

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
125 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
175 Mikrogramm Tabletten**

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm Tabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm** enthält 25 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm** enthält 50 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm** enthält 75 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm** enthält 100 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
125 Mikrogramm** enthält 125 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm** enthält 150 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
175 Mikrogramm** enthält 175 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Jede Tablette **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm** enthält 200 Mikrogramm
Levothyroxin-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L1 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L2 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L3 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm

und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L4 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
125 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L5 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L6 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
175 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L7 auf der anderen Seite

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm Tabletten**

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tab-
letten mit einem Durchmesser von 8 mm
und Kreuzbruchkerbe auf der einen und
Prägung L8 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 Funk-
tionslage,
- Suppressions- und Substitutionsthera-
pie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem
nach Thyreoidektomie.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm Tabletten**

- Begleittherapie bei thyreostatischer Be-
handlung einer Hyperthyreose nach Er-
reichen der euthyreoten Funktionslage.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm Tabletten**

- Begleittherapie bei thyreostatischer Be-
handlung einer Hyperthyreose nach Er-
reichen der euthyreoten Funktionslage.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm Tabletten**

- Begleittherapie bei thyreostatischer Be-
handlung einer Hyperthyreose nach Er-
reichen der euthyreoten Funktionslage.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm Tabletten**

- Begleittherapie bei thyreostatischer Be-
handlung einer Hyperthyreose nach Er-
reichen der euthyreoten Funktionslage.
- Schilddrüsen-suppressionstest.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm Tabletten**

- Schilddrüsen-suppressionstest.

**L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm Tabletten**

- Schilddrüsen-suppressionstest.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Schilddrüsenhormontherapie/
-substitution**

Dosierung

Die Dosierungsangaben gelten als Richt-
linien. Die individuelle Tagesdosis sollte
durch labordiagnostische und klinische Un-
tersuchungen ermittelt werden.

Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse
kann eine geringere Substitutionsdosis aus-
reichend sein.

Bei älteren Patienten, Patienten mit korona-
rer Herzerkrankung und Patienten mit
schwerer oder lang bestehender Hypo-
thyreose ist eine Behandlung mit Schild-
drüsenhormonen besonders vorsichtig zu
beginnen, d.h. eine niedrige Initialdosis zu
wählen und diese unter häufigen Schild-
drüsenhormonkontrollen langsam und in
größeren Zeitabständen zu steigern. Erfah-
rungsgemäß ist auch bei Patienten mit nied-
rigem Körpergewicht und bei Patienten mit
einer großen Struma nodosa eine geringere
Dosis ausreichend. Da die Tabletten in glei-
che Hälften geteilt werden können, kann eine
Anfangsdosis von 12,5 Mikrogramm ange-
wendet werden.

Da bei einigen Patienten die T_4 - oder fT_4 -
Werte erhöht sein können, ist zur Überwa-
chung des Behandlungsschemas die Be-
stimmung der Serum-TSH-Konzentration
besser geeignet.

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt im Allgemeinen
bei 100 bis 150 Mikrogramm Levothyroxin-
Natrium/m² Körperoberfläche pro Tag.
Bei Neugeborenen und Kindern mit ange-
borener Hypothyreose, die eine rasche Sub-
stitution 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 an-
gepasst werden.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose
wird eine Anfangsdosis von 12,5–50 Mikro-
gramm Levothyroxin-Natrium pro Tag emp-
fohlen. Die Dosis sollte anhand der klini-
schen Befunde und der Schilddrüsenhormon-
und TSH-Werte schrittweise alle 2 bis
4 Wochen erhöht werden, bis die zur kom-
pletten Substitution erforderliche Dosis er-
reicht ist.

Kinder sollten die gesamte Tagesdosis min-
destens eine halbe Stunde vor der ersten
Tagesmahlzeit erhalten.

Art der Anwendung

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

Kinder erhalten die gesamte Tagesdosis
mindestens eine halbe Stunde vor der ers-
ten Tagesmahlzeit. Die Tabletten können
auch in suspensierter Form verabreicht wer-
den. Hierzu lässt man die Tabletten in etwas
Wasser (10–15 ml) zerfallen und verabreicht
die entstehende feine Verteilung (Anmer-
kung: sie ist für jede Einnahme frisch zuzu-

bereiten) mit etwas weiterer Flüssigkeit (5–10 ml).

Siehe Tabelle

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.

Schilddrüsensuppressionstest

Zur Durchführung des Schilddrüsensuppressionstests werden 14 Tage lang täglich 150–200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium eingenommen.

Dosierung bei älteren Menschen

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- unbehandelte Hyperthyreose,
- unbehandelte adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz,
- akuter Myokardinfarkt,
- akute Myokarditis,
- akute Pankarditis.

Während der 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- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie.

Vor der Durchführung eines Schilddrüsensuppressionstests 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, lang bestehender Hypothyreose oder bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, ist auch eine leichtere medikamentös induzierte hyperthyreote Funktionslage unbedingt zu vermeiden. Bei die-

Indikation		Dosis (Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/Tag)
Hypothyreose:		
Erwachsene	initial	25–50
	danach	100–200
(Steigerung in 2- bis 4-wöchigen Abständen um 25–50 Mikrogramm)		
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
Schilddrüsen-suppressions-szintigraphie:	L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 100 Mikrogramm Tabletten	200 Mikrogramm (entsprechend 2 Tabletten)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)
	L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 150 Mikrogramm Tabletten	150 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)
	L-Thyroxin-Na-ratiopharm® 200 Mikrogramm Tabletten	200 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)

sen Patienten sind bei einer Schilddrüsenhormontherapie 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 diese zunächst substituiert werden (Hydrocortison).

Bei Verdacht auf Autonomie der Schilddrüse sollte ein TRH-Test oder ein Suppressions-szintigramm durchgeführt werden.

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden.

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

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.

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 dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei

euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Hypothyreose und/oder verringerte Kontrolle einer Hypothyreose verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, wie z. B. Orlistat. Dies könnte auf eine verringerte Resorption von Iodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen sein.

Wird ein Patient unter etablierter Levothyroxin-Therapie auf ein anderes Arzneimittel umgestellt, wird empfohlen, die Dosis entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten und der Laborwerte anzupassen.

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 vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn der 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 (Dosisreduzierung).

Ionenaustauscherharze

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol und Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin und sollten deshalb erst 4–5 Stunden nach der Einnahme von **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®** verabreicht werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat

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

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Beta-blocker und iodhaltige Kontrastmittel

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T_4 in T_3 .

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

Diese Mittel können aufgrund ihres hohen Iodgehalts sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®** notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat, Phenytoin

Levothyroxin kann durch Salicylate, Dicumarol, hohe Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat, Phenytoin und andere Substanzen aus der Plasmaproteinbindung verdrängt werden. Dies führt zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von freiem Thyroxin (FT_4).

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution

Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf steigen.

Sertralin und 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).

Imatinib

Die Plasmakonzentration von Levothyroxin (Thyroxin) wird möglicherweise durch Imatinib verringert.

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 Behand-

lung schrittweise erhöht werden, da die Patienten zu Beginn relativ empfindlich auf Digoxin ansprechen.

Sympathomimetische Arzneimittel

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

Enzyminduzierende Arzneimittel

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften können die Leberclearance von Levothyroxin erhöhen.

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.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Bisher sind trotz umfangreicher Anwendung 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 hochdosierter 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 Thyroidhormondosis gegebenenfalls angepasst werden.

Während einer Schwangerschaft und der Stillzeit dürfen Suppressionstests nicht durchgeführt werden.

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

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. 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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei sachgemäßer Anwendung und unter Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte sind Nebenwirkungen während der Behandlung mit **L-Thyroxin-Na-ratiopharm®** nicht zu erwarten. 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. Zu diesen Symptomen gehören:

Allgemein:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Fieber und Schwitzen

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Pruritus und Ödem

Stoffwechsel:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Gewichtsverlust

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Tremor, Unruhe, Erregbarkeit, Schlaflosigkeit

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): benigne intrakranielle Hypertonie bei Kindern

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Anginaschmerz, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Tachykardie, Hypertonie, Herzversagen, Myokardinfarkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Appetitsteigerung, Abdominalschmerz, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Kraniostenose bei Säuglingen und vorzeitiger Epiphysenverschluss bei Kindern

Erkrankungen der Geschlechtsorgane:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): menstruelle Unregelmäßigkeiten

L-Thyroxin-Na-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm
GmbH

Hitzeunverträglichkeit, vorübergehender Haarausfall bei Kindern wurden ebenfalls berichtet.

Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von *L-Thyroxin-Na-ratiopharm®* können allergische Reaktionen an der Haut und im Bereich der Atemwege auftreten.

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 (Suizidversuche) 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 langjährigem Levothyroxin-Abusus berichtet.

Behandlung

Bei akuter Überdosierung kann die gastrointestinale Absorption 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

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 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 Nüchterneinnahme vorwiegend aus dem 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.

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.

Die metabolische Clearance 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).

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

Nebenwirkungen, die in Studien zur Toxizität von Einzelgaben und wiederholten Gaben beobachtet wurden, traten nur bei hohen Dosen auf.

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

Eine ausreichende Prüfung des mutagenen Potenzials 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.

Levothyroxin war im Maus-Mikrokerneltest nicht mutagen.

Kanzerogenität

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

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta nur zu einem sehr kleinen Anteil.

Nach Anwendung von Levothyroxin während der frühen Schwangerschaft traten bei Ratten Nebenwirkungen, einschließlich fetaler und neonataler Todesfälle, nur bei sehr hohen Dosen auf. Einige Auswirkungen auf die Ausbildung der Gliedmaßen bei Mäusen und Auswirkungen auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems bei Chinchillas wurden berichtet, allerdings zeigten Teratogenitätsstudien an Meerschweinchen und Kaninchen keine Zunahme kongenitaler Anomalien.

Tierexperimentelle Studien zu Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht bekannt. Erkenntnismaterial über Schädigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegt nicht vor. Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte dazu gibt es nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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

L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm Tabletten
PA/Al/PVC/Al – Aluminium-Blisterpackungen

L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
125 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
175 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm Tabletten
PVC/PVDC weiß – Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 50 und 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
25 Mikrogramm Tabletten
83689.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
50 Mikrogramm Tabletten
83690.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
75 Mikrogramm Tabletten
83691.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
100 Mikrogramm Tabletten
83692.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
125 Mikrogramm Tabletten
83693.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
150 Mikrogramm Tabletten
83694.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
175 Mikrogramm Tabletten
83695.00.00*

*L-Thyroxin-Na-ratiopharm®
200 Mikrogramm Tabletten
83696.00.00*

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
18./19. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt