит после приема тиамазола или карбимазола, следует немедленно прекратить прием данных лекарственных средств. Повторное назначение тиамазола/карбимазола при этом не допускается, пациенту должна быть назначена альтернативная терапия на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Следует избегать повторного назначения тиамазола/карбимазола в будущем у пациентов, с наблюдавшимся ранее острым панкреатитом на фоне терапии тиамазолом или карбимазолом, поскольку повторное назначение данных лекарственных средств может привести к рецидиву потенциально жизнеугрожающего острого панкреатита, при этом время развития рецидива сокращается.

Женщины репродуктивного возраста и беременность

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные способы контрацепции во время терапии тиамазолом/карбимазолом. Тиамазол/карбимазол следует назначать во время беременности только после тщательной оценки соотношения польза/риск и только в самых низких эффективных дозах без дополнительного введения гормонов щитовидной железы. Следует при этом принимать во внимание риск наличия/возникновения заболевания у матери и предполагаемый тератогенный эффект тиамазола/карбимазола. В случае назначения во время беременности следует проводить тщательный мониторинг состояния здоровья матери, плода и новорожденного

Контроль гипертиреоза

Высокие дозировки могут приводить к субклиническому или клиническому гипотиреозу и росту зоба вследствие повышения содержания ТТГ. Поэтому дозу тиамазола необходимо снизить сразу же после достижения эутиреоидного состояния обмена веществ, и, если необходимо, следует дополнительно назначить левотироксин. Не следует полностью приостанавливать применение тиамазола и продолжать лечение только одним левотироксином. Рост зоба во время терапии тиамазолом, несмотря на подавление выработки ТТГ, является результатом основного заболевания, и этот эффект нельзя предотвратить дополнительным лечением левотироксином.

Достижение нормального содержания ТТГ является критически важным для минимизации риска развития или ухудшения эндокринной орбитопатии. Однако это состояние часто не зависит от протекания заболевания щитовидной железы. Такое осложнение само по себе не является причиной для внесения изменений в достаточный режим лечения, и его нельзя рассматривать как неблагоприятную реакцию на проводимую надлежащую терапию.

В редких случаях может развиваться гипотиреоз с поздним проявлением после антитиреоидной терапии без каких-либо дополнительных абляционных мер.

Он, вероятно, представляет собой неблагоприятную реакцию, связанную с препаратом, но, при этом, рассматривается как воспалительный и деструктивный процесс в паренхиме щитовидной железы вследствие основного заболевания. Снижение патологически повышенного потребления энергии при гипертиреозе может приводить к возможному увеличению массы тела в период лечения тиамазолом.

Пациентов необходимо проинформировать о том, что потребление энергии будет нормализовываться вместе с улучшением общего состояния.

Тирозол® содержит лактозу; поэтому этот препарат нельзя применять у пациентов, страдающих редкими наследственными расстройствами, связанными с непереносимостью галактозы, либо дефицитом лактозы, либо нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

Беременность и период лактации

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные способы контрацепции во время терапии тиамазолом/карбимазолом.

Беременность

Следует проводить адекватное лечение гипертиреоза у беременных для предотвращения серьезных осложнений со стороны матери и плода.

Анализ информации, полученной в результате исследований и спонтанных сообщений, выявил закономерность возникновения врожденных аномалий при приеме тиамазола/карбимазола во время беременности, особенно больших доз и в первом триместре.

Наиболее часто регистрируемыми врожденными пороками развития являются аплазии кожи у новорожденных, черепно-лицевые пороки развития (атрезия хоан, лицевой дисморфизм), экзомфалоз, атрезия пищевода, аномалия строения омфаломезентериального протока и дефект межжелудочковой перегородки. Тиамазол следует назначать во время беременности только после тщательной оценки соотношения польза/риск и только в самых низких эффективных дозах без дополнительного введения гормонов щитовидной железы. В случае назначения во время беременности следует проводить тщательный мониторинг состояния здоровья матери, плода и новорожденного.

Кормление грудью

Тиамазол проникает в грудное молоко, в котором он может достигать концентраций, соответствующих концентрациям в сыворотке у матерей; поэтому существует риск развития гипотиреоза у младенцев.

Допускается грудное кормление в период лечения тиамазолом; однако, в этом случае, можно использовать только низкие дозы – до 10 мг в сутки и без дополнительного применения гормонов щитовидной железы.

Необходимо осуществлять регулярный мониторинг за функцией щитовидной железы у младенцев.

Особенности влияния лекарственного средства на управление транспортными средствами и механизмами

Применение тиамазола не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Дозировка у взрослых

В зависимости от тяжести заболевания и потребления йода, лечение обычно начинается с суточных доз препарата Тирозол® от 10 до 40 мг. Во многих случаях, подавление выработки гормонов щитовидной железы обычно может достигаться при применении начальных доз 20 - 30 мг препарата Тирозол® в сутки. В менее тяжелых случаях, применение полной блокирующей дозы может и не потребоваться, и можно рассмотреть возможность применения более низкой начальной дозы. В тяжелых случаях развития гипертиреоза может потребоваться начальная доза 40 мг препарата Тирозол®.

Доза корректируется индивидуально в зависимости от состояния обмена веществ пациента – таким образом, как будет показано развитием статуса гормонов щитовидной железы.

Для поддерживающей терапии рекомендуется один из следующих вариантов лечения:

- a) Суточная поддерживающая доза составляет 5 - 20 мг препарата Тирозол® в комбинации с левотироксином для избежания гипотиреоза.
- b) Монотерапия в суточных дозах 2,5 - 10 мг препарата Тирозол®.

При вызванном йодом гипертиреозе могут потребоваться более высокие дозировки.

Дозировка у детей

Применение у детей и подростков (от 3 до 17 лет)

Начальная доза лечения детей и подростков (от 3 до 17 лет) должна быть рассчитана с расчетом массы тела пациентов. Как правило, лечение начинают с дозы 0,5 мг/кг, разделенной на две или три равные части. Для поддерживающей терапии, суточная доза может быть уменьшена и дана один раз в день в зависимости от реакции пациента на лечение. Дополнительное лечение левотироксина может потребоваться для предупреждения гипотиреоза.

Общая суточная доза препарата Тирозол® не должна превышать 40 мг/сут.

Применение у детей (2 года и младше)

Безопасность и эффективность тиамазола у детей 2-х лет и младше не оценивались, поэтому применение тиамазола у детей в возрасте 2-х лет и младше не рекомендовано.

Консервативное лечение гипертиреоза

Цель терапии заключается в достижении эутиреоидного состояния обмена веществ и долговременной ремиссии после ограниченного по продолжительности лечения. В зависимости от отдельно взятых пациентов, получающих лечение, ремиссия может быть достигнута у максимально 50% пациентов по прошествии одного года. Частота ремиссии варьировала в значительных пределах. Вероятными факторами, оказывающими свое влияние, являются тип гипертиреоза (иммуногенный или неиммуногенный), продолжительность лечения, доза тиамазола, а также поступление йода с пищей или его ятрогенное поступление. При консервативном лечении гипертиреоза терапия обычно продолжается в течение от 6 месяцев до 2 лет (в среднем – 1 год). Со статистической точки зрения, вероятность ремиссии повышается вместе с увеличением продолжительности терапии. В случаях невозможности достижения ремиссии заболевания, определенными терапевтическими мерами, Тирозол® можно применять в виде долговременной антитиреоидной терапии в как можно более низкой дозировке без добавления или комбинации с низкими дозами левотироксина. Пациенты с увеличенным зубом и сужением трахеи должны, при необходимости, проходить только кратковременное лечение препаратом Тирозол®, так как его долговременное применение может привести к росту зуба. Необходим тщательный мониторинг за пациентом в процессе терапии (содержание ТТГ (тиреотропного гормона), просвет трахеи). Лечение предпочтительно проводить в комбинации с дополнительным применением гормонов щитовидной железы.

Предоперационная терапия

Предварительное лечение может применяться для достижения эутиреоидного состояния обмена веществ с целью снижения рисков, связанных с хирургической операцией. В зависимости от индивидуальной

потребности длительность лечения может составлять около 3 - 4 недель или дольше.

Хирургическая операция должна проводиться сразу же, как пациент достигнет эутиреоидного состояния, так как, в противном случае, может потребоваться пополнение гормонов щитовидной железы. Лечение можно закончить за один день до хирургической операции.

Тирозол® повышает риск повреждения ткани щитовидной железы и кровотечения из нее, что может компенсироваться добавлением в предоперационную терапию высоких доз йода в течение десяти дней до операции (йодотерапия Пламмера (Plummer)).

Лечение перед терапией радиоактивным йодом

Достижение состояния эутиреоидного обмена веществ перед началом терапии радиоактивным йодом является важным фактором, в частности, при тяжелом гипертиреозе, так как в отдельных случаях наблюдался посттерапевтический тиреотоксический кризис после такой терапии без проведения предварительного лечения.

Примечание: Производные тионамида могут снижать радиочувствительность ткани щитовидной железы. При запланированной терапии радиоактивным йодом, при автономной аденоме необходимо избегать активации паранодулярной ткани посредством предварительного лечения.

Периодическая антигипертиреозная терапия после лечения радиоактивным йодом

Продолжительность лечения и подлежащие применению дозы необходимо определять индивидуально в зависимости от тяжести клинической картины ориентировочного периода времени до начала проявления эффективности терапии радиоактивным йодом (приблизительно 4-6 месяцев).

Профилактическое лечение у пациентов с риском развития гипертиреоза в результате применения йодсодержащих субстанций в диагностических целях

В общем, применяются суточные дозы 10 - 20 мг тиамазола и/или 1 г перхлората в течение приблизительно 10 дней (например, для контрастных сред, выводимых через почки). Продолжительность лечения зависит от периода времени, в течение которого йодсодержащая субстанция находится в организме.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается пониженный плазменный клиренс тиамазола. Поэтому необходимо применять как можно более низкую дозу препарата, и за пациентами необходимо вести внимательное наблюдение.

Пациенты с почечной недостаточностью

Вследствие недостаточного количества фармакокинетических данных по применению препарата Тирозол® у пациентов с почечной

недостаточностью, необходимо с осторожностью осуществлять корректировку индивидуального дозирования, и рекомендуется вести внимательное наблюдение. Доза должна быть как можно более низкой.

Пациенты пожилого возраста

Хотя и не происходит накопления препарата у пациентов пожилого возраста, все же необходимо с осторожностью осуществлять корректировку индивидуального дозирования, и рекомендуется вести внимательное наблюдение.

Способ применения

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Во время начальной терапии с использованием высоких доз по поводу гипертиреоза, вышеуказанные однократные дозы можно поделить на несколько приемов и принимать их в течение дня через равные интервалы времени.

Поддерживающую дозу можно принимать за 1 раз утром – во время или после завтрака.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: передозировка приводит к гипотиреозу с симптомами пониженного метаболизма. Посредством эффекта обратной связи, происходит активация передней доли гипофиза с последующим ростом зоба.

Лечение: снижение дозы как можно скорее после достижения эутиреоидного состояния обмена веществ и, если необходимо, добавление в терапию применения левотироксина.

Отрицательные последствия случайного применения высоких доз тиамазола неизвестны.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций

Оценка побочных эффектов основывается на следующей частотной классификации:

Очень частые $\geq 1/10$

Частые $\geq 1/100, < 1/10$

Нечастые $\geq 1/1000, < 1/100$

Редкие $\geq 1/10000, < 1/1000$

Очень редкие $< 1/10000$

Неизвестные (не может быть оценено по имеющимся данным)

Очень часто

- аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания). Они обычно имеют легкую форму тяжести и часто проходят при продолжении терапии

Часто

- постепенное развитие артралгии после нескольких месяцев проведенной терапии

Нечасто

- агранулоцитоз наблюдался в 0,3 % - 0,6 % случаях. Симптомы могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата

Редко

- обратимое изменение вкусовых ощущений
- повышение температуры

Очень редко

- генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения
- инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией (с выраженным снижением содержания глюкозы в крови)
- неврит
- полинейропатия
- увеличение слюнных желез
- холестатическая желтуха и токсический гепатит. Симптомы обычно проходили после отмены препарата. Должен быть проведен дифференциальный диагноз между клинически невыраженными симптомами холестаза в период лечения и нарушениями, вызванными гипертиреозом - такими как повышения ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы) и щелочной фосфатазы или ее изофермента, специфического для костей
- генерализованные высыпания на коже, выпадение волос, волчаночноподобный синдром

Неизвестно

- васкулит
- острый панкреатит

Сообщение о нежелательных реакциях

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг,

активное вещество – тиамазола 5 мг,

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, натрия крахмала гликолят (тип С), магния стеарат, гипромеллоза 2910/15, тальк, целлюлоза порошкообразная, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат

состав пленочной оболочки: железа оксид желтый (Е 172), диметикон 100, макрогол 400, титана диоксид (Е 171), гипромеллоза 2910/15.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг,

активное вещество – тиамазола 10 мг,

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, натрия крахмала гликолят (тип С), магния стеарат, гипромеллоза 2910/15, тальк, целлюлоза порошкообразная, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат

состав пленочной оболочки: железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), диметикон 100, макрогол 400, титана диоксид (Е 171), гипромеллоза 2910/15.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета с насечкой для разлома на обеих сторонах таблетки, диаметром – около 9.1 мм, толщиной – около 3.7 мм (для дозировки 5 мг);

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой серо-оранжевого цвета с насечкой для разлома на обеих сторонах таблетки, диаметром – около 9.1 мм, толщиной – около 3.7 мм (для дозировки 10 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 25 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Мерк Хелскеа КГаА / Merck Healthcare КГаА,

Франкфурт Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

телефон: +49 6151 72 60459

электронная почта: elmar.hoerner@merckgroup.com

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Мерк»

ул. Валовая, дом 35, г. Москва, 115054, Россия

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Ацино Каз»

Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Нұрсұлтан

Назарбаев, дом 223, н.п. 243, почтовый индекс 050047

Тел: +7 (727) 364 56 61, +7 (727) 291 61 51

E-mail: PV-KAZ@acino.swiss