

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Thyroxin beta 25 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 50 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 75 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 100 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 125 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 150 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 175 µg, Tabletten
L-Thyroxin beta 200 µg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette L-Thyroxin beta 25 µg enthält 25 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 50 µg enthält 50 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 75 µg enthält 75 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 100 µg enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 125 µg enthält 125 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 150 µg enthält 150 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 175 µg enthält 175 µg Levothyroxin-Natrium.
1 Tablette L-Thyroxin beta 200 µg enthält 200 µg Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

L-Thyroxin beta 25 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „25“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 50 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „50“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 75 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „75“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 100 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „100“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 125 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „125“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 150 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „150“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 175 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „175“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

L-Thyroxin beta 200 µg sind weiße, runde (Durchmesser 6,8 – 7,2 mm), gewölbte Tabletten mit Prägung „200“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für alle Wirkstärken L-Thyroxin beta 25/50/75/100/125/150/175/200 µg gelten die Indikationen:

- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose jeglicher Genese,
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage,
- benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage,
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie.

Zusätzlich gilt für die Wirkstärken L-Thyroxin beta 25/50/75/100 µg:

- Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose nach Erreichen der euthyreoten Funktionslage.

Zusätzlich gilt für die Wirkstärken L-Thyroxin beta 100/150/200µg:

- Schilddrüsensuppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Schilddrüsenhormontherapie/Substitution

Dosierung

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden.

Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse kann eine geringere Substitutionsdosis ausreichend sein.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder lang bestehender Schilddrüsenunterfunktion ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, das heißt, eine niedrige Initialdosis ist zu wählen und diese unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in größeren Zeitabständen zu steigern. Erfahrungsgemäß ist auch bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten mit einer großen Struma eine geringere Dosis ausreichend.

Da bei einigen Patienten die T₄- oder fT₄-Werte erhöht sein können, ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet.

Indikation		Dosis (Mikrogramm Levothyroxin- Natrium/Tag)
Hypothyreose: Erwachsene (Steigerung in 2- bis 4- wöchigen Abständen um 25–50 Mikrogramm)	initial	25–50
	danach	100–200
Prophylaxe einer Rezidivstruma:		75–200

Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage:		75–200
Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung der Hyperthyreose:		50–100
Nach Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom:		150–300
Schilddrüsensuppressions- szintigraphie:	L-Thyroxin beta 100 µg	200 Mikrogramm (entsprechend 2 Tabletten)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	L-Thyroxin beta 150 µg	150 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	L-Thyroxin beta 200 µg	200 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt bei angeborener und erworbener Hypothyreose im Allgemeinen bei 100 bis 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/m² Körperoberfläche pro Tag.

Bei Neugeborenen und Kindern mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird eine Anfangsdosis von 10 bis 15 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/kg Körpergewicht pro Tag für die ersten 3 Monate empfohlen. Anschließend sollte die Dosis individuell anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte angepasst werden.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose wird eine Anfangsdosis von 12,5 bis 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium pro Tag empfohlen. Die Dosis sollte anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden, bis die zur kompletten Substitution erforderliche Dosis erreicht ist.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen.

Kinder erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit. Die Tabletten können auch in suspensierter Form verabreicht werden.

Hierzu lässt man die Tablette in etwas Wasser (10 bis 15 ml) zerfallen und verabreicht die entstehende feine Verteilung (sie ist für jede Einnahme frisch zuzubereiten!) mit etwas weiterer Flüssigkeit (5 bis 10 ml).

Dauer der Anwendung

Bei Hypothyreose und Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom meist zeitlebens, bei euthyreoter Struma und Struma-Rezidivprophylaxe einige Monate oder Jahre bis zeitlebens, bei Begleittherapie zur Behandlung der Hyperthyreose entsprechend der Dauer der thyreostatischen Medikation.

Für die Behandlung der euthyreoten Struma ist ein Behandlungszeitraum von 6 Monaten bis zu zwei Jahren notwendig. Falls die Behandlung mit L-Thyroxin innerhalb dieser Zeit nicht den gewünschten Erfolg erbracht hat, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Schilddrüsen-suppressionstest

Zur Durchführung des Schilddrüsen-suppressionstests werden über 14 Tage täglich 150 bis 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unbehandelte Hyperthyreose,
- unbehandelte adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat),
- akuter Myokardinfarkt,
- akute Myokarditis,
- akute Pankarditis.

Während einer Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin und einem Thyreostatikum kontraindiziert.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie sind folgende Krankheiten oder Zustände auszuschließen bzw. zu behandeln:

- koronare Herzkrankheit,
- Angina Pectoris,
- Hypertonie,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie.

Vor der Durchführung eines Schilddrüsen-suppressionstests sind diese Krankheiten bzw. Zustände ebenfalls auszuschließen bzw. zu behandeln, mit Ausnahme der Schilddrüsenautonomie, die der Grund für die Durchführung des Suppressionstests sein kann.

Bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Myokarditis mit nicht akutem Verlauf, lange bestehender Hypothyreose oder bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, ist auch eine leichtere

medikamentös induzierte hyperthyreote Funktionslage unbedingt zu vermeiden. Bei einer Schilddrüsenhormontherapie sind bei diesen Patienten häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist das der Fall, so muss zunächst substituiert werden (Hydrocortison). Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Bei Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht ist, aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion, zu Beginn der Levothyroxin-Therapie äußerste Vorsicht geboten, da es zu einem Kreislaufkollaps kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die hämodynamischen Parameter sind zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Levothyroxin bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht begonnen wird, da es aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion zu einem Kreislaufkollaps kommen kann.

Bei der Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen.

Wenn eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt, muss diese vor Beginn einer Therapie mit Levothyroxin durch eine entsprechende Substitutionstherapie behandelt werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Verdacht auf eine Autonomie der Schilddrüse wird empfohlen, einen TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm durchzuführen.

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosistitration von Levothyroxin-Natrium auf die niedrigste wirksame Dosis erfolgen und zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. In euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, v. a. Sympathomimetika.

Die Umstellung eines Patienten auf ein anderes Levothyroxin enthaltendes Arzneimittel sollte aufgrund des möglichen Risikos einer veränderten Einstellung der Schilddrüsenfunktion nur unter engmaschiger Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter während der Übergangsphase erfolgen. Bei manchen Patienten kann eine Anpassung der Dosis erforderlich sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und andere Arzneimittel einnehmen, die die Funktion der Schilddrüse beeinflussen können (z. B. Amiodaron, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Salicylate und hohe Dosen Furosemid), ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Diabetikern und bei Patienten mit einer Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antidiabetika:

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Insulin) vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn und zum Ende einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist gegebenenfalls anzupassen.

Cumarinderivate:

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich; gegebenenfalls ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen (Dosisreduktion).

Ionenaustauscherharze:

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol, Sevelamer oder Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin durch Bindung von Schilddrüsenhormonen im Gastrointestinaltrakt und sollten deshalb erst 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin verabreicht werden.

Gallensäurenkomplexbildner:

Colesevelam bindet Levothyroxin und verringert so die Resorption von Levothyroxin aus dem Gastrointestinaltrakt. Wenn Levothyroxin mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde, wurde keine Interaktion beobachtet. Daher sollte L-Thyroxin mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat: Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von L-Thyroxin mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol): Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T_4 in T_3 und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T_3 führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel können – bedingt durch ihren hohen Iodgehalt – sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Amiodaron inhibiert die Umwandlung von T_4 in T_3 , mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T_3 und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von L-Thyroxin notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat:

Levothyroxin kann durch Salicylate (im Besonderen in Dosen höher als 2,0 g/Tag), Dicumarol, hohe Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen,

vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen

Hormonsubstitution: Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf steigen. Es kann zu einer vermehrten Bindung von Levothyroxin kommen, was zu diagnostischen und therapeutischen Fehlern führen kann.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel.

Enzyminduzierende Arzneimittel:

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen und zu einem erniedrigten Plasmaspiegel führen.

Protease-Inhibitoren:

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren:

(z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin verringern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Tyrosinkinase-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Es kann erforderlich sein, die Levothyroxin-Dosis anzupassen.

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumspiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahaltige Ernährung erhielten und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin können erforderlich sein, um normale Serumspiegel von T_4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T_4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin erforderlich sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen. Bisher sind trotz umfangreicher Anwendungen während der Gravidität keine unerwünschten Wirkungen von Levothyroxin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden. Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter Therapie mit Levothyroxin in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

Während der Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Bedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher sowohl während als auch nach einer

Schwangerschaft kontrolliert und die Schilddrüsenhormondosis gegebenenfalls angepasst werden.

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Levothyroxin als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Levothyroxin kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Levothyroxin können Thyreostatika die Plazentaschranke in wirksamen Dosen passieren. Dies kann eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen. In der Gravidität sollte aus diesem Grunde bei Vorliegen einer Hyperthyreose stets eine niedrig dosierte Monotherapie mit thyreostatisch wirksamen Substanzen erfolgen.

Während einer Schwangerschaft und der Stillzeit ist auf die Durchführung eines Suppressionstests zu verzichten.

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

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht vertragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, die typischen Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen. In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Im Falle der Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von L-Thyroxin beta kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

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 Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Herzklopfen.
Häufig: Tachykardie.
Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis.

Psychiatrische Erkrankungen

<i>Sehr häufig:</i>	Schlaflosigkeit.
<i>Häufig:</i>	Nervosität.
<i>Nicht bekannt:</i>	innere Unruhe.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

<i>Nicht bekannt:</i>	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum.
-----------------------	--

Gefäßerkrankungen

<i>Nicht bekannt:</i>	Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4).
-----------------------	---

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

<i>Nicht bekannt:</i>	Menstruationsstörungen.
-----------------------	-------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

<i>Nicht bekannt:</i>	Diarrhö, Erbrechen.
-----------------------	---------------------

Untersuchungen

<i>Nicht bekannt:</i>	Gewichtsabnahme.
-----------------------	------------------

Erkrankungen des Nervensystems

<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen.
<i>Selten:</i>	Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern).
<i>Nicht bekannt:</i>	Tremor.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Nicht bekannt:</i>	Hitzeunverträglichkeit, Fieber.
-----------------------	---------------------------------

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter T₃-Spiegel zuverlässiger als erhöhte T₄- oder fT₄ Spiegel.

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Einnahme und eine Kontrolluntersuchung werden in Abhängigkeit von der Höhe der Überdosierung empfohlen.

Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuchen) beim Menschen wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin komplikationslos vertragen. Mit ernststen Komplikationen wie

Bedrohung der vitalen Funktionen (Atmung und Kreislauf) muss nicht gerechnet werden, es sei denn, dass eine koronare Herzkrankheit besteht. Dennoch existieren Berichte über Fälle von thyreotoxischer Krise, Krämpfen, Herzschwäche und Koma. Einzelne Fälle von plötzlichem Herztod wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin-Abusus berichtet.

Bei akuter Überdosierung kann die gastrointestinale Resorption durch Gabe von medizinischer Kohle vermindert werden. Die Behandlung erfolgt meist symptomatisch und unterstützend. Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen wie Tachykardie, Angstzustand, Agitation und Hyperkinesie können die Beschwerden durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

Bei extrem hohen Dosen (Suizidversuch) kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Eine Levothyroxin-Überdosierung erfordert eine längere Überwachungsperiode. Durch die graduelle Umwandlung von Levothyroxin in Liothyronin können Symptome bis zu 6 Tage verzögert auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone

ATC-Code: H03A A01

Das in L-Thyroxin beta enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Der Körper kann nicht zwischen endogen gebildetem und exogenem Levothyroxin unterscheiden.

Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin (T_3), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden durch Aktivierung der T_3 -Rezeptoren die charakteristischen Schilddrüsenhormonwirkungen auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet.

Die Substitution von Schilddrüsenhormon führt zu einer Normalisierung der Stoffwechselvorgänge. So wird z. B. ein durch die Hypothyreose bedingter Cholesterinanstieg durch die Gabe von Levothyroxin signifikant reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral appliziertes Levothyroxin wird in deutlicher Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung bis zu maximal 80 % bei Nüchtereinnahme vorwiegend aus dem oberen Dünndarm resorbiert. Wird das Präparat zu einer Mahlzeit gegeben, so ist die Resorption deutlich vermindert.

Maximale Plasmaspiegel werden ca. 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3 bis 5 Tagen.

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf ca. 10 bis 12 l. Levothyroxin ist zu ca. 99,97 % an spezifische Transportproteine gebunden. Diese Protein-Hormon-Bindung

ist nicht kovalent, so dass ein ständiger und sehr schneller Austausch zwischen freiem und gebundenem Hormon stattfindet.

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei ca. 1,2 l Plasma/Tag. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel. Die Metaboliten werden mit Urin und Faeces ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Levothyroxin beträgt ca. 7 Tage; bei Hyperthyreose ist sie kürzer (3 bis 4 Tage) und bei Hypothyreose länger (ca. 9 bis 10 Tage).

Levothyroxin passiert die Plazenta nur in geringen Mengen. Unter normal dosierter Therapie werden nur geringe Mengen an Levothyroxin in die Muttermilch sezerniert.

Wegen der hohen Proteinbindung ist Levothyroxin weder der Hämodialyse noch der Hämo-perfusion zugänglich.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1998/1999 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit unterschiedlichen Tablettenwirkstärken im Vergleich zu einer Referenz-Trinklösung ergab eine vergleichbare Bioverfügbarkeit bei allen 8 Wirkstärken.

Studiendurchführung Dosierung:

Die Gesamtdosis betrug jeweils 600 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium für die Tabletten mit den Wirkstärken 25, 50, 75, 100, 150 und 200 Mikrogramm. Für die Tablette mit der Wirkstärke 125 Mikrogramm betrug die Gesamtdosis 625 Mikrogramm bzw. 700 Mikrogramm für die Tablette mit der Wirkstärke 175 Mikrogramm.

Diese unterschiedlichen Gesamtdosierungen bedingen sich durch den unterschiedlichen Multiplikator der unterschiedlichen Tablettenwirkstärken. Die Gesamtdosis der Referenz-Trinklösung wurde für die jeweilige Untersuchung angepasst.

Studiendesign:

Prospektiv, randomisiert, offen, einfaches Cross-over, Testpräparat wurde intraindividuell mit einer Referenz-Trinklösung verglichen.

Studiendauer:

Einmalgabe mit einer mindestens 6-wöchigen Auswaschphase vor der 2. Medikation.

Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin Tabletten unterschiedlicher Wirkstärke im Vergleich zu einer Referenz-Trinklösung				
Testpräparat (T) Referenz-Trinklösung (R)	N*	Maximale Plasmakonzentration (C _{max}) in ng/ml:	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) in h:	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in ng x h/ml:
24 x 25 µg (T) 600 µg (R)	24	50,86 ± 8,94 51,72 ± 7,36	2,17 ± 0,65 1,98 ± 1,42	1389 ± 250 1416 ± 262
12 x 50 µg (T) 600 µg (R)	24	48,16 ± 8,04 50,38 ± 7,76	2,42 ± 0,89 2,00 ± 0,94	1335 ± 287 1439 ± 207

8 x 75 µg (T) 600 µg (R)	26	48,43 ± 11,30 50,70 ± 11,17	2,55 ± 1,21 2,03 ± 1,29	1387 ± 311 1380 ± 280
6 x 100 µg (T) 600 µg (R)	24	51,01 ± 10,38 54,53 ± 10,41	2,60 ± 1,12 1,88 ± 1,11	1473 ± 317 1532 ± 277
5 x 125 µg (T) 625 µg (R)	26	54,62 ± 10,7 54,83 ± 13,35	2,63 ± 1,26 2,01 ± 0,856	1541 ± 347 1519 ± 426
4 x 150 µg (T) 600 µg (R)	24	48,59 ± 10,29 50,60 ± 8,73	2,40 ± 0,86 1,98 ± 1,07	1335 ± 319 1424 ± 251
4 x 175 µg (T) 700 µg (R)	26	56,53 ± 10,23 57,41 ± 13,88	2,40 ± 1,20 1,85 ± 1,04	1596 ± 336 1641 ± 418
3 x 200 µg (T) 600 µg (R)	24	45,73 ± 9,67 49,48 ± 8,90	2,21 ± 0,85 1,781 ± 1,140	1297 ± 287 1320 ± 277

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite. *N = Anzahl der Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Mutagenität

Erkenntnismaterial zum mutagenen Potenzial von Levothyroxin liegt nicht vor. Es haben sich bisher keine Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Veränderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Levothyroxin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

Erkenntnismaterial über Schädigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegt nicht vor. Es existieren keinerlei Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
schweres Magnesiumoxid

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

-25 µg: 18 Monate

-50 µg, -75 µg, -100 µg, -125 µg, -150 µg, -175 µg, -200 µg: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-Aluminium oder PVC/PVDC–Aluminium
Packungen mit 20, 25, 30, 50, 60, 84 und 100 sowie Klinikpackungen mit 500 (10 x 50 oder 5 x 100) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm

Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg

Telefon 08 21/74 88 10
Telefax 08 21/74 88 14 20
e-mail info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800/74 88 100
Telefax 0800/74 88 120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

L-Thyroxin beta 25 µg: 44662.00.00
L-Thyroxin beta 50 µg: 44662.01.00
L-Thyroxin beta 75 µg: 44662.02.00
L-Thyroxin beta 100 µg: 44662.03.00
L-Thyroxin beta 125 µg: 44662.04.00

L-Thyroxin beta 150 µg: 44662.05.00
L-Thyroxin beta 175 µg: 44662.06.00
L-Thyroxin beta 200 µg: 44662.07.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 02.10.2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 31.10.2007

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig