

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Thevier® 50** Mikrogramm Tabletten  
**Thevier® 100** Mikrogramm Tabletten  
 Levothyroxin-Natrium

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Thevier 50 enthält 53,2 bis 56,8 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium  $\times$  H<sub>2</sub>O entsprechend 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 Tablette Thevier 100 enthält 106,4 bis 113,6 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium  $\times$  H<sub>2</sub>O entsprechend 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

### Thevier 50

Thevier 50 sind weiße bis nahezu weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Prägung „GS 51F“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### Thevier 100

Thevier 100 sind weiße bis nahezu weiße, runde, bikonvexe Tabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GS 21C“, auf der anderen Seite „100“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Thevier 50 und 100

- 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,

#### Thevier 100

- Schilddrüsen-suppressionstest.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Für die individuelle Behandlung stehen Tabletten mit einem Gehalt von 50 und 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium zur Verfügung. Bei Kindern ist gegebenenfalls auf Präparate mit anderen Dosisstärken auszuweichen.

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse kann eine geringere Substitutionsdosis ausreichend sein.

Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden. Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankung und bei Patienten mit schwerer

Indikation		Dosis (Mikrogramm/Tag)
Hypothyreose Erwachsene (Steigerung in 4- bis 6-wöchigen Abständen um 50 bis 100 Mikrogramm)	initial danach	50 bis 100 100 bis 200
Prophylaxe einer Rezidivstruma Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage		50 bis 200 50 bis 200
Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung der Hyperthyreose		50 bis 100
Nach Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom		150 bis 300
<b>zusätzlich für Thevier 100</b>		
Schilddrüsen-suppressionsszintigramm		200 (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)

oder lang bestehender Hypothyreose ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, d. h. eine niedrige Initialdosis zu wählen und diese unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in größeren Zeitabständen zu steigern. Erfahrungsgemäß ist auch bei niedrigem Körpergewicht und bei einer großen Struma nodosa eine geringere Dosis ausreichend.

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht vertragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Hyperthyreose vorkommen (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesem Fall sollte die Tagesdosis reduziert oder die Einnahme des Arzneimittels für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung verschwunden ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden. Es ist nützlich, vor der Therapie ein Referenz-EKG aufzuzeichnen, da Kurvenänderungen, die durch eine Hypothyreose hervorgerufen werden, mit einer kardialen Ischämie verwechselt werden können.

Siehe Tabelle

#### Kinder

Bei kongenitaler Hypothyreose und juveniler Myxödem sollte die höchstmögliche Dosis gegeben werden, die keine toxischen Wirkungen hervorruft. Die Dosierung erfolgt aufgrund klinischer Reaktionen, einer Wachstumsbeurteilung und entsprechender Schilddrüsenfunktionstests – die klinisch normale Pulsfrequenz und das Ausbleiben von Durchfall oder Verstopfung zählen zu den nützlichsten Indikatoren. Während des ersten Lebensjahres eines Kindes mit neonataler Hypothyreose kann das Niveau an Thyreotropin aufgrund der Zurücksetzung der Hypothalamus-Hypophysen Achse erhöht bleiben. Bei Säuglingen mit kongenitaler Hypothyreose beträgt die geeignete Anfangsdosis 50 Mikrogramm Thyroxin-Natrium jeden zweiten Tag, mit einer Steigerung von 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag alle 2 bis 4 Wochen, bis eine optimale Reaktion erzielt wurde. Das gleiche Dosierungsschema findet bei der Behandlung von juveniler Myxödem Anwendung, wobei allerdings die Anfangsdosis bei Kindern über einem Jahr

bei 2,5 bis 5 Mikrogramm/kg/Tag liegt. Zur Bestimmung der tatsächlichen vorgegebenen Dosis ist das Äquivalent der berechneten Tagesdosis auf die nächstliegenden 25 Mikrogramm zu runden.

Bei Säuglingen mit kongenitaler Hypothyreose beträgt die geeignete Anfangsdosis 25 Mikrogramm Thyroxin-Natrium täglich, oder 50 Mikrogramm Thyroxin-Natrium jeden zweiten Tag, mit einer Steigerung von 25 Mikrogramm täglich, oder 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag alle 2 bis 4 Wochen, bis eine optimale Reaktion erzielt wurde. Das gleiche Dosierungsschema findet bei der Behandlung von juveniler Myxödem Anwendung, wobei allerdings die Anfangsdosis bei Kindern über einem Jahr bei 2,5 bis 5 Mikrogramm/kg/Tag liegt. Zur Bestimmung der tatsächlichen vorgegebenen Dosis ist das Äquivalent der berechneten Tagesdosis auf die nächstliegenden 25 Mikrogramm zu runden.

#### Ältere

Bei Patienten über 50 Jahren ist es nicht ratsam, Dosen über 50 Mikrogramm pro Tag zu überschreiten. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankung sind Tagesdosen von 25 Mikrogramm oder 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag besser geeignet ist. Bei dieser Erkrankung sollte die Tagesdosis alle 4 Wochen um 25 Mikrogramm oder 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag gesteigert werden.

#### Art der Anwendung

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

Aufgrund mangelnder Daten wird nicht empfohlen, Thevier 50/Thevier 100 Tabletten zu zerstoßen.

Wenn der Patient die Einnahme vergessen hat, sollte er die versäumte Dosis nachholen, sobald er dies bemerkt. Sollte die nächste Einnahme unmittelbar bevorstehen, sollte der Patient die versäumte Dosis jedoch auslassen und nur die nächste Dosis einnehmen. Die doppelte Dosis sollte nicht auf einmal eingenommen werden.

#### Dauer der Anwendung

Anwendungsdauer: bei Hypothyreose und nach Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom meist zeitlebens, bei euthyre-

reoter Struma und Struma-Rezidivprophylaxe einige Monate oder Jahre bis zeit lebens, 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 Thevier 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 jeglicher Genese
- 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

Levothyroxin hat eine geringe therapeutische Breite. Die angemessene Dosierung von Levothyroxin beruht auf klinischer Beurteilung und Laboruntersuchungen von Schilddrüsenfunktionstests. In der Anfangsphase der Auf titration ist eine vorsichtige Dosissteigerung und Überwachung notwendig, um Folgen von Unter- und Überdosierung zu vermeiden. Die Symptome einer Überdosierung von Levothyroxin sind im Wesentlichen die einer endogenen Thyreotoxikose.

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie sollten folgende Krankheiten ausgeschlossen bzw. behandelt werden:

- Koronare Herzkrankheit
- Angina pectoris
- Hypertonie
- Hypophysen- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz
- Schilddrüsenautonomie.

Bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herzrhythmusstörungen sind auch leichtere medikamentös induzierte Hyperthyreosen unbedingt zu vermeiden. In diesen Fällen sind häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe 4.2). Besondere Vorsicht bei der Anwendung ist notwendig bei älteren Patienten, bei Patienten mit Symptomen der Myokardinsuffizienz und mit EKG-Veränderungen, die auf eine kardiale Ischämie hinweisen, sowie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Diabetes insipidus.

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist dies der Fall, so muss diese zunächst mit Hydrocortison substituiert werden.

Die Behandlung mit Levothyroxin kann bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz oder einer Nebenniereninsuffizienz anderer Ursache zu Unverträglichkeiten einschließlich Schwindel, Schwächegefühl, Unwohlsein, Gewichtsabnahme, Hypotonie und zu akuter Nebennierenrindeninsuffizienz führen. Daher ist es ratsam, zunächst eine Kortikoid-Therapie durchzuführen, bevor Levothyroxin gegeben wird.

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Colestyramin und Colestipol hemmen die Resorption von Levothyroxin und sollten deshalb erst 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme von Thevier verabreicht werden.

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen, magensäurebindenden Antazida, Calciumcarbonat, Polystyrolsulfonat-Ionenaustauschern, Sucralfat oder eisenhaltigen Arzneimitteln vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Thevier mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Beta-Blocker und jodhaltige Kontrastmittel inhibieren die Umwandlung von T4 zu T3.

Amiodaron kann zahlreiche Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion haben. Dazu gehört auch ein erhöhter Bedarf an Levothyroxin bei hypothyreoten Patienten. Amiodaron kann, bedingt durch seinen hohen Jodgehalt, sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannter Autonomie geboten.

Schnelle intravenöse Gabe von Phenytoin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von freiem Levothyroxin sowie Liothyronin führen und in Einzelfällen die Entstehung von Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Antikonvulsiva, wie Carbamazepin und Phenytoin, erhöhen den Metabolismus von Schilddrüsenhormonen und können sie aus ihrer Plasmaproteinbindung verdrängen. Eine Einleitung oder ein Absetzen einer antikonvulsiven Therapie kann den Levothyroxin-Bedarf ändern.

Salicylate, Dicumarol, hohe Dosen Furosemid (250 mg), Clofibrat und andere Substanzen können Levothyroxin aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen und hierdurch zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von freiem Thyroxin führen.

Sertralin und Chloroquin/Proguanil vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel.

Barbiturate und andere Arzneimittel mit Leberenzym induzierenden Eigenschaften können die Leberclearance von Levothyroxin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Kontrazeptiva ebenso wie anderer Medikamente wie Östrogenen, Tamoxifen, Methadon und 5-Fluorouracil kann die Serumkonzentration des Thyroxin bindenden Globulins erhöhen und daher den Bedarf an Levothyroxin erhöhen.

Es liegen Berichte vor, dass einige HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) wie Simvastatin und Lovastatin den Schilddrüsenhormonbedarf bei Patienten unter Levothyroxin-Behandlung erhöhen können. Es ist nicht bekannt, ob dies bei allen Statinen der Fall ist. So kann bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen eine enge Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine entsprechende Anpassung der Levothyroxin-Dosis erforderlich sein.

Einige Arzneimittel, wie z. B. Androgene und anabole Steroide, können die Serumkonzentration des Thyroxin bindenden Globulins erniedrigen und daher den Bedarf an Levothyroxin verringern.

Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib und Sunitinib) wurde mit einem erhöhten Bedarf an Levothyroxin bei hypothyreoten Patienten in Verbindung gebracht.

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Thevier vermindern. Insbesondere zu Beginn und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung kann eine Dosisanpassung von Thevier notwendig werden.

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren und die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels gegebenenfalls anzupassen.

Levothyroxin kann die Wirkung von Antikoagulantien durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich, gegebenenfalls ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels zu reduzieren wenn übermäßige Hypoprothrombinämie und Blutung zu vermeiden sind.

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Herzglykosiden kann eine Anpassung der Dosierung dieser Herzglykoside notwendig sein.

Die Wirkungen gleichzeitig verabreichter Sympathomimetika können verstärkt werden.

Levothyroxin erhöht die Empfindlichkeit der Katecholamin-Rezeptoren und beschleunigt deren Antwort auf trizyklische Antidepressiva.

Eine Vielzahl von Arzneistoffen können die Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen. Bei der Überwachung eines Patienten unter Levothyroxin-Behandlung sollte dieses beachtet werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Thyroxin wurde von einer großen Anzahl schwangerer Frauen und Frauen im gebär-

fähigen Alter eingenommen, ohne dass irgendwelche Störungen im Fortpflanzungsprozess beobachtet wurden. Allerdings kann die Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion der Mutter den Schwangerschaftsverlauf oder das Wohlergehen des Kindes negativ beeinflussen.

Eine Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen sollte insbesondere während der Schwangerschaft konsequent durchgeführt werden. Eine Gefahr für den Fötus ist bisher trotz umfangreicher Anwendung während der Gravidität nicht bekannt geworden.

Thyroxin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über, diese könnte ausreichen, um das neonatale Hypothyreose-Screening zu stören. Die während der Laktation selbst bei hochdosierter Therapie mit Levothyroxin in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hypothyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

Während der Schwangerschaft kann bei hypothyreoten Patientinnen der Levothyroxin-Bedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher sowohl während als auch nach einer Schwangerschaft kontrolliert und die Substitutionsdosis gegebenenfalls angepasst werden.

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Levothyroxin als Begleittherapie bei der Behandlung einer Hyperthyreose mit Thyreostatika kontraindiziert, da hierdurch eine höhere Thyreostatikadosierung notwendig wird. Da Thyreostatika die Plazentaschranke im Gegensatz zu Levotyroxin in wirksamen Dosen passieren können, kann dies eine Hypothyreose beim Fötus 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 sollte auf die Durchführung eines Suppressionstests verzichtet werden.

#### 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

Bei sachgemäßer Anwendung und unter Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte sind Nebenwirkungen während der Behandlung mit Thevier nicht zu erwarten. Eine Einteilung nach Häufigkeiten der Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht getragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen. In diesem Fall sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für mehrere Tage

unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung verschwunden ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Erkrankungen des Immunsystems:** Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wie Hautausschlag und Juckreiz.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Appetitsteigerung, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.

**Erkrankungen des Nervensystems:** Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle.

Vor allem bei Kindern wurde über das Auftreten eines Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertonie) berichtet.

**Herzkrankungen:** Pektanginöse Beschwerden, Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Herzversagen, Myokardinfarkt.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:** Dyspnoe.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Hyperhidrosis, Hitzegefühl mit Hautrötung, Haarausfall.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Muskelschwäche und -krämpfe, Verminderung der Knochendichte.

Überdosierung kann bei Säuglingen zu Kraniosynostosis und bei Kindern zu vorzeitigem Schließen der Epiphysenfugen mit daraus resultierender verminderter Körpergröße führen.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:** Menstruationsstörungen, verringerte Fertilität.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Müdigkeit, Hitzegefühl, Fieber, starke 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8), dazu gehören auch Agitiertheit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Mydriasis, Tachykardie, Arrhythmien, Tachypnoe, Fieber, erhöhte Darmtätigkeit und Darmkrämpfe. Die klinische Manifestation dieser Hyperthyreose kann bis zu fünf Tage verzögert ablaufen.

#### Maßnahmen

Eine Unterbrechung der Tabletteneinnahme und Kontrolluntersuchung werden empfohlen.

Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen (z. B. Tachykardien) können die Beschwerden durch Beta-Blocker gemildert werden. Bei neurologischer/psychischer Symptomatik können Benzodiazepine und/oder Neuroleptika eingesetzt werden.

Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhig gestellt ist. Bei extremen Dosen (Suizidversuch) kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Entsprechende weitere Maßnahmen sind je nach Ausprägung oder gemäß nationalen Empfehlungen durchzuführen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone (chemisch definiert), ATC-Code: H03AA01.

Das in Thevier enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin (T3), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden die charakteristischen Schilddrüsenhormonwirkungen auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet.

#### 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 Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden ca. sechs Stunden nach der Einnahme erreicht. Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3 bis 5 Tagen. Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf  $1/2$  l/kg. Levothyroxin ist zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die metabolische Clearance liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro Tag, der Abbau erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel.

Schilddrüsenhormone erscheinen wegen der hohen Proteinbindung nur in geringen Mengen im Hämodialysat.

##### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2003 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 36 Probanden ergab hinsichtlich T4 im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle Seite 4 auf Seite 4

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering. Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuche) beim Menschen wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin komplikationslos vertragen. Mit ernstesten Komplikationen wie Bedrohung der vitalen Funktionen (Atmung und Kreislauf) muss nicht gerechnet werden, es sei denn, dass eine

	Referenzpräparat	Thevier
Max. Plasmakonzentration ( $C_{max}$ )	177,4 (115,6 bis 284,3) pmol/l	166,6 (115,9 bis 262,1) pmol/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ )	2,0 (1,0 bis 8,0) h	2,5 (1,5 bis 8,0) h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	6495 (4647 bis 11442) pmol × h/l	6371 (4594 bis 9949) pmol × h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

koronare Herzkrankheit besteht (siehe auch Abschnitt 4.9).

#### 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. Mehrere Fälle eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit langjährigem Levothyroxin-Abusus sind beschrieben worden.

#### 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 nur zu einem sehr kleinen Anteil. Nach Injektion von kleinen Dosen (bis 24 Mikrogramm) von Levothyroxin in Hühnerembryonen war die Inzidenz von Strophosomie erhöht. Beim Menschen liegen vielfältige Erfahrungen mit der Therapie mit Levothyroxin in allen Phasen der Schwangerschaft vor. Es existieren keine Anhaltspunkte für eine toxische Einwirkung auf den Fötus oder für die Auslösung einer Missbildung.

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, vorverkleisterte Stärke (Maisstärke 1500), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzl.), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Tabletten im dicht verschlossenen Mehrdosenbehälter aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Thevier 50

Packungen mit 100 Tabletten N 3

#### Thevier 100

Packungen mit 100 Tabletten N 3

### 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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irland  
Tel: + 353(0) 1 791 7000  
Fax: + 353(0) 1 791 7001  
E-mail: dra@aspengl.com  
<http://www.aspenpharma.com>

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

#### Thevier 50:

Zul.-Nr.: 6080298.00.00

#### Thevier 100:

Zul.-Nr.: 6080298.01.00

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

Thevier 50: 12.05.2003

Thevier 100: 19.08.2005

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2014

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt