

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten
Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten
Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Thiamazol.

Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Thiamazol.

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Thiamazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten
Weiße bis gelbliche Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten
Gelbe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten
Rosafarbene Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hyperthyreose einschließlich:

- konservativer Behandlung der Hyperthyreose, insbesondere bei kleiner oder fehlender Struma;
- Operationsvorbereitung bei allen Formen der Hyperthyreose;
- Vorbereitung zu einer geplanten Radioiodtherapie, besonders bei Patienten mit schweren Hyperthyreoseformen;
- Intervalltherapie nach einer Radioiodbehandlung;
- prophylaktischer Behandlung bei latenter Hyperthyreose, autonomen Adenomen und anamnestisch bekannter Hyperthyreose, wenn eine Iodexposition (z. B. eine Untersuchung mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln) unumgänglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Thiamazol ist der aktive Metabolit von Carbimazol, aber 1 mg Thiamazol entspricht nicht 1 mg Carbimazol. Dies muss berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Thiamazol Aristo eingeleitet wird oder, wenn von Carbimazol auf Thiamazol umgestellt wird. Die folgenden Dosierungsempfehlungen sollten berücksichtigt werden.

Dosierung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Dosierung bei Erwachsenen

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Iodversorgung wird die Therapie im Allgemeinen mit Thiamazol-Tagesdosen zwischen 10 bis 40 mg begonnen. Üblicherweise kann in vielen Fällen eine Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese mit Anfangsdosen von 20 bis 30 mg Thiamazol täglich erzielt werden. In weniger schweren Fällen ist unter Umständen keine vollständig blockierende Dosis erforderlich, deshalb kann eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Bei Vorliegen einer schweren Hyperthyreose kann möglicherweise eine Anfangsdosis von 40 mg Thiamazol erforderlich sein.

Abhängig von der Stoffwechsellage des Patienten wird die Dosierung entsprechend der Entwicklung der Schilddrüsenhormonwerte individuell angepasst.

Zur Erhaltungstherapie wird eine der folgenden Therapieoptionen empfohlen:

- a) Tägliche Erhaltungsdosis von 5–20 mg Thiamazol in Kombination mit Levothyroxin, um eine Schilddrüsenunterfunktion zu vermeiden
- b) Monotherapie mit Tagesdosen von 2,5–10 mg Thiamazol

Bei iodinduzierten Hyperthyreosen sind möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 17 Jahren:

Die Anfangsdosis zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen über 3 Jahre sollte an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden. Üblicherweise wird die Behandlung mit einer Dosis von 0,5 mg/kg begonnen, aufgeteilt auf 2 oder 3 gleiche Einzelgaben. Für die weitere Behandlung kann die Erhaltungsdosis abhängig vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie reduziert und einmal täglich verabreicht werden. Um eine Hypothyreose zu vermeiden, kann eine zusätzliche Behandlung mit Levothyroxin erforderlich sein.

Die gesamte Tagesdosis sollte 40 mg Thiamazol nicht überschreiten.

Anwendung bei Kindern (2 Jahre und jünger):

Sicherheit und Wirksamkeit von Thiamazol bei Kindern im Alter von 2 Jahren und jünger sind nicht geprüft. Die Anwendung von Thiamazol bei Kindern im Alter 2 Jahren und jünger wird deshalb nicht empfohlen.

Konservative Hyperthyreosetherapie

Ziel der Therapie ist es, eine euthyreote Stoffwechsellage herzustellen und nach einer begrenzten Therapiedauer eine Dauerremission zu erreichen. Nach einem Jahr lässt sich - je nach Selektion der behandelten Patienten - in höchstens 50 % der Fälle eine Remission erzielen. Die mitgeteilten Remissionsraten schwanken erheblich, ohne dass die Gründe hierfür sicher bekannt sind. Eine Rolle dürften vermutlich die Art der Hyperthyreose (immunogen oder nichtimmunogen), die Behandlungsdauer, die Thiamazol-Dosis sowie die alimentäre oder iatrogene Iodzufuhr spielen.

Bei der konservativen Behandlung der Hyperthyreose beträgt die Therapiedauer im Allgemeinen 6 Monate bis 2 Jahre (im Mittel 1 Jahr), wobei statistisch die Remissionswahrscheinlichkeit mit der

Behandlungsdauer ansteigt.

In Fällen, wo eine Remission der Erkrankung nicht erzielt werden kann und definitive Therapiemaßnahmen nicht in Frage kommen oder abgelehnt werden, kann Thiamazol zur Dauerbehandlung der Hyperthyreose in möglichst niedriger Dosierung alleine oder in Kombination mit einer niedrigen Levothyroxindosis eingesetzt werden.

Patienten mit großen Strumen und Einengung der Trachea sollten, wenn überhaupt, nur kurzfristig mit Thiamazol behandelt werden, da es bei langfristiger Gabe zum Strumawachstum kommen kann. Gegebenenfalls muss die Therapie besonders sorgfältig überwacht werden (TSH-Spiegel, Tracheallumen). Die Therapie erfolgt vorzugsweise in Kombination mit Schilddrüsenhormonen.

Präoperative Behandlung

Durch eine zeitlich begrenzte Vorbehandlung (etwa 3 – 4 Wochen, im Einzelfall auch länger) kann eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht werden, die das Operationsrisiko senkt.

Sobald der Patient euthyreot ist, sollte operiert werden, andernfalls müssen ergänzend Schilddrüsenhormone gegeben werden. Die Behandlung kann am Tag vor der Operation beendet werden.

Die durch Thiamazol bedingte erhöhte Brüchigkeit und Blutungsbereitschaft des Schilddrüsengewebes kann durch zusätzliche präoperative Gabe von hoch dosiertem Iod in den letzten zehn Tagen vor der Operation kompensiert werden („Plummerung“).

Behandlung vor einer Radioiodtherapie

Das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage vor einer Radioiodtherapie ist insbesondere bei schweren Hyperthyreosen wichtig, da es in Einzelfällen nach Radioiodtherapie der nicht vorbehandelten Hyperthyreose zu thyreotoxischen Krisen gekommen ist.

Hinweis: Thioharnstoff-Derivate können die Strahlenempfindlichkeit des Schilddrüsengewebes herabsetzen. Bei geplanter Radioiodtherapie autonomer Adenome muss gewährleistet sein, dass das paranoduläre Gewebe durch eine Vorbehandlung nicht aktiviert wird.

Thyreostatische Intervalltherapie nach einer Radioiodtherapie

Behandlungsdauer und -dosis müssen individuell festgelegt werden, je nach der Schwere des Krankheitsbildes und dem geschätzten Intervall bis zum Eintritt der Radioiodwirkung (ungefähr nach 4 bis 6 Monaten).

Prophylaktische Behandlung von Patienten, bei denen die Gefahr besteht, dass durch diagnostische Gabe iodhaltiger Substanzen eine Hyperthyreose ausgelöst wird

Im Allgemeinen werden Tagesdosen von 10– 20 mg Thiamazol und/oder 1 g Perchlorat über ungefähr 10 Tage gegeben (z. B. bei nierengängigen Röntgenkontrastmitteln). Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Verweildauer der iodhaltigen Substanz im Körper.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Plasma-Clearance von Thiamazol vermindert. Die Dosis sollte darum möglichst niedrig gehalten und die Patienten engmaschig kontrolliert werden.

Da Daten zur Pharmakokinetik von Thiamazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion fehlen, wird individuell eine vorsichtige Dosisanpassung unter engmaschiger Kontrolle empfohlen. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Obwohl bei älteren Patienten nicht mit einer Kumulation zu rechnen ist, wird individuell eine vorsichtige Dosisanpassung unter engmaschiger Kontrolle empfohlen.

Art der Anwendung

Die Einnahme der Tabletten erfolgt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Bei der hoch dosierten Initialtherapie der Hyperthyreose können die oben angegebenen Einzeldosen in regelmäßigen Abständen über den Tag verteilt eingenommen werden.

Die Erhaltungsdosis kann morgens während oder nach dem Frühstück auf einmal eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Thiamazol Aristo darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thioharnstoff-Derivate (z. B. Carbimazol) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- mäßigen bis schweren Blutbildveränderungen (Granulozytopenie);
- Patienten mit akuter Pankreatitis in der Vorgeschichte nach Verabreichung von Thiamazol oder seinem Prodrug Carbimazol;
- vorbestehender Cholestase, die nicht durch die Hyperthyreose verursacht wurde;
- früherer Knochenmarkschädigung nach einer Behandlung mit Thiamazol oder Carbimazol.

Die Kombinationsbehandlung mit Thiamazol und Schilddrüsenhormonen ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thiamazol Aristo sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit

- leichten Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte (z. B. allergische Exantheme, Pruritus).

Thiamazol sollte nur kurzfristig und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden bei Patienten mit

- großen Strumen mit Einengung der Trachea wegen der Gefahr eines Strumawachstums.

Vaskulitis

Im Falle des Auftretens von Symptomen einer Vaskulitis sollte das Arzneimittel, wenn notwendig, abgesetzt werden. Im Allgemeinen sind die Symptome nach Absetzen der Therapie reversibel.

Zur Beurteilung von Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose) sind vor und während der Behandlung mit Thiamazol Aristo regelmäßige Kontrollen des Blutbildes erforderlich.

Myelotoxizität

Es wird berichtet, dass eine Agranulozytose in ca. 0,3 bis 0,6 % der Fälle auftritt, die Patienten müssen vor Behandlungsbeginn auf deren Symptome (Stomatitis, Pharyngitis, Fieber, Furunkulose) hingewiesen werden. Sie tritt üblicherweise während der ersten Behandlungswochen auf, kann sich aber auch noch einige Monate nach Beginn und auch nach Wiederaufnahme einer Behandlung manifestieren. Eine engmaschige Blutbildkontrolle wird vor und nach Therapiebeginn empfohlen, besonders in Fällen mit vorbestehender, leichter Granulozytopenie.

Beim Auftreten dieser Symptome, besonders während der ersten Behandlungswochen, müssen die Patienten angehalten werden, ihren Arzt unverzüglich zur Blutbildkontrolle aufzusuchen. Wenn sich eine Agranulozytose bestätigt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Andere knochenmarktoxische Nebenwirkungen sind im empfohlenen Dosisbereich selten. Sie werden häufig bei sehr hohen Thiamazol-Dosen (etwa 120 mg pro Tag) beschrieben. Diese Dosierungen sollten nur besonderen Indikationen vorbehalten sein (schwere Krankheitsverläufe, thyreotoxische

Krise). Das Auftreten einer Knochenmarkschädigung unter der Therapie mit Thiamazol erfordert das Absetzen des Arzneimittels und ggf. die Umstellung auf ein Thyreostatikum aus einer anderen Stoffgruppe.

Kontrolle der Hyperthyreose

Infolge einer zu hohen Dosierung kann es, bedingt durch einen TSH-Anstieg, zu einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose und zum Strumawachstum kommen. Deshalb sollte die Thiamazol-Dosis nach Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage reduziert werden und, sofern erforderlich, zusätzlich Levothyroxin gegeben werden. Nicht sinnvoll ist es, Thiamazol ganz abzusetzen und nur mit Levothyroxin weiter zu behandeln.

Ein Strumawachstum unter der Therapie mit Thiamazol, trotz supprimiertem TSH, ist als Folge der Grunderkrankung anzusehen und kann durch zusätzliche Behandlung mit Levothyroxin nicht verhindert werden.

Das Erreichen eines normalen TSH-Wertes ist äußerst wichtig, um das Risiko des Auftretens oder einer Verschlimmerung einer endokrinen Orbitopathie zu minimieren. Dennoch tritt dies häufig unabhängig vom Verlauf der Schilddrüsenerkrankung auf. Eine solche Komplikation ist, kein Anlass, das angemessene Therapiekonzept (Thyreostatika, Operation, Radioiod) zu ändern, und ist nicht als Nebenwirkung einer sachgemäß durchgeführten Therapie aufzufassen.

Zu einem geringen Prozentsatz kommen nach thyreostatischer Therapie ohne zusätzliche ablative Maßnahmen Späthypothyreosen vor. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich nicht um eine Nebenwirkung des Arzneimittels, sondern um entzündliche und destruktive Prozesse im Schilddrüsenparenchym bedingt durch die Grunderkrankung.

Durch Verminderung des krankhaft gesteigerten Energieverbrauchs bei Hyperthyreose kann es unter der Behandlung mit Thiamazol zu einem (im Allgemeinen erwünschten) Anstieg des Körpergewichts kommen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sich mit Besserung des Krankheitsbildes der Energieverbrauch normalisiert.

Ist infolge von Unverträglichkeitserscheinungen die Umstellung der Therapie und die Gabe eines anderen Thyreostatikums erforderlich, so soll nicht auf Carbimazol, sondern auf Propylthiouracil oder Perchlorat übergegangen werden. Ebenso sollten Patienten, die Carbimazol nicht vertragen, kein Thiamazol erhalten.

Akute Pankreatitis

Es liegen Berichte nach dem Inverkehrbringen über akute Pankreatitis bei Patienten vor, die Thiamazol oder dessen Prodrug Carbimazol erhalten haben. Im Falle einer akuten Pankreatitis ist Thiamazol unverzüglich abzusetzen. Thiamazol darf nicht an Patienten mit akuter Pankreatitis nach Verabreichung von Thiamazol oder dessen Prodrug Carbimazol in der Vorgeschichte verabreicht werden. Eine erneute Exposition kann zu einem akuten Pankreatitis-Rezidiv mit verkürzter Zeitspanne bis zum Auftreten von Symptomen führen.

Gebärfähige Frauen und Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Thiamazol bei Schwangeren muss auf der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung beruhen. Wird Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet, ist die niedrigste effektive Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen zu verabreichen. Eine engmaschige Überwachung der Mutter sowie des Fetus bzw. Neugeborenen ist geboten (siehe Abschnitt 4.6).

Thiamazol Aristo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iodmangel erhöht, Iodüberschuss vermindert das Ansprechen der Schilddrüse auf Thiamazol. Weitere direkte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Es ist jedoch zu beachten, dass bei einer Hyperthyreose Metabolismus und Elimination anderer Arzneimittel beschleunigt sein können. Mit zunehmender Normalisierung der Schilddrüsenfunktion normalisieren sich diese gleichfalls. Gegebenenfalls sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Außerdem gibt es Anzeichen dafür, dass sich bei hyperthyreoten Patienten durch die Verbesserung der Hyperthyreose die erhöhte Aktivität von Antikoagulantien normalisiert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Eine Hyperthyreose bei Schwangeren sollte angemessen behandelt werden, um schwerwiegenden Komplikationen bei Mutter und Fetus vorzubeugen.

Unbehandelte Hyperthyreosen können in der Schwangerschaft zu schwerwiegenden Komplikationen wie Frühgeburten und Missbildungen führen. Jedoch werden auch Hypothyreosen, bedingt durch eine nicht adäquat dosierte Thiamazol-Therapie, mit einer Neigung zu Fehlgeburten in Zusammenhang gebracht.

Thiamazol kann die menschliche Plazentaschranke überwinden.

Thiamazol erreicht im fetalen Blut gleiche Konzentrationen wie im mütterlichen Serum. Bei nicht angemessener Dosierung kann dies zur Entwicklung einer Struma und Hypothyreose beim Feten sowie zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen.

Aufgrund von Erfahrungen aus epidemiologischen Studien und Spontanmeldungen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Thiamazol während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester und bei hoch dosierter Gabe, angeborene Fehlbildungen auslösen kann.

Zu den gemeldeten Fehlbildungen zählen u. a. Aplasia cutis congenita, kraniofaziale Fehlbildungen (Choanalatresie; faciale Dismorphie), Omphalozele, Ösophagusatresie, Anomalie des Ductus omphalomesentericus und Ventrikelseptumdefekt. Außerdem wurden weitere Missbildungen mit einer hoch dosierten Thiamazol-Therapie in den ersten Schwangerschaftswochen in Verbindung gebracht, z. B. hypoplastische Brustwarzen, verzögerte geistige sowie motorische Entwicklung. Im Gegensatz dazu haben mehrere Fallstudien zur pränatalen Thiamazol-Exposition weder morphologische Entwicklungsstörungen noch Auswirkungen auf die Schilddrüse oder die physische und intellektuelle Entwicklung der Kinder erkennen lassen.

Thiamazol darf während der Schwangerschaft nur nach einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur in der niedrigsten effektiven Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen verabreicht werden. Bei einer Anwendung von Thiamazol während der Schwangerschaft wird eine engmaschige Überwachung der Mutter sowie des Fetus bzw. Neugeborenen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort dem mütterlichen Serumspiegel entsprechende

Konzentrationen erreichen, sodass die Gefahr einer Schilddrüsenunterfunktion beim Säugling besteht.

Unter der Therapie mit Thiamazol kann gestillt werden, jedoch sollen nur niedrige Dosen bis zu 10 mg/Tag ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

Die Schilddrüsenfunktion des Säuglings ist dabei regelmäßig zu überwachen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thiamazol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ein Teil der weiter unten beschriebenen Thiamazol-Nebenwirkungen sind auch als mögliche Symptome einer Hyperthyreose respektive einer Veränderung der Schilddrüsenfunktionslage bekannt – vor allem Haarausfall, Psychosen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Gelenk- und Muskelschmerzen und Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Es ist deshalb oft schwer, die Ursache für das Auftreten einer dieser Symptome zu ermitteln (Arzneimittelnebenwirkung oder die Krankheit selbst).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- *Gelegentlich:*
In etwa 0,3 - 0,6 % der Fälle treten Agranulozytosen auf. Sie können sich auch noch Wochen bis Monate nach Therapiebeginn manifestieren und zwingen zum Absetzen des Arzneimittels. Meist sind sie spontan rückbildungsfähig.
- *Sehr selten:*
Thrombozytopenie, Panzytopenie, generalisierte Lymphadenopathie

Endokrine Erkrankungen

- *Sehr selten:*
Insulin-Autoimmunsyndrom (mit starkem Abfall des Blutzuckerwertes)

Erkrankungen des Nervensystems

- *Selten:*
Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie) bzw. Geruchsstörungen, die nach Absetzen rückbildungsfähig sind, wobei die Normalisierung mehrere Wochen dauern kann.
- *Sehr selten:*
Neuritiden, Polyneuropathien

Augenerkrankungen

Auftreten oder Verschlimmerung einer endokrinen Orbitopathie ist weitgehend unabhängig vom Verlauf der Schilddrüsenerkrankung. Eine solche Komplikation ist nicht als Nebenwirkung einer sachgemäß durchgeführten Therapie aufzufassen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

- *Sehr selten:*
Vaskulitiden

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- *Sehr selten:*
Akute Speicheldrüsenschwellung
- *Nicht bekannt:*
Akute Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

- *Sehr selten:*
Cholestatischer Ikterus oder toxische Hepatitis. Die Symptome bilden sich im Allgemeinen nach Absetzen des Arzneimittels zurück. Klinisch inapparente Cholestasezeichen unter der Behandlung sind abzugrenzen von Störungen, die durch die Hyperthyreose verursacht werden, wie z. B. ein Anstieg der GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) und der alkalischen Phosphatase bzw. ihres Knochen-Isoenzym.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- *Sehr häufig:*
Allergische Hauterscheinungen (Pruritus, Exanthem, Urtikaria) wechselnder Ausprägung, die meist einen leichten Verlauf haben und oft unter fortgeführter Therapie rückbildungsfähig sind.
- *Sehr selten:*
Schwere Verlaufsformen von allergischen Hautreaktionen einschließlich generalisierter Dermatitis und Stevens-Johnson-Syndrom, Haarausfall, medikamentös induzierter Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

- *Häufig:*
Arthralgien und Myalgien können sich schleichend entwickeln und noch nach mehrmonatiger Therapiedauer auftreten.
- *Sehr selten:*
Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- *Sehr selten:*
Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- *Gelegentlich:*
Ödeme
- *Selten:*
Arzneimittelfieber

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen sind bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Sehr selten sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie generalisierte Dermatitis, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen berichtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es zur Hypothyreose mit den entsprechenden Symptomen eines reduzierten Stoffwechsels und durch Rückkoppelungseffekt zur Aktivierung des Hypophysenvorderlappens mit anschließendem Strumawachstum kommen. Dies kann durch rechtzeitige Dosisreduktion nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage und gegebenenfalls durch zusätzliche Gabe von Levothyroxin verhindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Negative Folgen akzidenteller Einnahmen höherer Thiamazol-Dosen sind nicht bekannt.

