

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Thyroxin Henning® inject
514 Mikrogramm, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Wirkstoff: Levothyroxin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche L-Thyroxin Henning inject enthält 0,514 mg Levothyroxin-Natrium (entsprechend 500 Mikrogramm Levothyroxin). Die gebrauchsfertige Lösung enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin pro Milliliter.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Weißes Pulver und klare, farblose Lösung als Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Notfalltherapie des hypothyreoten Kommas (Myxödemkoma).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, das heißt, unter Umständen 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 eine geringere Dosis ausreichend.

Dosierung

L-Thyroxin Henning inject enthält 500 Mikrogramm Levothyroxin.

L-Thyroxin Henning inject kann initial i.v. über 2–3 Minuten in einer Dosierung von 500 Mikrogramm Levothyroxin gegeben werden, da der Wirkungseintritt auch bei intravenöser Gabe erst verzögert nach einigen Stunden zu erwarten ist. Die Applikation als Infusion mittels einer 50-ml-Perfusorspritze mit isotonischer Natriumchloridlösung über 30–60 Minuten ist ebenso möglich. Ab dem 2. Tag sollten 100 Mikrogramm Levothyroxin pro Tag bis zum Ende des Kommas gegeben werden.

In jedem Fall muss die Dosierung den individuellen Bedürfnissen angepasst werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung nach Zubereitung.

Mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke (in der Kombinationspackung enthalten) wird das Pulver vollständig aufgelöst. Bei der Anwendung als Kurzinfusion wird diese Lösung zu der isotonischen Natriumchloridlösung gegeben.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung muss entsprechend den individuellen Gegebenheiten für den Zeitraum erfolgen, in dem eine orale Schilddrüsenhormongabe nicht möglich ist. Die Behandlungsdauer kann daher zwischen einigen Tagen bis zu zwei Wochen liegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unbehandelte Hyperthyreose,
- unbehandelte adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat),
- akuter Myokardinfarkt,
- akute Myokarditis,
- akute Pankarditis.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur intravenösen Injektion oder Infusion.

In jedem Fall ist bei der vorgesehenen speziellen Anwendung in Notfallsituationen der Einsatz von L-Thyroxin Henning inject individuell abzuwägen.

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

- 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. In diesen Fällen sind 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 müsste zunächst substituiert werden (Hydrokortison). Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht ist, aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion, zu Beginn der Levothyroxin-Therapie äußerste Vorsicht geboten.

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 Furose-

mid), ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Sonstige Hinweise:

Das Myxödemkoma entwickelt sich nur bei jahrelang nicht oder unzureichend behandelter Hypothyreose, vor allem wenn zusätzlich ein Trauma oder eine Infektion auftreten bzw. eine Schilddrüsenoperation ohne nachfolgende Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt wurde. Zusammen mit der Hypothermie führt die Hypoventilation zu einer CO₂-Narkose. Zur Sicherung der Diagnose „hypothyreotes Koma“ müssen neben dem klinischen Bild Anamnese und Laborparameter herangezogen werden.

Hierbei ist zu beachten, dass auch bei anderen schweren Allgemeinerkrankungen sehr niedrige T₃-Spiegel im Serum gemessen werden, ohne dass eine Hypothyreose vorliegt. Als relativ zuverlässiger Parameter gilt ein stark erhöhtes Serum-TSH.

Zunächst ist der komatöse Zustand zu beherrschen und danach die Substitution des Schilddrüsenhormonmangels vorzunehmen.

Praktische Durchführung der Komabehandlung:

- a) Wiedererwärmung
Nicht zu forcierte Wärmezufuhr durch Lichtbügel, Wärmflaschen oder elektrisch beheizte Bettdecke (nicht schneller als + 1 °C pro Stunde).
- b) Glukokortikoidsteroid
Hydrokortison intravenös (bis 200 mg).
- c) Respiratorbeatmung (unter Kontrolle der Blutgase).
- d) Parenterale Flüssigkeitszufuhr (Cave: Lungenödem!) und Elektrolytsubstitution; bei Hypoglykämie zusätzlich Glukose i.v.
- e) Schilddrüsenhormonsubstitution
Die Zufuhr von Schilddrüsenhormonen kann mit dem stoffwechselaktiven Liothyronin oder dem langsam wirkenden Levothyroxin-Natrium (L-Thyroxin Henning inject) erfolgen.
- f) Antibiotika
Zur Infektophylaxe sind Antibiotika empfehlenswert.
- g) Gabe von Herzglykosiden bei Herzinsuffizienz.

Trotz dieses intensiven Vorgehens ist die Mortalität des Myxödemkomas mit etwa 40 % relativ hoch. Wird der komatöse Zustand überwunden, erfolgt die Weiterbehandlung mit oraler Levothyroxin-Substitution (z. B. in Form von L-Thyroxin Henning) wie bei der Therapie der Hypothyreose.

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 Blutzuckerspie-

gel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist gegebenenfalls anzupassen.

Cumarinderivate:

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten durch Verdrängung aus der Plasmaeweißbindung verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich, gegebenenfalls ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen (Dosisreduktion).

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol):

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T_4 in T_3 und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T_3 führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel können – bedingt durch ihren hohen Iodgehalt – sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Amiodaron inhibiert die Umwandlung von T_4 in T_3 , mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T_3 und eines erhöhten TSH-Serumspiegels.

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 Plasmaeweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution:

Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf steigen. Es kann zu einer vermehrten Bindung von Levothyroxin kommen, was zu diagnostischen und therapeutischen Fehlern führen kann.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel.

Enzyminduzierende Arzneimittel:

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen und zu einem erniedrigten Plasmaspiegel führen.

Protease-Inhibitoren:

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin verringern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Tyrosinkinase-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Substitutionsdosis gegebenenfalls angepasst werden.

Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter Therapie mit Levothyroxin in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Wird eine Dosisstärke nicht vertragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung, die typischen Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen. In diesen Fällen sollte eine Dosisreduktion durchgeführt werden oder die Medikation bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen unterbrochen werden. Danach kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit.

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklopfen.

Häufig: Tachykardie.

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit.

Häufig: Nervosität.

Nicht bekannt: innere Unruhe.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hitzegefühl.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen.

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern).

Nicht bekannt: Tremor.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber.

Bei zu hoher Anfangsdosis von L-Thyroxin Henning inject kann bei besonders empfindlichen Patienten Vorhof- bzw. Kammerflimmern ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter 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).

Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuchen) beim Menschen wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin komplikationslos vertragen. Mit ersten Komplikationen wie Bedrohung der vitalen Funktionen (Atmung und Kreislauf) muss nicht gerechnet werden, es sei denn, dass eine koronare Herzkrankheit besteht. Dennoch existieren Berichte über Fälle von thyreotoxischer Krise, Krämpfen, Herzschwäche und Koma. Einzelne Fälle von plötzlichem Herztod wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin-Abusus berichtet.

Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen wie Tachykardie, Angstzustand, Agitation und Hyperkinesie können die Beschwerden durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

Bei extrem hohen Dosen (Suizidversuch) kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Eine Levothyroxin-Überdosierung erfordert eine längere Überwachungsperiode. Durch die graduelle Umwandlung von Levothyroxin in Liothyronin können Symptome bis zu 6 Tage verzögert auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormon,
ATC-Code: H03A A01.

Das in L-Thyroxin Henning inject 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf ca. 10 bis 12 l. Levothyroxin ist zu ca. 99,97 % an spezifische Transportproteine gebunden. Diese Protein-Hormon-Bindung ist nicht kovalent, so dass ein ständiger und sehr schneller Austausch zwischen freiem und gebundenem Hormon stattfindet.

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei ca. 1,2 l Plasma/Tag. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel. Die Metaboliten werden mit Urin und Faeces ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Levothyroxin beträgt ca. 7 Tage, bei Hyperthyreose ist sie kürzer (3 bis 4 Tage) und bei Hypothyreose länger (ca. 9 bis 10 Tage).

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

Wegen der hohen Proteinbindung ist Levothyroxin weder der Hämodialyse noch der Hämo-perfusion zugänglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Rat-

te, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Mutagenität

Erkenntnismaterial zum mutagenen Potenzial von Levothyroxin liegt nicht vor. Es haben sich bisher keine Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Veränderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Levothyroxin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

Erkenntnismaterial über Schädigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegt nicht vor. Es existieren keinerlei Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Natriumchlorid, Mannitol (Ph. Eur.), Phosphorsäure 10% und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösungen:

Rekonstituierte Injektionslösung:
24 Stunden bei Raumtemperatur.

Zubereitete Infusionslösung:

2 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Beibehaltung der Sterilität der gebrauchsfertigen Lösungen obliegt der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die gebrauchsfertige Lösung vor direkter Sonneneinwirkung schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Pulver (mit Stopfen aus Brombutylkautschuk) und eine 5-ml-Ampulle aus farblosem Glas mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Henning Berlin Arzneimittel GmbH
10898 Berlin
Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Inhaber der Zulassung:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

48613.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. September 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

* 0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt