

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Thiamazol 5 mg Henning
Filmtabletten

Thiamazol 20 mg Henning
Filmtabletten

Thiamazol 40 mg inject. Henning
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Thiamazol 5 mg Henning**

1 Filmtablette enthält 5 mg Thiamazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Thiamazol 20 mg Henning

1 Filmtablette enthält 20 mg Thiamazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Thiamazol 40 mg inject. Henning

1 Ampulle zu 1 ml enthält 40 mg Thiamazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Kaliumdihydrogenphosphat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM**Thiamazol 5 mg Henning**

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Bezeichnung „M1“ auf einer Seite (Länge ca. 10,0 mm, Breite ca. 5,0 mm, Höhe ca. 3,2 mm).

Thiamazol 20 mg Henning

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Bezeichnung „M2“ auf einer Seite (Länge ca. 10,0 mm, Breite ca. 5,0 mm, Höhe ca. 3,2 mm).

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Klare, farblose Injektionslösung.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning**

- Konservative Behandlung der Hyperthyreose, insbesondere bei kleiner oder fehlender Struma sowie bei jüngeren Patienten. Ziel der Therapie ist es, eine euthyreote Stoffwechsellaage herzustellen und nach einer begrenzten Therapie-dauer eine Dauerremission zu erzielen.
- Operationsvorbereitung bei allen Formen der Hyperthyreose. Hier kann durch eine zeitlich begrenzte Dauer der Vorbehandlung (etwa 3 bis 4 Wochen, im Einzelfall auch länger) eine euthyreote Stoffwechsellaage hergestellt werden, die das Operationsrisiko senkt. Die durch Thiamazol bedingte erhöhte Brüchigkeit und Blutungs-bereitschaft des Schilddrüsenge-webes kann durch zusätzliche präopera-tive Gabe von Iod („Plummerung“) kom-pensiert werden.

- Vorbereitung bzw. Intervalltherapie er-gänzend zu einer Radioiodtherapie.

Thiamazol 40 mg inject. Henning

- Thyreotoxische Krise.
- Alle Formen von Hyperthyreosen, bei denen eine orale Medikation nicht mög-lich ist.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning**

Die Anfangsbehandlung einer Hyperthyreose (auch vor einer Schilddrüsenoperation bzw. vor und nach einer Radioiodtherapie) erfolgt je nach Schweregrad der Erkrankung mit 20 bis 40 mg Thiamazol pro Tag, verteilt auf regelmäßige Einzelgaben von 5 bis 20 mg. Nach Normalisierung der Schilddrüsenfunktionslage (in der Regel nach 3 bis 8 Wochen) beträgt die Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg (20 mg) Thiamazol pro Tag als Einzeldosis. Bei Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellaage kann eine anti-strumigene Zusatztherapie mit Schilddrüsenhormonen (zwischen 50 und 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium) einsetzen.

Bei iodinduzierten Hyperthyreosen sind möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich.

Außer für die konservative Hyperthyreose-therapie wird Thiamazol Henning auch bei folgenden Indikationen eingesetzt:

Operationsvorbereitung bei allen Formen der Hyperthyreose

Therapie bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage, wie oben beschrieben. Sobald diese erfolgt ist, sollte operiert werden, oder es müssen ergänzend Schilddrüsenhormone gegeben werden. In den letzten 10 Tagen vor der Operation kann, wenn vom Chirurgen bevorzugt, Iod zur Verfestigung des Schilddrüsengewebes gegeben werden.

Behandlung vor einer Radioiodtherapie

Therapie bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage, wie oben beschrieben. Thiamazol beeinflusst die Iodkinetik. Es sind daher u. U. höhere Radioioddosen erforderlich.

Hinweis

Thioamide 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.

Thyreostatische Dauertherapie in Fällen, in denen eine Remission der Erkrankung nicht zu erzielen ist und definitive Therapiemaß-

nahmen nicht in Betracht kommen oder abgelehnt werden:

Thiamazol in möglichst niedriger Dosierung (2,5 bis 10 mg pro Tag) ohne Zusatz oder zusammen mit einer geringen Menge von Schilddrüsenhormonen.

Hinweis bei Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz ist die Plasmaclearance von Thiamazol vermindert; die Dosis sollte darum möglichst niedrig gehalten werden.

Dosierung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Thiamazol darf während der Schwangerschaft nur in der niedrigsten effektiven Dosis (2,5 bis 10 mg) ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen verabreicht werden. In der Stillzeit sollte die Dosierung so gering wie möglich gewählt (maximal 10 mg) und die Behandlung ohne zusätzliche Schilddrüsenhormongabe durchgeführt werden.

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Die Therapie des durch eine schwere Überfunktion bedingten Komazustandes (thyreotoxische Krise) erfolgt neben anderen allgemein üblichen Maßnahmen der Notfallmedizin (Intensivpflege, Infektbekämpfung, Betarezeptorenblocker) vor allem mit einer intravenösen Gabe von anfänglich 2 Ampullen Thiamazol 40 mg inject. Henning. Anschließend folgt eine Dauerinfusion von 120 bis 240 mg Thiamazol pro 24 Stunden. In bestimmten Fällen kann eine Plasmapherese oder die Thyreoidektomie (z. B. bei Iodkontamination) erforderlich werden.

In bestimmten Fällen, in denen die orale Behandlung nicht angebracht ist (mangelnde Resorption, unregelmäßige Tabletten-einnahme, Zustand nach einer Operation etc.), kann Thiamazol 40 mg inject. Henning in den einer oralen Medikation entsprechenden Dosen zwischen 10 und 40 mg pro Tag, je nach Schweregrad der Erkrankung, verabreicht werden.

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 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 unter 2 Jahren sind nicht geprüft. Die Anwendung von Thiamazol bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung**Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning**

Die Einnahme erfolgt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

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

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

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Die Tagesdosis wird in mehreren Portionen über den Tag verteilt i.v. injiziert bzw. als Dauerinfusion gegeben (siehe auch Abschnitt 6.3 „Haltbarkeit nach Zubereitung als Infusionslösung“).

Dauer der Anwendung

Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning

Bei der konservativen Behandlung der Hyperthyreose beträgt die Therapiedauer im Allgemeinen 1/2 bis 2 Jahre (im Mittel 1 Jahr), wobei statistisch die Heilungswahrscheinlichkeit mit der Behandlungsdauer ansteigt.

Zur Vorbereitung auf eine chirurgische Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion wird Thiamazol 5 mg Henning bzw. Thiamazol 20 mg Henning (in der Regel mit Betarezeptorenblockern und/oder Iodpräparaten und bei längerer Zeitspanne bis zur Operation auch Schilddrüsenhormon) bis zum Operationstermin eingenommen. Die zusätzliche Anwendung bei einer Radioiodbehandlung erfolgt bis zum vollen Einsetzen der Radioiodwirkung (über ca. 2 bis 3 Monate, evtl. bis zu 6 Monaten). Bei der Vorbereitung von Patienten mit autonomem Adenom oder latenter Hyperthyreose vor einer notwendigen Iodexposition richtet sich die Dauer der Thiamazol-Gabe nach der Verweildauer der iodhaltigen Substanz im Organismus.

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Die Behandlung mit Thiamazol 40 mg inject. Henning erfolgt so lange, bis die durch die Schilddrüsenüberfunktion verursachte lebensbedrohende Krisensituation behoben ist bzw. bis die Gründe, die eine intravenöse Gabe erforderlich machten, nicht mehr existieren. Anschließend kann auf die orale Medikation mit Thiamazol 5 mg Henning oder Thiamazol 20 mg Henning umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Thiamazol Henning darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Thiamazol, andere Thioamidderivate (z.B. Carbimazol) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- mäßigen bis schweren Blutbildveränderungen (Granulozytopenie),
- vorbestehender Cholestase, die nicht durch die Hyperthyreose verursacht wurde,
- akuter Pankreatitis in der Vorgeschichte nach Verabreichung von Thiamazol oder seinem Prodrug Carbimazol,
- 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 Henning sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit leichten Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte (z.B. allergische Exantheme, Pruritus).

Thiamazol Henning sollte nur kurzfristig und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden bei Patienten mit großen Strumen mit Einengung der Trachea wegen der Gefahr eines Strumawachstums.

Bei der vorgesehenen speziellen Anwendung von Thiamazol 40 mg inject. Henning sind Nutzen und Risiken einer solchen Behandlung bei jedem Patienten individuell gegeneinander abzuwägen.

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

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 gegebenenfalls die Umstellung auf ein Thyreostatikum aus einer anderen Stoffgruppe.

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.

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).

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 weiterzubehandeln.

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 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 ablativ Maßnahmen Späthythyreosen 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.

Thiamazol Henning-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning nicht einnehmen.

Thiamazol 40 mg inject. Henning enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro ml.

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 Antikoagulanzen normalisiert.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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. Diese schließen Frühgeburten und Missbildungen ein. 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. Es erreicht im fetalen Blut gleiche Konzentrationen wie im mütterlichen Serum. Bei nicht angemessener Dosierung kann dies zur Entwicklung einer Struma und Hypothyreose beim Fetus 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 Serumspegel entsprechende Konzentrationen erreichen, sodass die Gefahr einer Schilddrüsenunterfunktion beim Säugling besteht.

Unter Thiamazol-Therapie kann gestillt werden, jedoch sollen nur niedrige Dosen an Thiamazol (bis zu 10 mg pro 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 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 eines dieser Symptome zu ermitteln (Arzneimittelnebenwirkung oder die Krankheit selbst).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
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 bis 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 dem 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-glutamyltransferase) und der alkalischen Phosphatase bzw. ihres Knochen-Isoenzym im Serum.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: allergische Hauterscheinungen (Pruritus, Exanthem, Urtikaria) wechselnder Ausprägung, die meist einen leichten Verlauf haben und oft auch unter fortgeführter Therapie rückbildungsfähig sind.

Sehr selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut einschließlich generalisierter Dermatitis und Stevens-Johnson-Syndrom, Haarausfall, ein medikamentös induzierter Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgien und Myalgien können sich schleichend entwickeln und noch nach mehrmonatiger Therapie-dauer 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-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es zur Hypothyreose mit den entsprechenden Symptomen eines reduzierten Stoffwechsels und durch Rückkopplungseffekt 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, schwefelhaltige Imidazolderivate, ATC-Code: H03BB02.

Thiamazol ist ein Iodisationshemmer, d. h., es hemmt die organische Bindung von Iod und damit die Synthese von Schilddrüsenhormonen. Es wirkt direkt auf die Schilddrüsenperoxidase, die für die Iodisation verantwortlich ist.

Die Inhibierung der Hormonbildung erfolgt auf mehreren Ebenen. Thiamazol kann reversibel oder irreversibel die Bildung eines Schilddrüsenperoxidase-Iodkomplexes hemmen, der Voraussetzung für die Iodisation ist. In einem zweiten Schritt konkurriert Thiamazol mit Tyrosylresten um das aktivierende Enzym. Die Peroxidase oxidiert vorzugsweise Thiamazol, statt Tyrosin zu iodieren. Das aktivierte Enzym kann jedoch auch irreversibel von Thiamazol blockiert werden.

Nicht beeinflusst wird die Freisetzung der bereits synthetisierten Schilddrüsenhormone. Hierdurch erklärt sich eine im Einzelfall unterschiedlich lange Latenzperiode bis zur Normalisierung der Serumkonzentration 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

Bei oraler Gabe wird nach 1 bis 3 Stunden das Maximum der Thiamazol-Serumkonzentration erreicht; die Resorption ist fast vollständig. Trotz einer relativ kurzen Plasmahalbwertszeit, die von verschiedenen Untersuchern mit zwischen 2 und 8 Stunden angegeben wird, hält die thyreostatische Wirkung von Thiamazol etwa 24 Stunden an. Das hängt damit zusammen, dass die Substanz aktiv in die Schilddrüse aufgenommen wird und dass die Inhibierung der Hormonproduktion offensichtlich mit der intrathyreoidalen und nicht mit der Serumkonzentration korreliert.

Unabhängig von der schwankenden Serumkonzentration erreicht man in der Schilddrüse eine konstante Thiamazol-Konzentration bei Applikation in achtstündigen Abständen bereits nach drei Einzelgaben. Es gibt wahrscheinlich einen Konzentrationsgrenzwert für die aktive Aufnahme von Thiamazol, der auch bei höherer Dosierung nicht überschritten werden kann.

Die Abbauprodukte des Thiamazols werden hauptsächlich renal und zu einem geringen Teil auch biliär ausgeschieden (es gibt einen enterohepatischen Kreislauf). 70 % der ¹⁴C-Thiamazol-Aktivität können nach 24 Stunden im Urin nachgewiesen werden, nach 48 Stunden sind es 80 bis 90 %.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute Toxizität

Die akute Toxizität von Thiamazol wurde bei Mäusen und Ratten untersucht. Die LD₅₀ liegt nach oraler Gabe bei 860 mg/kg Körpergewicht für die Maus. Für die Ratte wurde eine LD₅₀ (oral) von 2.250 mg/kg Körpergewicht ermittelt.

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität entspricht mit einer LD₅₀ (oral) von 2.627 mg/kg Körpergewicht in etwa der akuten Toxizität von Thiamazol bei der Ratte. Thiamazol kann neben allergischen Reaktionen wie Arzneimittelfieber, Exanthem und Pruritus eine toxisch-allergische Knochenmarkdepression bewirken mit der Folge einer Leukopenie, Thrombozytopenie oder Agranulozytose. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich dosisabhängig und nach Dosisverringerung bzw. Absetzen des Präparates voll reversibel (siehe auch Abschnitt 4.8).

Mutagenes und tumor erzeugendes 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 Abschnitt 4.3 und 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile***Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning*

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon (Typ A), Povidon (K25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Macrogolstearat 400, Propylenglycol, Titandioxid (E 171).

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Kaliumdihydrogenphosphat, Phosphorsäure 10 % (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Haltbarkeit nach Zubereitung als Infusionslösung

Die physikalisch-chemische Stabilität einer Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung in PP/PE-Infusionsbeuteln in den Konzentrationen 120 mg Thiamazol/250 ml und 240 mg Thiamazol/250 ml war in einer Untersuchung über 24 Stunden bei Raumtemperatur und diffussem Licht gegeben.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach Zubereitung verwendet werden. Falls die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen bis zum Gebrauch verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*Thiamazol 5 mg Henning und Thiamazol 20 mg Henning*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Thiamazol 5 mg Henning

Packungen mit
20 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten
Klinikpackung mit 500 Filmtabletten

Thiamazol 20 mg Henning

Packungen mit
20 Filmtabletten
50 Filmtabletten

100 Filmtabletten
 Klinikpackung mit 500 Filmtabletten

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Packungen mit
 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung
 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
 50 (5 × 10) Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main
 Postanschrift:
 Postfach 80 08 60
 65908 Frankfurt am Main
 Telefon: 0800 52 52 010
 E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thiamazol 5 mg Henning:
 2022.00.01

Thiamazol 20 mg Henning:
 2022.01.01

Thiamazol 40 mg inject. Henning:
 2022.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Thiamazol 5 mg Henning

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Oktober 1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 05. September 2005

Thiamazol 20 mg Henning

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Oktober 1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 05. September 2005

Thiamazol 40 mg inject. Henning

Datum der Erteilung der Zulassung:
 15. Oktober 1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 05. September 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt