

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 112 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 137 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette *L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88 Mikrogramm* enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette *L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 112 Mikrogramm* enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette *L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 137 Mikrogramm* enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88 Mikrogramm Tabletten

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und Kreuzbruchkerbe auf der einen und Prägung L9 auf der anderen Seite

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 112 Mikrogramm Tabletten

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und Kreuzbruchkerbe auf der einen und Prägung L10 auf der anderen Seite

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 137 Mikrogramm Tabletten

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und Kreuzbruchkerbe auf der einen und Prägung L11 auf der anderen Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypothyreose
- 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

88/112/137 Mikrogramm Tabletten sind Zwischenstärken zu den 25/50/75/100/125/150/175/200 Mikrogramm Tabletten, um genauer dosieren zu können.

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.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei Patienten mit schwerer oder lang bestehender Hypothyreose ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, d. h. 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 nodosa eine geringere Dosis ausreichend.

Da bei einigen Patienten die T_4 - oder fT_4 -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 initial danach (Steigerung in 2- bis 4-wöchigen Abständen um 25-50 Mikrogramm)	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 Schilddrüsen-malignom:	150-300

Kinder

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

Bei Neugeborenen und Kindern mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird eine Anfangsdosis von 10–15 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 12,5-50 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

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 (10–15 ml) zerfallen und verabreicht die entstehende feine Verteilung (sie ist für jede Einnahme frisch zuzubereiten) mit etwas weiterer Flüssigkeit (5–10 ml).

Dauer der Anwendung

Bei Hypothyreose und nach 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 sechs Monaten bis zu zwei Jahren notwendig. Falls die Behandlung mit L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 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).

Bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis darf keine Behandlung mit Levothyroxin begonnen werden.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

Eine Kombinationstherapie mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

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 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bei Einleitung einer Therapie mit Levothyroxin bei Patienten mit Risiko für psychotische Störungen wird empfohlen, mit einer niedrigen Levothyroxin-Dosis zu beginnen und die Dosierung bei Therapiebeginn langsam zu steigern. Eine Überwachung des Patienten ist angezeigt. Sollten Anzeichen für psychotische Störungen auftreten, ist eine Anpassung der Levothyroxin-Dosierung in Betracht zu ziehen.

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosisstratifikation 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).

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit bekannter Epilepsie in der Vorgeschichte. Krampfanfälle wurden in Verbindung mit der Einleitung einer Levothyroxin-Natrium-Therapie selten berichtet und können auf die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Krampfschwelle zurückzuführen sein.

Schilddrüsenhormone sollen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten führt eine Behandlung mit Levothyroxin nicht zu einer Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, v. a. mit Sympathomimetika.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten vor Therapiebeginn, bei Therapieabbruch oder Änderung der Therapie mit Orlistat angehalten werden, einen Arzt aufsuchen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zeitversetzt eingenommen werden müssen und die Levothyroxin-Dosierung eventuell angepasst werden muss. Darüber hinaus wird empfohlen, die Serumhormonspiegel des Patienten zu überwachen.

Bei der Anwendung von Levothyroxin wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) berichtet, die manchmal schwerwiegend waren. Wenn Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit *L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®]* abgebrochen und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Die Umstellung eines Patienten auf ein anderes Levothyroxin enthaltendes Arzneimittel sollte aufgrund des möglichen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone nur unter enger Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter während der Umstellungsphase erfolgen. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig 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).

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

Eine Schilddrüsen substitutionstherapie kann zu einem Anstieg der Dosierungsanforderungen von Insulin oder anderen antidiabetischen Therapien führen. Bei Patienten mit Diabetes und Diabetes insipidus ist besondere Vorsicht angebracht.

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

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

Biotin kann Immunoassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen. Das Risiko einer Interferenz steigt bei höheren Dosen von Biotin.

Bei der Auswertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen ist eine mögliche Interferenz mit Biotin zu berücksichtigen, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Erscheinungsbild festgestellt wird.

Bei Patienten, die biotinhaltige Arzneimittel oder Produkte einnehmen, sollte bei Anforderung eines Schilddrüsenfunktionstests das Laborpersonal entsprechend informiert werden. Falls verfügbar, sollten alternative Tests angewendet werden, die für eine Interferenz mit Biotin nicht anfällig sind (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder

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.

Eltern, deren Kinder Schilddrüsenmittel erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass während der ersten Therapiemonate ein teilweiser Haarverlust auftreten kann, diese Wirkung normalerweise jedoch nur vorübergehend ist und normalerweise ein Nachwachsen erfolgt.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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, 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, Gallensäurenkomplexbildner

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 4–5 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] verabreicht werden.

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-Na-ratiopharm[®] mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisen- oder calciumhaltige Arzneimittel

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate) und eisen- oder calciumhaltigen Arzneimitteln vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] mindestens 2 Stunden vor diesen erfolgen.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die gleichzeitige Anwendung mit PPI kann zu einer Abnahme der Absorption der Schilddrüsenhormone führen, da die PPI einen Anstieg des pH-Werts im Magen verursachen.

Während der gleichzeitigen Behandlung werden eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine klinische Überwachung empfohlen. Es kann notwendig sein, die Dosis der Schilddrüsenhormone zu erhöhen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn die Behandlung mit PPI beendet wird.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker

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

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

Diese Mittel können – bedingt durch ihren hohen Iodgehalt – sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Amiodaron inhibiert die Umwandlung von T₄ (Levothyroxin) 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 L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 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.

Trizyklische Antidepressiva

Levothyroxin erhöht die Rezeptorempfindlichkeit gegenüber Katecholaminen und beschleunigt dadurch das Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin).

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin vermindern. Deshalb wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei Beginn und am Ende einer kombinierten Behandlung zu überwachen. Gegebenenfalls muss die Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Digitalis-Präparate

Wird eine Levothyroxin-Therapie bei mit Digitalis behandelten Patienten eingeleitet, kann dies möglicherweise eine Anpassung der Digitalisdosis erfordern. Bei Patienten mit Hyperthyreose muss eventuell deren Digoxindosierung im Verlauf der Behandlung schrittweise erhöht werden, da die Patienten zu Beginn relativ empfindlich auf Digoxin ansprechen.

Sympathomimetische Arzneimittel

Die Wirkungen sympathomimetischer Arzneimittel (z. B. Adrenalin) werden verstärkt.

Wirkung von Arzneimitteln, die Cytochrom P450 induzieren

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate und Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen und somit zu erniedrigten Serumkonzentrationen von Schilddrüsenhormonen führen. Daher kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Schilddrüsenhormondosis erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden.

Protease-Inhibitoren

Berichte nach Markteinführung deuten auf eine mögliche Interaktion zwischen Ritonavir enthaltenden Arzneimitteln und Levothyroxin hin. 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. Nach Beginn und/oder Beendigung einer Behandlung mit Ritonavir sollte TSH bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, mindestens einen Monat lang überwacht werden.

Orlistat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Levothyroxin und Orlistat kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Levothyroxin zurückzuführen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

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 T_4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T_4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin erforderlich sein.

Kaffee

Die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin mit Kaffee sollte vermieden werden, da dies die Aufnahme von Levothyroxin aus dem Gastrointestinaltrakt verringern kann. Daher wird empfohlen, einen Zeitraum von einer halben bis zu einer Stunde zwischen der Einnahme von Levothyroxin und dem Konsum von Kaffee einzuhalten, um das Risiko von Wechselwirkungen zu verringern. Patienten, die bereits mit Levothyroxin behandelt werden, wird empfohlen, ihre Kaffeetrinkgewohnheit nicht zu ändern, ohne dass die Levothyroxinspiegel dabei vom behandelnden Arzt kontrolliert und überwacht werden.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

Biotin kann Immunassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen.

Schwangerschaft

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.

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.

Bereits in der vierten Schwangerschaftswoche können erhöhte Serum-TSH-Werte auftreten. Bei Schwangeren, die Levothyroxin einnehmen, sollte daher der TSH-Wert in jedem Trimester gemessen werden zur Bestätigung, dass die mütterlichen Serum-TSH-Werte während der Schwangerschaft innerhalb des trimester-spezifischen Referenzbereichs liegen. Ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis korrigiert werden. Da die TSH-Spiegel nach der Geburt mit den Werten vor Schwangerschaftsbeginn vergleichbar sind, sollte die Levothyroxin-Dosis unmittelbar nach der Geburt wieder auf die Dosis vor der Schwangerschaft umgestellt werden. Ein Serum-TSH-Spiegel sollte 6-8 Wochen nach der Geburt bestimmt 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.

Stillzeit

Levothyroxin geht während der Stillzeit in die Muttermilch über, die erreichten Konzentrationen reichen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis jedoch nicht aus, um beim Säugling die Entwicklung einer Hyperthyreose oder eine Suppression der TSH-Sekretion zu verursachen.

Fertilität

Hypothyreose oder Hyperthyreose haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Fertilität. Bei der Behandlung einer Hypothyreose mit Levothyroxin muss die Dosis anhand der Laborergebnisse eingestellt werden, da eine unzureichende Dosis die Hypothyreose wahrscheinlich nicht verbessert und eine Überdosierung zu einer Hyperthyreose führen kann.

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. Da Levothyroxin identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, ist nicht zu erwarten, dass L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

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 einer Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von *L-Thyroxin-Na-ratiopharm*® kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Angioödem, Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt eingestuft:

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen

Endokrine Erkrankungen:

Häufig: Hyperthyreoidismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Nicht bekannt: Innere Unruhe, Erregbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri), besonders bei Kindern

Nicht bekannt: Tremor

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Palpitationen

Häufig: Tachykardie

Nicht bekannt: Pektanginöse Beschwerden, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Myokardinfarkt

Gefäßkrankungen

Nicht bekannt: Hitzegefühl, Hypertonie, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Abdominalschmerz, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis, vorübergehender Haarausfall bei Kindern

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum, Kraniosynostose bei Säuglingen und vorzeitiger Epiphysenverschluss bei Kindern

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruelle Unregelmäßigkeiten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber

Untersuchungen:

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme

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

Symptome

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter T_3 -Spiegel zuverlässiger als erhöhte T_4 - oder fT_4 -Spiegel.

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Behandlung 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.

Behandlung

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 ruhig gestellt 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: H03AA01

Wirkmechanismus

Das in L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 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 Stoffwechselforgänge. So wird z. B. ein durch die Hypothyreose bedingter Cholesterinanstieg durch die Gabe von Levothyroxin signifikant reduziert.

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf ca. 10 bis 12 l. Levothyroxin ist zu etwa 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.

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

Biotransformation und Elimination

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro 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 allerdings kürzer (3 bis 4 Tage) und bei Hypothyreose länger (ca. 9 bis 10 Tage).

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 Tierarten (Ratte, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen, sowie veränderten Organengewichten 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

Maisstärke

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88/112/137 Mikrogramm Tabletten

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC weiß – Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 50 und 100 Tabletten

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

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 88 Mikrogramm Tabletten

88343.00.00

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 112 Mikrogramm Tabletten

88344.00.00

L-Thyroxin-Na-ratiopharm[®] 137 Mikrogramm Tabletten

88345.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Januar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig