

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berlthyrox® 50 µg
50 Mikrogramm, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Berlthyrox 50 µg enthält 53,2 – 56,8 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium × H₂O (entsprechend 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 0,9 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Nahezu weiße bis leicht beigefarbene runde, leicht gewölbte Tablette mit Teilungskerbe auf der einen Seite und Gravur „50“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose jeglicher Genese
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage
- benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage
- Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose nach Erreichen der euthyreoten Funktionslage
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Schilddrüsenhormontherapie/ Substitution

Dosierung

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Die individuelle Tagesdosis sollte durch labor diagnostische 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

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

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.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist im individuellen Fall, z. B. bei kardialer Problematik, einer einschleichenden Gabe von Levothyroxin-Natrium unter regelmäßiger Kontrolle des TSH-Spiegels der Vorzug zu geben.

Kinder und Jugendliche

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 Berlthyrox innerhalb dieser Zeit nicht den gewünschten Erfolg erbracht hat, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

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.

Bei einer Nebennierenrindenfunktionsstörung sollte diese vor Beginn der Therapie mit

Levothyroxin durch eine angemessene Substitutionstherapie behandelt werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

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, vor allem mit sympathomimetischen Aminen.

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-haltiges Produkt notwendig ist, ist während der Übergangszeit eine engmaschige Überwachung, einschließlich klinischer und labordiagnostischer Parameter, erforderlich, da ein potenzielles Risiko einer Schilddrüsenstörung besteht. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung 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.

Sehr seltene Fälle von Hypothyreose wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Sevelamer und Levothyroxin erhielten. Bei Patienten, die mit beiden Arzneimitteln behandelt werden, ist daher eine engmaschigere Überwachung der TSH-Spiegel empfehlenswert (siehe auch Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antidiabetika

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Metformin, Glimperid, 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 Plasmaproteinbindung 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 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 Berlthyrox 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 Berlthyrox mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, calciumhaltige Arzneimittel

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und calciumhaltigen Arzneimitteln vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Berlthyrox mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

Sevelamer und Lanthancarboxat

Sevelamer und Lanthancarboxat können möglicherweise die Bioverfügbarkeit von Levothyroxin reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol)

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T₄ in T₃ und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

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 T₄ in T₃, mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von Berlthyrox 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 Plasmaproteinbindung 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. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollten zumindest im ersten Monat nach Beginn und/oder Ende der Ritonavir-Behandlung das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) kontrolliert werden.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

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

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumspiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahlaltige Ernährung erhielten und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin können erforderlich sein, um normale Serumspiegel von T₄ und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T₄ und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin erforderlich sein.

4.6 Fertilität, 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 vertrauen 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 Berlthyrox kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen. In Einzelfällen wurde das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks beschrieben. In diesem Fall ist die Tabletteneinnahme zu beenden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	(≥ 1/10)
<i>Häufig:</i>	(≥ 1/100, < 1/10)
<i>Gelegentlich:</i>	(≥ 1/1.000, < 1/100)
<i>Selten:</i>	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Sehr selten:</i>	(< 1/10.000)
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	(auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklopfen

Häufig: Tachykardie

Häufigkeit nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Häufigkeit nicht bekannt: innere Unruhe

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum

Gefäßerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit nicht bekannt: Menstruationsstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufigkeit nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen

Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Gewichtsabnahme

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)

Häufigkeit nicht bekannt: Tremor

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt: 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, D-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 ersten 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 – Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01

Das in Berlthyrox 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 Stoffwechselfvorgänge. 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 Nüchternneinnahme 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 Fäzes 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.

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 tumor erzeugendes 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Dextrin (aus Maisstärke)
langkettige Partialglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung aus beschichteter Aluminium-Folie, versiegelt mit Aluminiumfolie

Originalpackung mit 50 Tabletten (N2)

Originalpackung mit 100 Tabletten (N3)

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

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 67 07 – 0 (Zentrale)
Fax: (030) 67 07 – 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

53051.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung
der Zulassung: 07. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig