

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Methizol® SD 5 mg Tabletten
Methizol® SD 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methizol SD 5 mg

1 Tablette enthält 5 mg Thiamazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
59,5 mg Lactose-Monohydrat.

Methizol SD 20 mg

1 Tablette enthält 20 mg Thiamazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
95 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Methizol SD 5 mg

Flache weiße bis leicht creme-weiße Tablette mit Facetten und einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Methizol SD 20 mg

Flache gelbliche Tablette mit Facetten und einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Konservative Behandlung der Hyperthyreose, insbesondere bei kleiner oder fehlender Struma sowie bei jüngeren Patienten. Ziel der Therapie ist es, eine euthyreote Stoffwechsellage herzustellen und nach einer begrenzten Therapiedauer eine Dauerremission zu erzielen. Eine Remission für 1 Jahr lässt sich – je nach Selektion der behandelten Patienten – in höchstens 50 % der Fälle erzielen. Die mitgeteilten Remissionsraten schwanken erheblich, ohne dass die Gründe hierfür sicher bekannt sind. Eine Rolle dürften die Art der Hyperthyreose (immunogen oder nicht-immunogen), die Behandlungsdauer, die Dosis von Thiamazol und die alimentäre oder iatrogene Iodzufuhr spielen.
- Operationsvorbereitung bei allen Formen der Hyperthyreose. Hier kann durch eine zeitlich begrenzte Dauer der Vorbehandlung (etwa 3–4 Wochen, im Einzelfall auch länger) eine euthyreote Stoffwechsellage hergestellt werden, die das Operationsrisiko senkt. Die durch Thiamazol bedingte erhöhte Brüchigkeit und Blutungsbereitschaft des Schilddrüsengewebes kann durch zusätzliche präoperative Gabe von Iod („Plummerung“) kompensiert werden.
- Vorbereitung zu einer geplanten Radioiodtherapie, besonders bei schweren Hyperthyreoseformen (da es in Einzelfällen nach Radioiodtherapie der unvorbehandelten Hyperthyreose zu thyreotoxischen Krisen gekommen ist).
- Intervalltherapie nach einer Radioiodbehandlung:
Überbrückung der Zeit bis zum vollen Einsetzen der Radioiodwirkung (4–6 Monate)

- In Ausnahmefällen zur Dauerbehandlung der Hyperthyreose, wenn definitive Therapiemaßnahmen wegen des Allgemeinzustandes oder aus persönlichen Gründen nicht durchführbar sind oder abgelehnt werden und wenn Methizol (in möglichst niedriger Dosierung) gut verträglich ist.
- Prophylaktische 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

Dosierung

Erwachsene

Konservative Hyperthyreosetherapie

Im Allgemeinen reichen bei der niedrigen Iodversorgung in Deutschland 25 bis maximal 40 mg Thiamazol aus, um die Schilddrüsenhormonsynthese zu hemmen. Die Dosierungsempfehlungen sind unterschiedlich:

- Nach einer höher dosierten Initialtherapie (etwa in Höhe der voll blockierenden Dosis) Fortsetzung der Behandlung mit einer Erhaltungsdosis von 5 bis 20 mg Thiamazol pro Tag; bei dieser nur partiell blockierenden Dosis ist gewöhnlich die Supplementierung mit Schilddrüsenhormon erforderlich.
- Monotherapie mit Tagesdosen von 2,5 bis 10 mg Thiamazol.

Die Dosis richtet sich nach der individuell zu kontrollierenden Stoffwechsellage des Patienten, wobei dem Verhalten des TSH besondere Beachtung zu schenken ist.

Es ist bisher nicht entschieden, welches Therapieverfahren bessere Resultate (im Sinne einer Dauerremission der Hyperthyreose) liefert. Bei iod-induzierten Hyperthyreosen sind möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich.

Präoperative Behandlung:

Herstellen einer euthyreoten Stoffwechsellage wie oben beschrieben. Sobald diese erreicht ist, sollte operiert werden, oder es müssen Schilddrüsenhormone supplementiert werden. In den letzten 10 Tagen vor der Operation kann, wenn vom Chirurgen bevorzugt, Iod zur Verfestigung des Schilddrüsengewebes gegeben werden. Die Behandlung kann am Tag vor der Operation beendet werden.

Behandlung vor einer Radioiodtherapie:

Insbesondere bei schweren Hyperthyreosen vor der Radioiodtherapie Herstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage wie oben beschrieben.

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 Radioiodgabe:

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, bei denen eine Remission der Erkrankung nicht zu erzielen ist und definitive Therapiemaßnahmen nicht in Betracht kommen oder abgelehnt werden:

Möglichst niedrige Dosierung: 2,5 bis 10 mg Thiamazol ohne Zusatz oder zusammen mit einer geringen Menge von Schilddrüsenhormonen.

Prophylaktische Behandlung, wenn die Gefahr besteht, dass durch diagnostische Gabe iodhaltiger Substanzen eine Hyperthyreose ausgelöst wird:

10 bis 20 mg Thiamazol und 1 g Perchlorat über 8 bis 10 Tage (z. B. bei nierengängigen Röntgenkontrastmitteln).

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 17 Jahre:

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):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Thiamazol bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Methizol darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Art und Dauer der Anwendung

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.

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 Operationsvorbereitung hyperthyreoter Patienten kann die Behandlung mit Methizol etwa 3–4 Wochen vor dem geplanten Operationstermin begonnen (im Einzelfall auch

früher) und am Tag vor der Operation beendet werden.

Bei der Vorbereitung von Patienten mit autonomem Adenom oder latenter Hyperthyreose vor einer notwendigen Iodexposition richtet sich die Dauer der Gabe von Methizol nach der Verweildauer der iodhaltigen Substanz im Organismus.

Patienten mit größeren Strumen und Einengung der Trachea sollten nur bedingt kurzfristig mit Methizol 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Thioharnstoffderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit Blutbildveränderungen (Granulozytopenie)
- eine vor Therapiebeginn bestehende Cholestase
- frühere Knochenmarkschädigung nach einer Behandlung mit Thiamazol oder Carbimazol
- Patienten mit akuter Pankreatitis in der Vorgeschichte nach Verabreichung von Thiamazol oder seinem Prodrug Carbimazol.

Methizol sollte nicht angewendet werden bei:

- weniger gefährlichen früheren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. allergische Exantheme, Pruritus).

Methizol sollte nur kurzfristig und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollen vor Behandlungsbeginn auf die Symptome einer Agranulozytose (Stomatitis, Pharyngitis, Fieber) hingewiesen werden. Sie sollen bei Auftreten dieser Symptome, besonders in den ersten Therapiewochen, das Medikament unverzüglich absetzen und sich zu einer Blutbildkontrolle zum Arzt begeben.

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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methizol nicht einnehmen.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Iodmangel erhöht, Iodüberschuss vermindert das Ansprechen der Schilddrüse auf Methizol. 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 Dosiskorrekturen vorzunehmen.

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.

Thiamazol kann die menschliche Plazentaschranke überwinden.

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 Dysmorphie), Omphalozele, Ösophagusatresie, Anomalie des *Ductus omphalomesentericus* und Ventrikelseptumdefekt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen sind bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen.

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Überdosierung führt zu Hypothyreose und durch Rückkoppelungseffekt zur Aktivierung des Hypophysenvorderlappens mit anschließendem Strumawachstum. Die Abhilfe besteht in rechtzeitiger Dosisreduktion bei Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage und gegebenenfalls in der Zugabe von Schilddrüsenhormonen (s. a. Abschnitt 4.2 und 5).

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

Bei sehr hohen Dosen (etwa 120 mg Thiamazol pro Tag) sind gehäuft knochenmarktoxische Nebenwirkungen beschrieben worden. Diese Dosierungen sollten nur besonderen Indikationen vorbehalten sein (schwere Krankheitsverläufe, thyreotoxische Krise). Das Auftreten einer Knochenmarkschädigung unter der Therapie mit Methizol erfordert das Absetzen des Arzneimittels und ggf. das Ausweichen auf ein Thyreostatikum einer anderen Stoffgruppe.

Systemorganklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 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		Agranulozytose ¹⁾			generalisierte Lymphadenop- athie, Thrombopenie, Panztyopenie
Erkrankungen des Immun- systems			Arzneimittelfieber		medikamentös induzierter Lupus erythematodes sowie ein Insulin-Autoimmunsyn- drom (mit starkem Abfall des Blutzuckerwertes)
Endokrine Erkrankungen					subklinische oder klinische Hypothyreose sowie Strumawachstum ²⁾
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen					Anstieg des Körper- gewichts ³⁾
Erkrankungen des Nerven- systems			Geschmacksstö- rungen (Dysgeu- sie, Ageusie) ⁴⁾		Polyneuropathien, Neuritiden
Augenerkrankungen					endokrine Orbitopathie ⁵⁾
Gefäßerkrankungen					Vasculitis
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts					akute Speicheldrüsen- schwellung, akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen					cholestatischer Ikterus, toxische Hepatitis ⁶⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Hauter- scheinungen (Pruritus, Exanthem, Urtikaria) wechsell- der Ausprägung, meist mit leichtem Verlauf (bilden sich meist unter fortge- führter Therapie zurück)			Schwere Verlaufs- formen allergischer Hautreaktionen bis zur generalisier- ten Dermatitis (einschließlich Stevens-Johnson- Syndrom), Haar- ausfall	
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgien und Myal- gien (können sich schleichend entwi- ckeln und noch nach mehrmonatiger Therapiedauer auf- treten)			Arthritis	

¹⁾ In etwa 0,3–0,6% der Fälle. Sie können sich auch noch Wochen bis Monate nach Therapiebeginn manifestieren und zwingen zum Absetzen des Medikamentes. Meist sind sie spontan rückbildungsfähig.

²⁾ Infolge zu hoher Dosierung kann es zu einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose sowie zum Strumawachstum kommen, bedingt durch einen TSH-Anstieg. Aus diesem Grunde soll die Dosis von Methizol nach Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage reduziert werden, und/oder es sollte zusätzlich Levothyroxin-Natrium gegeben werden. Nicht sinnvoll ist, Methizol ganz abzusetzen und mit Schilddrüsenhormonen weiterzubehandeln.

Wachstum der Struma unter der Therapie mit Methizol bei supprimiertem TSH ist als Folge der Grunderkrankung anzusehen und durch zusätzliche Behandlung mit Schilddrüsenhormonen nicht zu verhindern.

In einem geringen Prozentsatz kommen auch nach thyreostatischer Therapie ohne zusätzliche ablativ Maßnahmen Späthythyreosen vor. Hierbei dürfte es sich nicht um eine Nebenwirkung des Arzneimittels, sondern um entzündliche und destruktive Prozesse im Schilddrüsenparenchym im Rahmen der Grunderkrankung handeln.

³⁾ Durch Verminderung des krankhaft gesteigerten Energieverbrauchs bei Hyperthyreose kann es zu einem (im Allgemeinen erwünschten) Anstieg des Körpergewichts unter der Behandlung mit Methizol kommen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sich mit Besserung des Krankheitsbildes der Energieverbrauch normalisiert.

⁴⁾ Nach dem Absetzen rückbildungsfähig, wobei die Normalisierung mehrere Wochen dauern kann.

⁵⁾ Auftreten oder Verschlimmerung einer endokrinen Orbitopathie ist weitgehend unabhängig vom Verlauf der Schilddrüsenerkrankung; eine solche Komplikation ist, für sich genommen, kein Anlass, das Therapiekonzept (Thyreostatika, Operation, Radioiod) zu ändern, und sie ist nicht als Nebenwirkung einer sachgemäß durchgeführten Therapie aufzufassen.

⁶⁾ Die Symptome bilden sich im Allgemeinen nach Absetzen des Medikaments zurück. Klinisch inapparente Cholestasezeichen unter der Behandlung sind abzugrenzen von einer bereits vor Therapiebeginn erhöhten Aktivität der GGT im Serum als Zeichen einer Enzyminduktion durch die Hyperthyreose sowie einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase bzw. ihres Knochen-Isoenzym.

Methizol[®] SD 5 mg/- 20 mg

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 zur Zeit 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 allerdings gering, was auf einen enterohepatischen Kreislauf schließen lässt. Renal werden innerhalb von 24 Stunden 70% der Substanz ausgeschieden, davon nur geringe Mengen in unveränderter Form. Über die pharmakologische Aktivität der Metaboliten liegen z. Zt. keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Bei Mäusen beträgt die LD₅₀ bei oraler Gabe von Thiamazol ca. 800 mg/kg, bei Ratten 1250 mg/kg.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

s. Abschnitt 4.8

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Für Thiamazol liegt keine beurteilbare Mutagenitätsprüfung vor. Vorläufige Befunde weisen auf ein mutagenes Potential hin.

Es existieren Hinweise auf ein tumorigenes Potential von Thiamazol bei Ratten und Mäusen. Umfassende Langzeituntersuchungen stehen jedoch aus.

d) Reproduktionstoxizität

Im Allgemeinen wird eine Hyperthyreose durch die Schwangerschaft positiv beeinflusst. Trotzdem ist oft speziell in den ersten Schwangerschaftsmonaten eine Hyperthyreosetherapie erforderlich. Unbehandelte Hyperthyreosen in der Schwangerschaft können zu schwerwiegenden Komplikationen wie Frühgeburten und Missbildungen führen, aber auch Hypothyreosen infolge einer fehldosierten Thiamazoltherapie sind mit einer Neigung zum Abort verbunden.

Thiamazol passiert die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Blut gleiche Konzentrationen wie im maternalen Serum, was bei unangemessener Dosierung zu Strumabildung und Hypothyreose beim Feten sowie zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen kann. Es wurde auch wiederholt über Kinder von mit Thiamazol behandelten Müttern berichtet, die mit einer partiellen Aplasia cutis im Kopfbereich geboren wurden, die nach wenigen Wochen aber spontan abheilte. Eine thyreostatische Therapie während der Schwangerschaft muss deshalb so niedrig wie möglich durchgeführt werden.

Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort eine dem mütterlichen Serumspiegel entsprechende Konzentration erreichen, so dass die Gefahr einer Schilddrüsenunterfunktion beim Säugling besteht. Eine niedrig dosierte Therapie unter 10 mg/Tag kann aber durchgeführt werden. Propylthiouracil bietet in der Stillperiode gegenüber Thiamazol den Vorteil einer geringeren Sezernierung in die Muttermilch aufgrund einer höheren Eiweißbindung im Blut.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methizol SD 5 mg
Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.].

Methizol SD 20 mg
Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Methizol SD 5 mg
Röhrchen: 4 Jahre
Blister: 2 Jahre

Methizol SD 20 mg
Röhrchen und Blister: 4 Jahre

Die Haltbarkeit des Arzneimittels nach Anbruch des Röhrchens beträgt 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Methizol SD 5 mg

Nicht über 25 °C lagern.

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

Röhrchen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Röhrchen fest verschlossen halten. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Methizol SD 20 mg

Röhrchen:

Nicht über 25 °C lagern.

Röhrchen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Röhrchen fest verschlossen halten. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methizol SD 5 mg

Blisterpackungen mit 20 Tabletten
Blisterpackungen mit 50 Tabletten
Blisterpackungen mit 100 Tabletten
Röhrchen mit 20 Tabletten
Röhrchen mit 100 Tabletten

Methizol SD 20 mg

Blisterpackungen mit 20 Tabletten
Blisterpackungen mit 50 Tabletten
Blisterpackungen mit 100 Tabletten
Röhrchen mit 20 Tabletten
Röhrchen mit 50 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

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Methizol SD 5 mg
3000158.00.00

Methizol SD 20 mg
49499.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Methizol SD 5 mg
29. September 1997/28. Juni 2007

Methizol SD 20 mg
12. März 2003/31. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.