Bei sehr hohen Dosen (etwa 120 mg Thiamazol pro Tag) sind gehäuft knochenmarktoxische Nebenwirkungen beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thyreostatika, Schwefel-haltige Imidazol-Derivate
ATC-Code: H03BB02

Thiamazol hemmt dosisabhängig den Iodeinbau in Tyrosin und damit die Neusynthese von Schilddrüsenhormonen. Diese Eigenschaft ermöglicht die symptomatische Therapie der Schilddrüsenüberfunktion, unabhängig von ihrer Ätiologie. Ob Thiamazol darüber hinaus bei der immunologisch bedingten Form der Hyperthyreose (M. Basedow) den „natürlichen Verlauf“ der Erkrankung beeinflusst, also den zugrunde liegenden immunpathogenetischen Vorgang unterdrückt, lässt sich zurzeit noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Nicht beeinflusst wird die Freisetzung der bereits synthetisierten Schilddrüsenhormone. Hierdurch erklärt sich eine im Einzelfall unterschiedlich lange Latenzperiode bis zur Normalisierung der Serumkonzentrationen von Thyroxin und Triiodthyronin und damit bis zur klinischen Besserung. Nicht beeinflusst wird auch die Hyperthyreose infolge Hormonfreisetzung nach Destruktion von Schilddrüsenzellen, z. B. nach einer Radioiodtherapie oder bei Thyreoiditis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Thiamazol erfolgt schnell und vollständig. Nach Gabe von 9 mg Thiamazol werden innerhalb von 0,4–1,2 Stunden maximale Serumspiegel von 150 ng/ml erreicht. Die Eiweißbindung ist zu vernachlässigen. Thiamazol wird in der Schilddrüse angereichert, wo es nur langsam metabolisiert wird, so dass sich trotz schwankender Serumspiegel ein Konzentrationsplateau ausbildet. Dies führt zu einer Wirkdauer von fast 24 Stunden für eine Einzeldosis. Die Kinetik des Thiamazols ist nach bisherigen Erkenntnissen unabhängig von der Schilddrüsenfunktionslage.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden und ist bei Leberinsuffizienz verlängert. Thiamazol wird sowohl renal als auch biliär eliminiert, die fäkale Exkretion ist gering, was auf einen enterohepatischen Kreislauf schließen lässt. Renal werden innerhalb von 24 Stunden 70 % der Substanz ausgeschieden, davon nur eine geringe Mengen in unveränderter Form. Über die pharmakologische Aktivität der Metaboliten liegen zurzeit keine Erkenntnisse vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion liegen begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Daten nach wiederholter Gabe vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei Mäusen beträgt die LD₅₀ bei oraler Gabe von Thiamazol 860 mg/kg Körpergewicht, bei Ratten

2250 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität bei Ratten entspricht bei Thiamazol mit 2627 mg/kg Körpergewicht in etwa der akuten Toxizität.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Thiamazol wurde nur in begrenztem Umfang einer Mutagenitätsprüfung unterzogen. Die vorliegenden Daten ergeben keinen Hinweis auf ein relevantes mutagenes Potenzial.

An der Ratte wurden nach langzeitiger oraler Verabreichung von Thiamazol in hohen Dosen erhöhte Raten an Schilddrüsentumoren beobachtet. Beim Menschen sind entsprechende Effekte nach thyreostatischer Therapie nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Mannitol (Ph. Eur.)

Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Mannitol (Ph. Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Mannitol (Ph. Eur.)
Eisen(III) -oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-Folie (weiß-opak) und Aluminiumfolie
Originalpackungen mit 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten
48919.00.00

Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten
48919.01.00

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten
48919.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig