

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 25 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 50 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 75 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 88 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 100 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 112 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 125 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 150 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 175 Mikrogramm

Tabletten

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 200 Mikrogramm

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

L-Thyrox HEXAL 25 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 50 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 75 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 88 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 100 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 112 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 125 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 150 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 175 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

L-Thyrox HEXAL 200 Mikrogramm

1 Tablette enthält:

200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

L-Thyrox HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, gewölbte Tablette mit einseitiger Bruchkerbe, Prägung (Wirkstoffstärke) auf der Seite ohne Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für alle Wirkstärken *L-Thyrox HEXAL 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 Mikrogramm* gelten die Indikationen:

- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose jeglicher Genese
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage
- benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie

Zusätzlich für L-Thyrox HEXAL 25, 50, 75, 88, 100 Mikrogramm

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

Zusätzlich für L-Thyrox HEXAL 100, 150, 200 Mikrogramm

- Schilddrüsen-suppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden.

Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse kann eine geringere Substitutionsdosis ausreichend sein.

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

Da bei einigen Patienten die T₄- oder fT₄-Werte erhöht sein können, ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet.

Indikation		Dosis (Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/Tag)
Hypothyreose: Erwachsene	initial	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-Thyrox HEXAL 100 Mikrogramm	200 Mikrogramm (entsprechend 2 Tabletten)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	L-Thyrox HEXAL 150 Mikrogramm	150 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	L-Thyrox HEXAL 200 Mikrogramm	200 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt bei angeborener und erworbener Hypothyreose 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 bis 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium pro Tag empfohlen. Die Dosis sollte anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden, bis die zur kompletten Substitution erforderliche Dosis erreicht ist.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Kinder erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens ½ Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit. Die Tabletten können auch in suspensierter Form verabreicht werden. Hierzu lässt man die Tablette in etwas Wasser (10–15 ml) zerfallen und verabreicht die entstehende feine Verteilung (sie ist für jede Einnahme frisch zuzubereiten!) mit etwas weiterer Flüssigkeit (5–10 ml).

Dauer der Anwendung

Bei Hypothyreose und 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 6 Monaten bis zu 2 Jahren notwendig. Falls die Behandlung mit L-Thyrox HEXAL innerhalb dieser Zeit nicht den gewünschten Erfolg erbracht hat, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Schilddrüsen suppressionstest

Zur Durchführung des Schilddrüsen suppressionstests werden über 14 Tage täglich 150–200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium eingenommen.

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)
- Eine Behandlung mit L-Thyrox HEXAL darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter 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 Schilddrüsen suppressionstests 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, Myokarditis mit nicht akutem Verlauf, lange bestehender Hypothyreose oder bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, ist auch eine leichtere medikamentös induzierte hyperthyreote Funktionslage unbedingt zu vermeiden. Bei einer Schilddrüsenhormontherapie sind bei diesen Patienten häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist das der Fall, so muss diese zunächst substituiert werden (Hydrocortison) bevor eine Behandlung mit Levothyroxin begonnen wird, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen.

Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Die hämodynamischen Parameter sind zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Levothyroxin bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht begonnen wird, da es aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion zu einem Kreislaufkollaps kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen.

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

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

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

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

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

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosistitration von Levothyroxin-Natrium auf die niedrigste wirksame Dosis erfolgen und zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, *insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion (im Speziellen mit Sympathomimetika)*.

Bei der Anwendung von L-Thyrox HEXAL wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) berichtet, die manchmal schwerwiegend waren. Wenn Zeichen und Symptome allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit L-Thyrox HEXAL abgebrochen und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Ist ein Levothyroxin-Behandlungsschema einmal festgelegt, sollte die Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges Arzneimittel nur unter enger Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter erfolgen, da es im Zeitraum der Umstellung zu einem Schilddrüsenungleichgewicht kommen kann. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und andere Arzneimittel einnehmen, die die Funktion der Schilddrüse beeinflussen können (z. B. Amiodaron, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Salicylate und hohe Dosen Furosemid), ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 (z. B. Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Insulin) vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn und zum Ende einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist ggf. anzupassen.

Cumarinderivate

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

Ionenaustauscherharze

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol, Sevelamer oder Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin durch Bindung von Schilddrüsenhormonen im Gastrointestinaltrakt und sollten deshalb erst 4–5 Stunden nach der Einnahme von L-Thyrox HEXAL verabreicht werden.

Gallensäurenkomplexbildner

Colesevelam bindet Levothyroxin und verringert so die Resorption von Levothyroxin aus dem Gastrointestinaltrakt. Wenn Levothyroxin mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde, wurde keine Interaktion beobachtet. Daher sollte L-Thyrox HEXAL mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat, Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfat), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von L-Thyrox HEXAL mindestens 2 Stunden vor diesen erfolgen.

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

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

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

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol)

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T₄ in T₃ und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ 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 T₄ in T₃, mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von L-Thyrox HEXAL notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat

Levothyroxin kann durch Salicylate (im Besonderen in Dosen höher als 2,0 g/Tag), Dicumarol, hohe Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution

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

Sertralin und Chloroquin/Proguanil

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

Wirkung von Arzneimitteln, die Cytochrom P450 induzieren

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

Protease-Inhibitoren

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir/Indinavir 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

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. Es kann erforderlich sein, die Levothyroxin-Dosis anzupassen.

Orlistat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Hypothyreose und/oder eine verminderte Kontrolle der Hypothyreose auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Resorption von Levothyroxin zurückzuführen.

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 T₄ und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen

Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T₄ und TSH notwendig, ggf. kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin erforderlich sein.

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

Die gleichzeitige Anwendung von **Semaglutid** kann die Levothyroxin-Exposition beeinflussen. Die Gesamtexposition (AUC) von Thyroxin (bereinigt um endogene Spiegel) war nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Semaglutid um 33 % erhöht und die maximale Konzentration (C_{max}) war unverändert. Bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Levothyroxin und Semaglutid sollten eine Überwachung der Schilddrüsenparameter und Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Während einer Schwangerschaft und der Stillzeit ist auf die Durchführung eines Suppressionstests zu verzichten.

Schwangerschaft

Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen. Bisher sind trotz umfangreicher Anwendung während der Schwangerschaft keine unerwünschten Wirkungen von Levothyroxin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden. 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.

Während der Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Bedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher sowohl während als auch nach einer Schwangerschaft kontrolliert und die Schilddrüsenhormondosis ggf. angepasst werden.

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

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Levothyroxin als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose mit Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Levothyroxin kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Levothyroxin können Thyreostatika die Plazentaschranke in wirksamen Dosen passieren. Dies kann eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen. In der Gravidität sollte aus diesem Grunde bei Vorliegen einer Hyperthyreose stets eine niedrig dosierte Monotherapie mit thyreostatisch wirksamen Substanzen erfolgen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht vertragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen.

In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von L-Thyrox HEXAL kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hyperthyreoidismus
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Nervosität
Nicht bekannt	innere Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Selten	Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)
Nicht bekannt	Tremor
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Herzklopfen
Häufig	Tachykardie
Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis; Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Hitzeunverträglichkeit, Fieber
Untersuchungen	
Nicht bekannt	Gewichtsabnahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter T₃-Spiegel zuverlässiger als erhöhte T₄-oder fT₄-Spiegel.

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Einnahme und eine Kontrolluntersuchung werden in Abhängigkeit von der Höhe der Überdosierung empfohlen.

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

Maßnahmen

Bei akuter Überdosierung kann die gastrointestinale Resorption durch Gabe von medizinischer Kohle vermindert werden. Die Behandlung erfolgt meist symptomatisch und unterstützend. Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen wie Tachykardie, Angstzustand, Agitation und Hyperkinesie können die Beschwerden durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhig gestellt ist.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormon
ATC-Code: H03AA01

Das in L-Thyrox HEXAL 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 Stoffwechsellvorgänge. 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 oberen Dünndarm resorbiert. Wird das Präparat zu einer Mahlzeit gegeben, so ist die Resorption deutlich vermindert. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht.

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

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf ca. 10–12 l. Levothyroxin ist zu mehr als 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 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 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 (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

Erkenntnismaterial zum mutagenen Potential 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 tumorergezendes Potenzial von Levothyroxin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta nur 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

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Schweres Magnesiumoxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Mannitol (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

L-Thyrox HEXAL 25, 50 Mikrogramm
15 Monate

L-Thyrox HEXAL 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 Mikrogramm
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie

Packungen mit 25, 30, 50, 60, 84, 98 (Kalenderpackung) und 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 (10x50 bzw. 5x100) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

<i>L-Thyrox HEXAL 25 Mikrogramm:</i>	44652.00.00 und 71346.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 50 Mikrogramm:</i>	44652.01.00 und 71347.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 75 Mikrogramm:</i>	44652.02.00 und 71348.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 88 Mikrogramm:</i>	44655.00.00 und 71349.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 100 Mikrogramm:</i>	44652.03.00 und 71350.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 112 Mikrogramm:</i>	44657.00.00 und 71351.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 125 Mikrogramm:</i>	44652.04.00 und 71352.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 150 Mikrogramm:</i>	44652.05.00 und 71353.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 175 Mikrogramm:</i>	44652.06.00 und 71354.00.00
<i>L-Thyrox HEXAL 200 Mikrogramm:</i>	44652.07.00 und 71355.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

44652.00.00, 44652.01.00, 44652.02.00, 44652.03.00, 44652.04.00, 44652.05.00, 44652.06.00, 44652.07.00

Datum der Erteilung der Zulassungen: 01. Oktober 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. März 2008

44655.00.00, 44657.00.00

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. April 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. März 2012

71346.00.00, 71347.00.00, 71348.00.00, 71349.00.00, 71350.00.00, 71351.00.00, 71352.00.00, 71353.00.00, 71354.00.00, 71355.00.00

Datum der Erteilung der Zulassungen: 19. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung der der Zulassungen: 02. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig