

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Wirkstoff: Thiamazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten enthält 5 mg Thiamazol.
1 Tablette Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten enthält 10 mg Thiamazol.
1 Tablette Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten enthält 20 mg Thiamazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Thiamazol Aristo 5 mg Tabletten
Weiße Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Thiamazol Aristo 10 mg Tabletten
Gelbe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten
Rosafarbene Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tabletten Thiamazol Aristo 5/10/20 mg können 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.

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 Schilddrüsenorgans 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 Schilddrüsenorgans 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 Nie-

renfunktion 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- mäßigen bis schweren Blutbildveränderungen (Granulozytopenie);
- 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.

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) 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 Agranu-

lozytose 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.

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, für sich genommen, kein Anlass, das angemessene Therapiekonzept 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 im Rahmen der 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iodmangel erhöht, Iodüberschuss vermindert das Ansprechen der Schilddrüse auf Thiamazol.

Weitere direkte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Es ist jedoch zu beachten, dass bei einer Hyperthyreose Metabolismus und Elimination anderer Medikamente 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Allgemeinen hat eine Schwangerschaft einen positiven Einfluss auf die Hyperthyreose. Trotzdem ist oft, speziell in den ersten Schwangerschaftsmonaten, eine Hyperthyreosetherapie erforderlich. Unbehandelte Hyperthyreosen können in der Schwangerschaft zu schwerwiegenden Komplikationen wie Frühgeburten und Missbildungen führen. Jedoch werden auch Hypothyreosen, bedingt durch eine nicht adäquat dosierte Thiamazoltherapie, mit einer Neigung zu Fehlgeburten in Zusammenhang gebracht.

Thiamazol passiert die Plazentaschranke und 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. Es wurde wiederholt über Kinder von mit Thiamazol behandelten Müttern berichtet, die mit einer partiellen Aplasia cutis im Kopfbereich geboren wurden, dieser Defekt heilte nach wenigen Wochen spontan ab.

Darüber hinaus wurde ein bestimmtes Missbildungsmuster mit einer hoch dosierten Thiamazol-Behandlung in den ersten Schwangerschaftswochen in Zusammenhang gebracht, z. B. Choanalatresie, Ösophagusatresie, hypoplastische Brustwarzen, verzögerte geistige sowie motorische Entwicklung. Im Gegensatz dazu haben verschiedene Fallstudien zur pränatalen Thiamazol-Exposition weder morphologische Entwicklungsstörungen, noch eine Beeinflussung der Schilddrüsenentwicklung oder der physischen und intellektuellen Entwicklung der Kinder erkennen lassen.

Da embryotoxische Wirkungen nicht vollständig ausgeschlossen werden können, darf Thiamazol Aristo während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risikobewertung verabreicht werden und nur in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung sowie ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen.

Stillzeit

Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort dem mütterlichen Serumspiegel entsprechende Konzentrationen erreichen, so dass 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 zur Anwendung kommen.

Die Schilddrüsenfunktion des Säuglings ist regelmäßig zu kontrollieren.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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 Medikaments. Meist sind sie spontan rückbildungsfähig.

– *Sehr selten:*

Thrombozytopenie, Panzytopenie, generalisierte Lymphadenopathie

Endokrine Erkrankungen

– *Sehr selten:*

Insulin-Autoimmunsyndrom (mit ausgeprägtem Abfall des Blutzuckerwertes)

Erkrankungen des Nervensystems

– *Selten:*

Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie) treten selten auf; sie sind nach Absetzen rückbildungsfähig, wobei jedoch die Normalisierung mehrere Wochen dauern kann.

– *Sehr selten:*

Neuritiden, Polyneuropathien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

– *Sehr selten:*

akute Speicheldrüsenanschwellung

Leber- und Gallenerkrankungen

– *Sehr selten:*

Einzelfälle von cholestatischem Ikterus oder toxischer Hepatitis wurden beschrieben. Die Symptome bilden sich im Allgemeinen nach Absetzen des Medikaments 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 Knochenisoenzyms.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

– *Sehr häufig:*

Allergische Hauterscheinungen wechselnder Ausprägung (Pruritus, Exanthem, Urtikaria). Sie zeigen meist einen leichten Verlauf und sind oft unter fortgeführter Therapie rückbildungsfähig.

– *Sehr selten:*

Schwere Verlaufsformen von allergischen Hautreaktionen bis zur generalisierten Dermatitis, Haarausfall, Medikamentös induzierter Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

– *Häufig:*

Arthralgien, können sich schleichend entwickeln und noch nach mehrmonatiger Therapiedauer auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

– *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

Überdosierung führt zu Hypothyreose mit den entsprechenden Symptomen eines reduzierten Stoffwechsels und durch Rückkoppelungseffekt zur Aktivierung des Hypophysenvorderlappens mit anschließendem Strumawachstum. Dies kann durch rechtzeitige Dosisreduktion bei Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage und gegebenenfalls durch zusätzliche Gabe von Levothyroxin verhindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Thiamazol hemmt dosisabhängig den Iod einbau 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 von bereits synthetisierten Schilddrüsenhormonen. Dadurch erklärt sich eine im Einzelfall unterschiedlich lange Latenzzeit 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 Applikation werden innerhalb von 0,4–1,2 Stunden maximale Serumspiegel erreicht.

Die Eiweißbindung ist zu vernachlässigen. Thiamazol wird in der Schilddrüse angereichert, wo es nur langsam metabolisiert wird. Trotz schwankender Serumspiegel führt die Anreicherung von Thiamazol in der Schilddrüse zur Ausbildung eines Konzentrationsplateaus. Dies führt für eine Einzeldosis zu einer Wirkdauer von fast 24 Stunden. Die Kinetik des Thiamazols ist nach bisherigen Erkenntnissen unabhängig von der Schilddrüsenfunktion.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3–6 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. Innerhalb von 24 Stunden werden 70% der Substanz renal ausgeschieden. Nur eine geringe Menge wird in unveränderter Form ausgeschieden. Über die pharmakologische Aktivität der Metabolite 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 (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Unbedenklichkeitsstudien liegen nur in begrenztem Maße vor.

Daten zur Toxizität nach Einmalgabe zeigen, dass die akute Toxizität von Thiamazol gering ist.

In Studien nach wiederholter Anwendung wurde eine Knochenmarksdepression bei Dosierungen beobachtet, die beträchtlich höher waren, als die therapeutischen Dosen.

Mutagenitätsstudien erbrachten keinen Hinweis auf mutagene oder klastogene Wirkungen.

In einer 2-Jahresstudie zur chronischen Toxizität an Ratten wurden außer den pharmakologisch bedingten Wirkungen an der Schilddrüse keine relevanten Ergebnisse beobachtet. Wenn Thiamazol in einer Konzentration von 500 mg/l zusammen mit dem Trinkwasser verabreicht wurde, wurde in einer 2-Jahresstudie zur chronischen Toxizität bei Mäusen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, eine höhere Inzidenz an Lebertumoren beobachtet. Die Relevanz der letztgenannten Ergebnisse ist fragwürdig und Thiamazol wird laut den Kriterien

der IARC (International Agency for Research of Cancer) oder des NTP (National Toxicology Program) nicht als ein Karzinogen eingestuft.

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.)
Eisenoxid gelb (E 172)

Thiamazol Aristo 20 mg Tabletten

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Mannitol (Ph. Eur.)
Eisenoxid rot (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 N 2 und 100
N 3 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERNThiamazol 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 ZU-
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.01.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung:
20.03.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin