

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prothiucil-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 20 mg Propylthiouracil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose 102,5 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde, bikonvexe, geruchlose Tabletten mit 9 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- Morbus Basedow
- Vorbereitung hyperthyroider Patienten zur Thyreoidektomie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche über 12 Jahre

Die Anfangsdosis beträgt bei geringer klinischer Symptomatik der Hyperthyreose 100 – 300 mg Propylthiouracil (5 – 15 Tabletten) pro Tag aufgeteilt in 2 – 3 Einzeldosen.

In schweren Fällen und nach Jodkontamination werden höhere Anfangsdosen von 300 – 600 mg Propylthiouracil (15 – 30 Tabletten) täglich empfohlen, verteilt auf 4 – 6 Einzeldosen.

Die Erhaltungsdosis beträgt 60 – 160 mg Propylthiouracil (3 – 8 Tabletten) pro Tag. Die Erhaltungsdosis kann morgens nach dem Frühstück auf einmal eingenommen werden.

Kinder zwischen 6 und 12 Jahren

Die Anfangsdosis beträgt 60 – 160 mg Propylthiouracil (3 – 8 Tabletten) täglich aufgeteilt auf 3 Einzeldosen.

Die Erhaltungsdosis beträgt abhängig vom Patienten 1/3 – 2/3 der Anfangsdosis und ist pro Tag aufgeteilt in 2 – 3 Einzeldosen im Abstand von 8 – 12 Stunden einzunehmen.

Ältere Patienten

Aufgrund einer eventuell vorbestehenden reduzierten Nieren- und/oder Leberfunktion wird empfohlen, die Dosierung für ältere Patienten im unteren Bereich des normalen Dosierungsspektrums anzusiedeln.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosis von Prothiucil sollte bei milder bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml/min) um 25% und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) um 50% reduziert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosisreduktion von Prothiucil in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Tabletten wegen des bitteren Geschmacks unzerkaut mit Flüssigkeit schlucken. Die Einnahme erfolgt zweckmäßigerweise mit dem Essen.

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

Die Anfangsdosis muss bis zum Abklingen der hypophysären Gegenregulation (etwa 1 – 2 Monate) beibehalten werden. Erst dann darf stufenweise auf die Erhaltungsdosis zurückgegangen werden.

Um einen Erfolg zu gewährleisten, muss die Erhaltungsdosis über lange Zeiträume (1 – 2 Jahre) beibehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- substernale Struma
- schwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Knochenmarksdepressionen
- bekannte schwere Nebenwirkungen bei Propylthiouracil-Behandlung (insbesondere nach Agranulozytose und Leberschädigung)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei trachealer Obstruktion wegen möglicher Schilddrüsenvergrößerung und bei bestehenden Blutbildveränderungen.

Vor Beginn und während der Behandlung sind die Schilddrüsenfunktion, das Blutbild, die Nieren- und die Leberfunktion (Transaminasen, cholestaseanzeigende Enzyme) regelmäßig zu kontrollieren.

Bei den ersten Anzeichen einer Agranulozytose muss das Präparat sofort abgesetzt und ein Differenzialblutbild angefertigt werden. Eine Agranulozytose kann sich jederzeit innerhalb weniger Stunden, auch noch Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn, einstellen. Sie ist daher in den meisten Fällen trotz erfolgter Kontrolluntersuchungen des Blutbildes nicht vorhersehbar. Die Patienten müssen deshalb über die klinischen Zeichen einer Agranulozytose (Fieber, Abgeschlagenheit, Angina tonsillaris, Mundschleimhautentzündungen) und die Notwendigkeit einer in einem solchen Fall rasch durchzuführenden Blutbildbestimmung aufgeklärt werden.

Ferner sollte in Abstimmung mit einem Hämatologen der Einsatz des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Fälle von schweren Leberreaktionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich tödlicher Fälle und Fälle, die eine Lebertransplantation erforderten, wurden im Zusammenhang mit Propylthiouracil berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen war unterschiedlich lange, die meisten Leberreaktionen traten jedoch im Zeitraum bis zu sechs Monaten nach Therapiebeginn

auf. Wenn während der Therapie mit Propylthiouracil signifikante Veränderungen der Leberenzyme auftreten, sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Von einer Propylthiouracil -Behandlung sollte aufgrund des Agranulozytose-Risikos und des Risikos schwerer Leberreaktionen bei akuten Infektionskrankheiten mit gleichzeitiger Therapie abgesehen werden.

Während einer thyreostatischen Therapie sind wiederholte Kontrollen der Schilddrüsenfunktion (Messung der peripheren Schilddrüsenhormone und ggf. des TSH) in angemessenen Abständen erforderlich, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Die thyreostatische Therapie führt bei zu hoher Dosierung zu einer Struma oder einer Vergrößerung einer bereits bestehenden Struma. Dies ist besonders zu berücksichtigen bei einer intrathorakal liegenden Struma mit der Gefahr einer Raumforderung im Mediastinum. Ebenfalls besteht bei zu hoher Dosierung die Gefahr einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Prothiucil

Die Gabe von Thyroxin vermindert die Aufnahme von Propylthiouracil in die Schilddrüse und erfordert darüber hinaus eine stärkere Suppression der eigenen Hormonsynthese, sodass für eine vergleichbare thyreostatische Wirkung eine höhere Propylthiouracil-Dosis benötigt wird.

Eine gleichzeitige Jodgabe oder eine vorausgegangene Kontamination mit jodhaltigen Medikamenten oder Röntgenkontrastmitteln kann die thyreostatische Effektivität von Prothiucil senken und den Eintritt der Euthyreose deutlich hinauszögern.

Wirkungen von Prothiucil auf andere Arzneimittel

Die Wirkung von Cumarin-Derivaten (Antikoagulantien) und von Propranolol wird verstärkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die potenziellen Risiken der Propylthiouracil-Einnahme während der Schwangerschaft informiert werden.

Schwangerschaft

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

Die Dosis eines thyreostatischen Medikamentes in der Schwangerschaft muss möglichst niedrig gewählt werden, um Abort sowie Hypothyreose und Struma des Feten zu vermeiden.

Propylthiouracil kann die menschliche Plazentaschranke überwinden.

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Propylthiouracil während der Schwangerschaft mit einem leicht erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu Frauen ohne Hyperthyreose assoziiert ist, während andere diese Assoziation nicht

stützen. Das Risiko scheint jedoch in vergleichbarer Größenordnung wie bei Frauen mit unbehandelter manifester Hyperthyreose zu liegen.

Vor der Behandlung mit Propylthiouracil während der Schwangerschaft muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Propylthiouracil sollte während einer Schwangerschaft in der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen verabreicht werden. Bei einer Anwendung von Propylthiouracil während der Schwangerschaft wird eine engmaschige Überwachung der Mutter sowie des Fetus bzw. Neugeborenen empfohlen.

Die Parameter der freien Schilddrüsenhormone sollten sich im oberen Normalbereich befinden und die TSH-Werte sollten sehr gering oder nicht messbar sein.

Stillzeit

Propylthiouracil wird in die Muttermilch ausgeschieden und zeigte Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder behandelter Frauen. Eine besondere Überwachung des Kindes ist erforderlich, da Einzelfälle von Hypothyreosen beschrieben wurden.

Fertilität

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch das mögliche Auftreten von seltenen Nebenwirkungen wie Schwindel oder neuromuskulären Störungen kann das Reaktionsvermögen soweit vermindert sein, dass dadurch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden vor allem am Beginn der Therapie beobachtet. Sie sind nach dem Absetzen meist reversibel und verschwinden oft spontan unter Therapie.

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wird üblicherweise wie folgt festgelegt:

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

Im Folgenden werden Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Neutropenie ohne klinische Relevanz
Gelegentlich: Agranulozytose
Sehr selten: Lymphadenopathie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Panzytopenie, gestörte Erythropoese

Agranulozytosen können sich auch noch nach Wochen bis Monate nach Therapiebeginn manifestieren und zwingen zum Absetzen des Medikamentes. Meist sind sie spontan rückbildungsfähig (siehe

Abschnitt 4.5).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Pruritus, Exantheme)
Selten: Arzneimittelfieber
Sehr selten: Lupus erythematodes-ähnliche Symptome

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Strumabildung beim Neugeborenen

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, neuromuskuläre Störungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: vorübergehender Verlust des Hörvermögens

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis, Periarteriitis nodosa, periphere Ödeme

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: interstitielle Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magenunverträglichkeit, Nausea, Erbrechen
Gelegentlich: Störungen des Geschmacks- oder Geruchsempfindens (Dysgeusie, Ageusie) treten gelegentlich auf und sind nach dem Absetzen rückbildungsfähig, wobei die Normalisierung mehrere Wochen dauern kann

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Hepatitis, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: juckendes Exanthem, Urtikaria
Sehr selten: Alopezie

Skelletmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Arthralgien ohne objektivierbare Gelenkentzündungszeichen

Untersuchungen

Sehr häufig: vorübergehende Erhöhungen der Serumtransaminasen
Sehr selten: positiver Coombs-Test

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Fälle von akuten Intoxikationen wurden nicht beschrieben. Angesichts der raschen Resorption sind Maßnahmen wie Magenspülung und endoskopische Entfernung von Tablettenresten von zweifelhaftem Wert.

Ist es als Folge einer chronischen Überdosierung zur Struma-Induktion und Hypothyreose mit vom Grade der Hypothyreose abhängigen Symptomen gekommen, ist Prothiucil abzusetzen. Falls der Schweregrad von Hypothyreose oder Struma es erfordern, muss Thyroxin substituiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thiouracil, ATC-Code: H03BA02

Propylthiouracil wirkt thyreostatisch durch Hemmung des intrathyreoidalen Peroxidase-Systems. Es vermindert den Jodeinbau in Thyreoglobulin und damit die Thyroxin-Produktion. Daneben wird die im Thyreoglobulin-Molekül stattfindende Kupplungsreaktion von bereits jodierten Tyrosyl-Resten (Schilddrüsenhormon-Bausteine Mono- und Dijodtyrosin) gehemmt.

Durch Propylthiouracil verarmt die Schilddrüse an Jod. Propylthiouracil vermindert die Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin im peripheren Gewebe.

Diese Eigenschaften ermöglichen die symptomatische Therapie der Schilddrüsenüberfunktion, unabhängig von ihrer Ätiologie. Ob Propylthiouracil darüber hinaus bei der immunologisch bedingten Form der Hyperthyreose (Morbus Basedow) den natürlichen Verlauf der Erkrankung beeinflusst, also den zu Grunde 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 Trijodthyronin und damit bis zur klinischen Besserung. Nicht beeinflusst wird auch die Hyperthyreose infolge Hormonfreisetzung nach Destruktion von Schilddrüsenzellen, z.B. nach einer Radiojodtherapie oder bei Thyreoiditis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Propylthiouracil wird nach oraler Gabe gut resorbiert, maximale Serumspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erzielt. Thyreostatika werden in der Schilddrüse mit Hilfe eines aktiven Transportmechanismus angereichert.

Obwohl im Serum nach 8 Stunden kein Propylthiouracil mehr messbar ist, liegt die Wirkdauer einer größeren Einzeldosis aufgrund der starken Akkumulation in der Schilddrüse bei 6 – 8 Stunden.

Die Plasma-Eiweißbindung beträgt ca. 75 – 80%.

Propylthiouracil ist plazentagängig und in niedrigen Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar. Die Bioverfügbarkeit liegt bei oraler Gabe von Propylthiouracil bei etwa 80%.

Metabolismus und Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Propylthiouracil beträgt ca. 1 – 2 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt wahrscheinlich durch die Leber und die Ausscheidung im Urin, wobei weniger als 2% der Dosis unverändert ausgeschieden werden und mehr als 50% in Form von Glucuronsäure-Konjugaten.

Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen

Ältere Patienten

Hierzu liegen keine speziellen Daten über Propylthiouracil vor.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Elimination kann bei Niereninsuffizienz verzögert sein, daher ist in solchen Fällen eine niedrige Dosis zu wählen.

Einschränkung der Leberfunktion

Die Metabolisierung bzw. Elimination kann bei Leberinsuffizienz verzögert sein, daher ist in solchen Fällen eine niedrige Dosis zu wählen (siehe auch Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an Ratten bei unterschiedlichen Applikationsarten wurden dosisabhängig toxische Effekte in Form von Reduktion der Körpergewichtsentwicklung, Schilddrüsenhyperplasie, Leukopenie und Hepatomegalie gefunden.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Propylthiouracil ist nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Ergebnisse aus in-vitro Tests, welche allerdings nicht den gegenwärtigen Standards entsprachen, waren negativ.

Im Tierexperiment wurden in mehreren Spezies nach oraler Verabreichung erhöhte Raten an Schilddrüsentumoren sowie Hypophysenadenome beobachtet. In Kombination mit bekannten Karzinogenen wurde eine Steigerung des Effektes beobachtet. Zuverlässige Daten zur Tumorinduktion nach thyreostatischer Therapie beim Menschen liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten wurden neben übersteigerten pharmakodynamischen Wirkungen (perinatale Hypothyreose mit normochromer Anämie) sowohl endokrinologische als auch neurologische Auffälligkeiten und Verhaltensauffälligkeiten bei den Jungtieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose
- Maisstärke

- Talcum
- Aerosil
- Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffröhrchen aus Polyethylen mit hoher Dichte und Stopfen aus Polyethylen mit niedriger Dichte.

Packungsgrößen: 50, 500 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Phafag Pharma Research & Trading GmbH
 Unionstraße 90
 4020 Linz
 Österreich
 Tel.: +49 (0) 732 272 070
 Email: qppv@phafag.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6066

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 1949

10. STAND DER INFORMATION

01/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten