



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Favistan® Injektionslösung

Thiamazol 40 mg/ml

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Ampulle enthält 40 mg Thiamazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. Darreichungsform

Injektionslösung

Favistan Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der Hyperthyreose, insbesondere thyreotoxische Krise und Basedow-Koma.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung:

Die Dosierung richtet sich nach dem Schweregrad des Einzelfalles, der Art der Erkrankung und der individuellen Stoffwechselslage ( $T_3$ -Spiegel) des Patienten.

Soweit nicht anders verordnet, werden Erwachsenen 3–4-mal täglich 1 ml Favistan Injektionslösung (1 ml  $\pm$  40 mg Thiamazol), in schweren Fällen auch bis 3-mal täglich 2 ml Favistan Injektionslösung intravenös injiziert.

#### 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):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Thiamazol bei Kindern unter 2 Jahren wurden nicht systematisch geprüft. Die Anwendung von Thiamazol bei Kindern unter 2 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion: Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist die Plasma-Clearance von Thiamazol vermindert. Die Dosis ist darum so niedrig wie möglich zu halten.

Entwicklung einer hypothyreoten Stoffwechselslage:

Bei Entwicklung einer hypothyreoten Stoffwechselslage unter Therapie mit Thiamazol, ist eine Dosisreduktion und gegebenenfalls die Substitution von Levothyroxin erforderlich.

#### Art der Anwendung:

Die Injektionen erfolgen intravenös.

Diese medikamentöse Therapie muss begleitet werden von symptomatischen Maßnahmen (Intensivpflege, Infektbekämpfung, Beta-Rezeptorenblocker).

Zusätzlich kann die Elimination der zirkulierenden Schilddrüsenhormone durch Plasmapherese oder die Thyreoidektomie (z. B. bei Iodkontamination) erforderlich werden.

#### Dauer der Anwendung:

Die Therapiedauer richtet sich nach dem Schweregrad des Einzelfalles, der Art der Erkrankung und der individuellen Stoffwechselslage ( $T_3$ -Spiegel) des Patienten.

## 4.3 Gegenanzeigen

Favistan Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Thiamazol, andere Thioharnstoffderivate (z. B. Carbimazol) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- früherer Knochenmarkschädigung nach einer Behandlung mit Thiamazol oder Carbimazol,
- mäßigen bis schweren Blutbildveränderungen (Granulozytopenie),
- vorbestehender Cholestase, die nicht durch die Hyperthyreose verursacht wurde.

Favistan Injektionslösung sollte nicht angewendet werden bei:

- weniger gefährlichen früheren Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. allergische Exantheme und/oder Pruritus.

Bei toxischem Adenom ist Favistan Injektionslösung lediglich im Rahmen einer Operations-Prämedikation, nicht aber zur alleinigen Dauertherapie geeignet.

#### Hinweise:

Während der Schwangerschaft sollte Favistan Injektionslösung, wenn erforderlich, nur in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung gegeben werden. Eine zusätzliche Therapie mit Schilddrüsenhormonen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Favistan Injektionslösung sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit

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

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

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

Zur Beurteilung von Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose) sind vor und während der Behandlung mit Favistan 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 wer-

den. 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 knochenmarkstoxische 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.

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 Stoffwechselslage 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 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.



#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein bestehender Iodmangel verstärkt, ein bestehender Iodüberschuss vermindert das Ansprechen 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 Dosis Korrekturen 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 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

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 Thiamazol-Therapie 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 Fetus 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. Außerdem wird ein bestimmtes Muster verschiedenster Missbildungen (Choanalatresie, Gesichtsanomalie, ösophagale Atresie, hypoplastische Brustwarzen, mentale sowie motorische Entwicklungsverzögerungen) mit hoch dosierter Thiamazol-Therapie während der ersten Schwangerschaftswochen in Verbindung gebracht. Auf der anderen Seite haben mehrere Fallsammlungen zur vorgeburtlichen Exposition mit Thiamazol weder morphologische Entwicklungsstörungen noch Auswirkungen auf die Schilddrüse sowie die physische und intellektuelle Entwicklung der Kinder erkennen lassen.

Wegen einer nicht gänzlich auszuschließenden fruchtschädigenden Wirkung sollte Favistan Injektionslösung während der Schwangerschaft jedoch nur nach strenger Abwägung von Nutzen und Risiko und in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung gegeben werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist kontraindiziert.

##### Stillzeit:

Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort eine dem mütterlichen Serum-

spiegel entsprechende Konzentration erreichen, so dass die Gefahr einer Schilddrüsenunterfunktion beim Säugling besteht. Unter Thiamazol-Therapie kann gestillt werden, jedoch sollen nur niedrige Dosen an Thiamazol (unter 10 mg/die) 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 gibt keine Hinweise darauf, dass Favistan Injektionslösung die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zu Arbeiten mit Maschinen und Arbeiten ohne sicheren Halt einschränkt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern scheinen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar zu sein. Schwere kutane Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom sind bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet worden (sehr selten einschließlich Einzelfälle: schwere Verlaufsformen einschließlich generalisierte Dermatitis wurden nur in Einzelfällen beschrieben).

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 über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html>

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Überdosierung führt zu Hypothyreose mit den entsprechenden Symptomen eines reduzierten Stoffwechsels und durch Rückkopplungseffekt zur Aktivierung des Hypophysenvorderlappens mit anschließendem Strumawachstum. Dies kann durch rechtzeitige Dosisreduktion bei Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellaage 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:

Thyreostatikum, Thioharnstoff-Derivat

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

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 Metabolite liegen zur Zeit noch keine Erkenntnisse vor.

##### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

###### *Akute Toxizität*

Bei Mäusen beträgt die LD<sub>50</sub> bei oraler Gabe von Thiamazol ca. 800 mg/kg, bei Ratten 1250 mg/kg.

###### *Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität*

siehe Ziffer 4.8, Nebenwirkungen

###### *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.



	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose <sup>1</sup>		Thrombopenie, Panzytopenie, generalisierte Lymphadenopathie	
Endokrine Erkrankungen					Insulin-Autoimmunsyndrom (mit starkem Abfall des Blutzuckerwertes)	
Erkrankungen des Nervensystems				Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie). Nach Absetzen reversibel, wobei jedoch die Normalisierung mehrere Wochen dauern kann.	Neuritiden, Polyneuropathien	
Gefäßerkrankungen						Bildung Anti-Neutrophiler Cytoplasmatischer Antikörper (ANCA) verbunden mit ANCA-induzierter Vaskulitis, Vaskulitiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen			akute Speicheldrüsenschwellung, akute Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Einzelfälle von cholestatischem Ikterus oder toxischer Hepatitis <sup>2</sup>	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	allergische Hauterscheinungen wechselnder Ausprägung (Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria). Sie zeigen meist einen leichten Verlauf und sind oft unter fortgeführter Therapie rückbildungsfähig.				schwere Verlaufsformen von allergischen Hautreaktionen bis zur generalisierten Dermatitis, Haarausfall, medikamentös induzierter Lupus erythematoses	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenks- und Muskelschmerzen können sich allmählich entwickeln und sogar einige Monate nach der Behandlung auftreten.				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nephritiden	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Arzneimittelfieber		

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>2</sup> Die Symptome bilden sich im Allgemeinen nach Absetzen des Medikamentes zurück. Klinisch unauffällige Cholestasezeichen unter der Behandlung sind abzugrenzen von Störungen, die durch eine Hyperthyreose verursacht werden, wie z. B. ein Anstieg der GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) und der alkalischen Phosphatase bzw. ihres Knochen-Isoenzym.

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff als Schutzgas.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Favistan Injektionslösung ist 5 Jahre haltbar. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Anforderungen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Primärpackmittel von Favistan Injektionslösung besteht aus einer farblosen Ampulle.

Originalpackung mit 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Temmler Pharma GmbH & Co. KG  
Temmlerstraße 2  
D-35039 Marburg  
Postfach 22 69  
D-35010 Marburg  
Telefon (06421) 494-0  
Telefax (06421) 494-201

**8. Zulassungsnummer**

6024578.00.01

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

24.04.1996/22.07.2008

**10. Stand der Information**

Januar 2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin