

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Thyroxin-Na AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 125 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 175 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

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

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

L-Thyroxin-Na AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm

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

L-Thyroxin-Na AbZ 125 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 175 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

Weiß bis nahezu weiß, runde, flache Tabletten 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 Funktionslage,
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie.

L-Thyroxin-Na AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

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

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

- Schilddrüsen-suppressionstest.

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

- Schilddrüsen-suppressionstest.

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, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit schwerer 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 Patienten mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten mit einer großen Struma nodosa eine geringere Dosis ausreichend. Da die Tabletten in gleiche Hälften geteilt werden können, kann eine Anfangsdosis von 12,5 Mikrogramm angewendet werden.

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.

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt 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 12,5–50 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.

Kinder sollten die gesamte Tagesdosis mindestens 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 ersten Tagesmahlzeit. Die Tabletten können auch in suspensierter Form verabreicht werden. Hierzu lässt man die Tabletten in etwas Wasser (10–15 ml) zerfallen und verabreicht die entstehende feine Verteilung (Anmerkung: sie ist für jede Einnahme frisch zuzu-

L-Thyroxin-Na AbZ Tabletten

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 AbZ** 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 AbZ 100 Mikrogramm Tabletten	200 Mikrogramm (entsprechend 2 Tabletten)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)
	L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten	150 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)
	L-Thyroxin-Na AbZ 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 AbZ** 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 AbZ** 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 AbZ** 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 AbZ** einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht getragen 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

Hitzeunverträglichkeit, vorübergehender Haarausfall bei Kindern wurden ebenfalls berichtet.

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

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 (Suizidversuche) 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 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 AbZ* 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 AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

PA/Al/PVC/Al – Aluminium-Blisterpackungen

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 125 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 175 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

PVC/PVDC weiß – Aluminium-Blisterpackungen

L-Thyroxin-Na AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 125 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

Packungsgrößen: 50 und 100 Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 175 Mikrogramm Tabletten

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

Packungsgrößen: 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

L-Thyroxin-Na AbZ 25 Mikrogramm Tabletten

90033.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 50 Mikrogramm Tabletten

90034.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 75 Mikrogramm Tabletten

90035.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 100 Mikrogramm Tabletten

90036.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 125 Mikrogramm Tabletten

90037.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 150 Mikrogramm Tabletten

90038.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 175 Mikrogramm Tabletten

90039.00.00

L-Thyroxin-Na AbZ 200 Mikrogramm Tabletten

90040.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt