

FACHINFORMATIONEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 50 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 75 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 88 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 100 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 112 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 125 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 137 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 150 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 175 Mikrogramm Tabletten
L-Thyroxin Aristo 200 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 25 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 50 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 50 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 75 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 75 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 88 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 88 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 100 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 100 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 112 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 112 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 125 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 125 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 137 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 137 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 150 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 150 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 175 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 175 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

L-Thyroxin Aristo 200 Mikrogramm Tabletten

Jede Tablette enthält 200 Mikrogramm wasserfreies Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

L-Thyroxin Aristo Tabletten sind weiße, runde, unbeschichtete, gewölbte Tabletten (Snap Tab) mit einer Bruchrille auf der einen Seite und der Prägung der numerischen Stärke (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 oder 200) auf der anderen Seite. Die Tabletten haben einen Durchmesser von etwa 7 mm und eine Höhe von etwa 3 mm.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

L-Thyroxin Aristo 25–200 Mikrogramm Tabletten

- Hypothyreose
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach operativer Entfernung einer euthyreoten Struma, gutartige, euthyreote Struma
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, insbesondere nach Thyreoidektomie

L-Thyroxin Aristo 25–100 Mikrogramm Tabletten

- Begleittherapie bei der Behandlung einer Hyperthyreose mit Thyreostatika nach Erreichen der euthyreoten Funktionslage

L-Thyroxin Aristo 100/150/200 Mikrogramm Tabletten

- Schilddrüsen-suppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Schilddrüsenhormontherapie/-substitution

Dosierung

Die Dosierungsinformation dienen als Richtlinie. Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden. Falls eine Restfunktion der Schilddrüse vorhanden ist, kann eine niedrigere Substitutionsdosis ausreichen.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit schwerer oder lang bestehender Hypothyreose ist zu Beginn der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besondere Vorsicht geboten, das heißt, es ist eine niedrige Initialdosis (z. B. 12,5 Mikrogramm/Tag) zu wählen, die dann unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in größeren Zeitabständen (z. B. schrittweise Steigerung um 12,5 Mikrogramm/Tag in 14-tägigen Abständen) gesteigert wird. Erfahrungsgemäß ist auch bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten mit großer Struma eine geringere Dosis ausreichend.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose wird eine Anfangsdosis von 12,5–50 Mikrogramm 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.

Die Erhaltungsdosis beträgt im Allgemeinen 100 bis 150 Mikrogramm pro m² Körperoberfläche pro Tag.

Angeborene Hypothyreose bei Neugeborenen und Säuglingen

Bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird für die ersten 3 Monate eine Anfangsdosis von 10 bis 15 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen. Anschließend sollte die Dosis individuell anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte angepasst werden.

Indikation		Empfohlene Dosis (Mikrogramm von Levothyroxin-Natrium/Tag)
Hypothyreose bei Erwachsenen - Initialdosis - Erhaltungsdosis (Steigerung in Abständen von 2 bis 4 Wochen um jeweils 25–50 Mikrogramm)		25–50 100–200
Hypothyreose bei Kindern - Initialdosis - Erhaltungsdosis (Steigerung in Abständen von 2 bis 4 Wochen)		12,5–50 100–150/m ² Körperoberfläche
Hypothyreose bei Neugeborenen und Säuglingen - Initialdosis für die ersten 3 Monate - Erhaltungsdosis		10–15 Mikrogramm/kg Individuelle Anpassung anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte
Prophylaxe einer Rezidivstruma		75–200
Gutartige, euthyreote Struma		75–200
Suppression- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom		150–300
Begleittherapie bei der Behandlung einer Hyperthyreose mit Thyreostatika		50–100
Schilddrüsen-suppressions-szintigraphie	Levothyroxin 100 Mikrogramm Tabletten	200 Mikrogramm (entspricht 2 Tabletten)/Tag (14 Tage lang, bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	Levothyroxin 150 Mikrogramm Tabletten	150 Mikrogramm (entspricht 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang, bis zur Durchführung der Szintigraphie)
	Levothyroxin 200 Mikrogramm Tabletten	200 Mikrogramm (entspricht 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang, bis zur Durchführung der Szintigraphie)

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten als einmalige Tagesdosis morgens auf nüchternen Magen, mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit, vorzugsweise mit etwas Flüssigkeit (zum Beispiel mit einem halben Glas Wasser) eingenommen werden.

Säuglinge erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor ihrer ersten Tagesmahlzeit, vorzugsweise mit etwas Wasser, um das Schlucken zu erleichtern. Falls erforderlich, kann die Tablette geteilt werden.

Es wird nicht empfohlen, die Tabletten zu zerkleinern und in Wasser oder anderen Flüssigkeiten aufzulösen, da dies zu Ungenauigkeiten in der Dosierung führen könnte.

Hinweis zur Teilbarkeit

Legen Sie die Tablette mit der Bruchrille nach oben auf eine feste ebene Unterlage. Um die Tablette zu teilen, drücken Sie mit dem Daumen direkt in die Mitte der Tablette.

Dauer der Anwendung

In den meisten Fällen erfolgt bei Hypothyreose und Thyreoidektomie aufgrund eines Schilddrüsenmalignoms eine lebenslange Behandlung, bei euthyreoter Struma und Prophylaxe einer Rezidivstruma erfolgt eine Behandlung über mehrere Monate oder Jahre oder sogar lebenslang, als Begleittherapie bei der Behandlung von Hyperthyreose ist die Dauer der Behandlung mit dem Thyreostatikum maßgeblich.

Zur Behandlung einer euthyreoten Struma ist eine Behandlungsdauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren erforderlich. Führt die Behandlung mit Levothyroxin innerhalb dieses Zeitraums nicht zu dem gewünschten Ergebnis, sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.

Für die Durchführung eines Schilddrüsen-suppressionstests werden 14 Tage lang täglich 150 oder 200 Mikrogramm Levothyroxin eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unbehandelte Hyperthyreose,
- unbehandelte subklinische (unterdrückter Serum-TSH-Spiegel bei normalen T₃- und T₄-Werten) oder offene Thyreotoxikose,
- unbehandelte Nebenniereninsuffizienz,
- unbehandelte Hypophyseninsuffizienz,
- eine Behandlung mit L-Thyroxin Aristo darf nicht bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis eingeleitet werden,
- eine Kombinationstherapie einer Hyperthyreose mit Levothyroxin und Thyreostatika während der Schwangerschaft ist nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten führt eine Behandlung mit Levothyroxin nicht zu einer Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen (z. B. Symptome einer Hyperthyreose, siehe Abschnitt 4.9), insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, vor allem mit Sympathomimetika (siehe Abschnitt 4.5).

In Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsabnahme, wie Orlistat, ist die Hypothyreose möglicherweise nicht ausreichend eingestellt (siehe Abschnitt 4.5). Um dies zu vermeiden, sollten Levothyroxin und Gewichtsreduktionsmittel wie Orlistat in einem Abstand von mindestens 4 Stunden verabreicht werden. Eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion ist erforderlich.

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-haltiges Präparat notwendig ist, ist während der Übergangszeit eine engmaschige Überwachung, einschließlich klinischer und labordiagnostischer Parameter, erforderlich, da ein potenzielles Risiko einer Schilddrüsenstörung besteht. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Unter folgenden Umständen ist Vorsicht angebracht, um das Schilddrüsen-gleichgewicht aufrechtzuerhalten, nämlich:

- Frauen, die schwanger sind eine Schwangerschaft planen (siehe Abschnitt 4.6),
- Hypothyreose, angeboren oder in der Kindheit erworben,
- Suppressionstherapie bei Patienten mit früherem Schilddrüsenkrebs, insbesondere bei gebrechlichen oder älteren Menschen,
- Patienten mit zentraler Hypothyreose,
- Patienten mit kardialen Symptomen,
- Patienten mit Diabetes mellitus oder insipidus sowie Patienten unter Antikoagulan- zientherapie (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie müssen folgende Erkrankungen oder Zustände ausgeschlossen bzw. behandelt werden:

- koronare Herzkrankheit,
- Angina pectoris,
- Arteriosklerose,
- Hypertonie,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie,

Vor der Durchführung von Schilddrüsen-suppressionstests müssen diese Erkrankungen oder Zustände ebenfalls ausgeschlossen oder behandelt werden, mit Ausnahme der Schilddrüsenautonomie, die der Grund für die Durchführung des Suppressionstests sein kann.

Bei einer Nebennierenrindenfunktionsstörung sollte diese vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin durch eine angemessene Substitutionstherapie behandelt werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung von Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz mit Levothyroxin kann Reaktionen wie Schwindel, Schwäche, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust, Hypotonie und eine Nebennierenkrise auslösen. Es ist in diesen Fällen ratsam, vor Verabreichung von Levothyroxin eine Corticosteroidtherapie einzuleiten.

Eine Schilddrüsen-substitutionstherapie kann dazu führen, dass höhere Dosierungen von Insulin oder anderen Diabetes-Therapien erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.5). Auf Patienten mit Diabetes mellitus und Diabetes insipidus ist besonders zu achten.

Bei Verdacht auf Schilddrüsenautonomie werden ein TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm empfohlen.

Selbst eine relativ leichte arzneimittelinduzierte Schilddrüsenüberfunktion muss bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmien, chronischer Hypothyreose oder bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt strikt vermieden werden. Die Anfangsdosis und jede Dosissteigerung sollten mit Vorsicht gewählt werden, da eine zu hohe Anfangsdosis oder eine zu rasche Dosissteigerung Symptome von Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder plötzlichem Blutdruckanstieg hervorrufen oder verstärken können. Bei diesen Patienten müssen häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Personen mit Verdacht auf oder mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ist es wichtig, vor Beginn einer Levothyroxinbehandlung ein EKG durchzuführen, um Abweichungen zu erkennen, die auf eine Ischämie hindeuten. In diesen Fällen sollte die Therapie mit Levothyroxin in niedriger Dosis eingeleitet werden, gefolgt von vorsichtigen Dosissteigerungen, um eine Verschlechterung der Ischämie oder die Auslösung eines Infarkts zu vermeiden.

Eine Langzeittherapie mit Levothyroxin wurde mit einer gesteigerten Knochenresorption in Verbindung gebracht, wobei die Knochenmineraldichte abnimmt. Während einer Levothyroxintherapie bei postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben, sollte die Schilddrüsenfunktion häufiger überprüft werden, um supraphysiologische Konzentrationen von Levothyroxin im Blut zu vermeiden, und die Levothyroxindosis sollte auf eine möglichst niedrige Konzentration titriert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Levothyroxin an Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Epilepsie gegeben wird. Anfälle in Verbindung mit der Einleitung einer Levothyroxintherapie oder bei einer zu schnellen Erhöhung der Levothyroxindosis wurde selten berichtet und können mit der Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Krampfschwelle zusammenhängen.

Bei Einleitung einer Levothyroxintherapie bei Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen wird empfohlen, mit einer niedrigen Levothyroxindosis zu starten und die Dosis zu Beginn der Therapie langsam zu erhöhen. Die Überwachung der Patienten wird empfohlen. Treten Anzeichen einer psychotischen Störung auf, ist die Anpassung der Levothyroxindosis in Betracht zu ziehen.

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.

Eltern von Kindern, die ein Schilddrüsenmittel erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass während der ersten Therapiemonate partieller Haarausfall auftreten kann. Diese Wirkung ist jedoch meist vorübergehend und in der Regel wächst das Haar wieder nach.

Patienten mit Myxödem weisen eine verstärkte Empfindlichkeit für Schilddrüsenhormone auf; bei diesen Patienten sollte die Anfangsdosis niedrig sein und eine langsame Aufdosierung erfolgen.

Bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom ist die Levothyroxinresorption vermindert. Es ist ratsam, die Malabsorptionsstörung zu behandeln, um eine wirksame Levothyroxinbehandlung mit einer regelmäßigen Levothyroxindosis sicherzustellen.

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).

L-Thyroxin Aristo enthält Natrium

L-Thyroxin Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die die Levothyroxinresorption verringern

Ionenaustauscherharze

Colestyramin, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Eisenergänzungsmittel, Polystyrolsulfonate, Sucralfat, Lanthan, Gallensäurekomplexbildner (z. B. Colestipol), Anionen-/Kationenaustauscherharze (z. B. Kayexelat, Sevelamer), Cimetidin und Protonenpumpen-Inhibitoren verringern die Resorption von Levothyroxin. Die Einnahme von Levothyroxin und den oben genannten Arzneimitteln ist so weit wie möglich, d. h. mindestens 4–5 Stunden voneinander zu trennen, um Wechselwirkungen im Magen oder Dünndarm zu vermeiden.

Sojaprodukte und ballaststoffreiche Kost

Sojaprodukte und ballaststoffreiche Ernährung können die intestinale Resorption von Levothyroxin reduzieren. Bei Kindern wurde von einem Anstieg der Serum-TSH-Werte berichtet, wenn die Ernährung Sojaprodukte erhielt und eine angeborenen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurde. Es können ungewöhnlich hohe Dosen Levothyroxin erforderlich sein, um normale Serumspiegel für T₄ und TSH zu erreichen. Während und nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung ist eine engmaschige Überwachung der Serumwerte für T₄ und TSH erforderlich; eventuell muss die Levothyroxindosis angepasst werden.

Antiadiposita (einschließlich Orlistat)

Bei gleichzeitiger Einnahme von Levothyroxin und Orlistat kann eine Hypothyreose und/oder eine verminderte Kontrolle der Hypothyreose auftreten. Dies könnte an der verminderten Resorption von Levothyroxin und/oder Jodsalzen liegen. Siehe Abschnitt 4.4.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

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.

Wechselwirkungen, die Levothyroxin beeinflussen

Propylthiouracil, Glucocorticoide, Propranolol, Lithium, Iodid, orale Kontrastmittel und Betarezeptorenblocker

Diese Substanzen hemmen die Umwandlung von T₄ zu T₃ und verringern damit auch die therapeutische Wirkung.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

Bedingt durch ihren hohen Iodgehalt können sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose ausgelöst werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit *Struma nodosa* und möglicherweise nicht erkannter Autonomie geboten. Infolge dieser Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion ist eventuell eine Anpassung der Dosierung von Levothyroxin erforderlich.

Entzündungshemmende Arzneimittel, Furosemid, Clofibrat

Levothyroxin kann von Salicylaten, Phenylbutazon, hohe Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden. Dies führt zu einer Erhöhung der Konzentrationen von freiem Thyroxin (fT₄) im Plasma.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Phenytoin verstärken die Metabolisierung von Schilddrüsenhormonen und können sie aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen. Das An- oder Absetzen einer Therapie mit Antikonvulsiva kann den Bedarf an verabreichtem Levothyroxin verändern.

Östrogenbasierte Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution

Der Bedarf an Levothyroxin kann während der Einnahme von östrogenbasierten Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonersatztherapie steigen.

Androgen

Androgene können die Serumkonzentration von Thyroxin-bindenden Globulinen verringern.

Statine

Berichte zufolge können einige HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), wie Simvastatin und Lovastatin, den Bedarf an Schilddrüsenhormon bei Patienten unter Levothyroxintherapie erhöhen. Es ist nicht bekannt, ob dies bei allen Statinen der Fall ist. Eine engmaschige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und angemessene Anpassungen der Levothyroxindosis können notwendig werden, wenn Levothyroxin und Statine gleichzeitig verschrieben werden.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil

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

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib und Sunitinib) war mit einem erhöhten Bedarf an verabreichten Thyroxin bei hypothyreoten Patienten assoziiert.

Wirkungen von Cytochrom-P-450-induzierenden Arzneimitteln

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Barbiturate, Rifampicin, Primidon und Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum L.*) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen, was zu reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons führen kann.

Deswegen kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Dosis des Schilddrüsenhormons erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Protease-Inhibitoren

Es wurden Fälle nach Markteinführung berichtet, die auf eine potenzielle Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Arzneimittel und Levothyroxin hindeuten. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte zumindest im ersten Monat nach Beginn und/oder Ende einer Ritonavir-Behandlung das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) kontrolliert werden.

Methadon, 5-Fluorouracil

Diese Substanzen können die Serumkonzentration von Thyroxin-bindendem Globulin erhöhen und damit die benötigte Dosierung von Levothyroxin erhöhen.

Wechselwirkungen, die andere Arzneimittel beeinflussen

Antidiabetika

Levothyroxin kann die antihyperglykämische Wirkung von Antidiabetika senken. Der Blutzuckerspiegel muss daher bei Patienten mit Diabetes regelmäßig überprüft werden, insbesondere zu Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie. Die antihyperglykämische Dosierung sollte nach Bedarf angepasst werden. Eine Senkung der Levothyroxindosis kann zu Hypoglykämie führen, wenn die Dosis des Insulins oder des oralen Antidiabetikums unverändert bleibt.

Cumarinderivate

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten aufgrund der Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung potenzieren. Bei einer Begleitbehandlung ist daher eine regelmäßige Überwachung der Blutgerinnung erforderlich und die Dosierung der Gerinnungshemmer muss nach Bedarf angepasst werden (Dosisreduzierung).

Digitalispräparate

Wenn die Levothyroxintherapie bei Patienten begonnen wird, die mit Digitalis-Präparaten behandelt werden, ist eventuell eine Anpassung der Digitalisdosis erforderlich. Bei Hyperthyreose-Patienten muss die Digoxindosierung möglicherweise allmählich während der Behandlung erhöht werden, weil die Patienten anfangs relativ empfindlich auf Digoxin reagieren.

Trizyklische Antidepressiva

Das Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Dosulepin) kann beschleunigt sein, da Levothyroxin die Rezeptorempfindlichkeit gegen Katecholamine erhöht; die gleichzeitige Anwendung kann Herzrhythmusstörungen auslösen.

Sympathomimetika

Die Wirkungen von Sympathomimetika (z. B. Adrenalin oder Phenylephrin) werden verstärkt.

Phenytoin

Die Phenytoinkonzentrationen können durch Levothyroxin erhöht werden.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

Eine Reihe von Arzneimitteln kann Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen. Dessen sollte man sich bei der Kontrolle eines Patienten unter Levothyroxintherapie bewusst sein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Entzündungshemmern wie Phenylbutazon oder Acetylsalicylsäure mit Levothyroxin wurden falsch-niedrige Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure zusammen mit Levothyroxin führt zu einem anfänglichen vorübergehenden Anstieg von freiem T₄ im Serum. Eine fortgesetzte Verabreichung resultiert in normalen Konzentrationen von freiem T₄ und TSH, so dass die Patienten klinisch euthyreot werden. 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

Eine Behandlung mit Levothyroxin ist insbesondere während der Schwangerschaft konsequent durchzuführen. Während einer Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Bedarf aufgrund von erhöhten Östrogenspiegeln steigen.

Da erhöhte Serum-TSH-Werte schon in der 4. Schwangerschaftswoche auftreten können, sollten schwangere Frauen, die Levothyroxin einnehmen, ihre TSH-Werte zur Bestätigung, dass die mütterlichen Serum-TSH-Werte innerhalb des trimesterspezifischen Schwangerschaftsreferenzbereichs liegen, während jedes Trimesters bestimmen lassen. Ein erhöhter Serum-TSH-Spiegel sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxindosis korrigiert werden. Da postpartale TSH-Werte denen vor der Empfängnis ähnlich sind, sollte die Levothyroxindosis sofort nach der Geburt auf die Dosis vor der Schwangerschaft umgestellt werden. Ein Serum-TSH-Spiegel sollte 6–8 Wochen nach der Geburt bestimmt werden.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es keine Hinweise auf eine arzneimittelinduzierte Teratogenität und/oder Fetotoxizität beim Menschen im Bereich der empfohlenen therapeutischen Dosis gibt. Eine Hypo- oder Hyperaktivität der Schilddrüse der Mutter können die Entwicklung des Fetus beeinträchtigen. Exzessiv hohe Levothyroxindosen während der Schwangerschaft können sich negativ auf die fetale und postnatale Entwicklung auswirken.

Während der Schwangerschaft ist die Kombinationstherapie einer Hyperthyreose mit Levothyroxin und Thyreostatika nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine derartige Kombination würde höhere Dosen der Thyreostatika erfordern, von denen bekannt ist, dass sie die Plazentaschranke passieren und beim Fetus eine Hypothyreose induzieren.

Während der Schwangerschaft darf kein Suppressionstests durchgeführt werden.

Stillzeit

Eine Behandlung mit Levothyroxin ist insbesondere während der Stillzeit konsequent durchzuführen. Levothyroxin wird während der Stillzeit in die Muttermilch sezerniert, aber die mit der empfohlenen therapeutischen Dosis erreichten Konzentrationen reichen nicht aus, um die Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling hervorzurufen. Dies kann jedoch durch ein neonatales Hypothyreose-Screening verhindert werden.

Während der Stillzeit darf kein Suppressionstests 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 mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch ist, wirkt sich Levothyroxin wahrscheinlich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen Zeichen einer zu hohen Dosierung und klingen üblicherweise nach Reduktion der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung für einige Tage wieder ab.

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder bei Anwendung nach Markteinführung beobachtet, basieren auf klinischen Studiendaten und wurden nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist **nicht bekannt**:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Pruritus und Ödem: Im Falle einer Überempfindlichkeit gegenüber Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile können allergische Reaktionen der Haut (Erythem) und der Atemwege (Dyspnoe) auftreten.
Endokrine Erkrankungen	Thyreotoxische Krise ¹ , Hyperthyreose (siehe Abschnitt 4.9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Ruhelosigkeit, motorische Unruhe, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor, Kopfschmerzen, Konvulsion
Herzerkrankungen	Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Tachykardie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Flushing
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis, Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Osteoporose bei suppressiven Levothyroxindosen (insbesondere bei Frauen nach der Menopause, hauptsächlich bei Langzeitbehandlung)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Krankheitsgefühl, Ödem
Untersuchungen	Gewichtsabnahme

¹Bei einigen Patienten kann es zu einer schweren Reaktion auf hohe Konzentrationen des Schilddrüsenhormons kommen. Dies wird als „thyreotoxische Krise“ bezeichnet, die sich folgendermaßen äußern kann: Hyperpyrexie, Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Gelbsucht, Verwirrtheit, Krampfanfall und Koma.

Kinder und Jugendliche

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	selten	benigne intrakranielle Hypertension
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	nicht bekannt	vorübergehender Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	nicht bekannt	vorzeitiger Epiphysenverschluss bei Kindern
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	nicht bekannt	Kraniostenose bei Säuglingen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt	Temperaturintoleranz

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

Eine Hyperthyreose kann durch ein Behandlungsungleichgewicht oder eine Levothyroxin-Überdosierung entstehen. Ein erhöhter T₃-Wert ist ein zuverlässigeres Anzeichen einer Überdosierung als erhöhte T₄- oder fT₄-Werte.

Mögliche Zeichen einer Überdosierung umfassen (neben der Verstärkung von Nebenwirkungen): Agitation, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Fieber, Schmerzen im Brustraum (Angina pectoris), Herzzrasen oder unregelmäßiger Herzschlag, Tachypnoe, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Unruhe, Hyperaktivität, Flushing, Schwitzen, Mydriasis, Diarrhö, Tremor, Schlaflosigkeit, Hyperpyrexie, Affektlabilität, Erschöpfung, Angst und Nervosität. Bei prädisponierten Patienten wurde über Einzelfälle von epileptischen Krämpfen berichtet, wenn die individuelle Dosistoleranzgrenze überschritten wurde.

Bei Intoxikationsfällen (Suizidversuchen) bei Menschen wurden Dosierungen von bis zu 10 mg Levothyroxin ohne Komplikationen vertragen. Schwerwiegende Komplikationen, z. B. eine Bedrohung für die Vitalfunktionen (Atmung und Kreislauf), sind nicht zu erwarten, es sei denn, es liegt eine koronare Herzkrankheit vor. Trotzdem wurden gelegentlich Fälle von thyreotoxischen Krisen nach massiver oder chronischer Intoxikation beobachtet, die zu epileptischen Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Koma führten. Einzelfälle plötzlichen Herztods wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxinmissbrauch berichtet.

Das Auftreten einer klinischen Hyperthyreose kann bis zu 6 Tage verzögert sein.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt meist symptomatisch und unterstützend.

Das Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung des klinischen und biochemischen euthyreoten Zustands durch Weglassen oder Verringern der Levothyroxin-Dosis sowie durch weitere Maßnahmen, die je nach klinischem Status erforderlich sind.

Im Fall einer akuten Überdosierung kann die Resorption im Magen-Darm-Trakt durch Gabe medizinischer Kohle verringert werden. Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen wie Tachykardie, Angstzuständen, Agitation und Hyperkinesie können die Symptome mit Betarezeptorenblockern (Propanolol), Diazepam und/oder Chlorpromazin gelindert werden. Thyreostatika sind nicht indiziert, weil die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

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

Eine Levothyroxin-Überdosierung erfordert einen langen Beobachtungszeitraum. Aufgrund der allmählichen Umwandlung von Levothyroxin in Liothyronin können Symptome mit bis zu 6 Tagen Verzögerung eintreten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenbehandlung, Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01

Wirkmechanismus

Die Wirkung von synthetischem Levothyroxin ist mit der des natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormons identisch, das vorwiegend von der Schilddrüse gebildet wird. Der Körper kann nicht zwischen endogen produziertem und exogenem Levothyroxin unterscheiden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin (T_3), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden, vermittelt durch Aktivierung der T_3 -Rezeptoren, die charakteristischen Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet. Die Schilddrüsenhormonsubstitution führt zur Normalisierung der Stoffwechselprozesse. So wird z. B. ein durch Hypothyreose bedingter Cholesterinanstieg durch die Gabe von Levothyroxin signifikant reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Weitgehend in Abhängigkeit von der Art der galenischen Formulierung bis zu 80% des oral verabreichten Levothyroxin resorbiert, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird, hauptsächlich vom oberen Dünndarm. Die Resorption ist signifikant reduziert, wenn das Arzneimittel mit Nahrungsmitteln verabreicht wird. Maximale Plasmaspiegel werden etwa 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Zu Beginn der oralen Therapie tritt die Wirkung nach 3 bis 5 Tagen ein.

Verteilung

Die Berechnung des Verteilungsvolumen ergibt etwa 10-12 l. Levothyroxin ist zu ca. 99,97 % an spezifische Transportproteine gebunden. Da diese Protein-Hormon-Bindung nicht kovalent ist, findet ein ständiger und sehr schneller Austausch zwischen freiem und gebundenem Hormon statt.

Biotransformation

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei ca. 1,2 l Plasma/Tag. Es wird hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel abgebaut.

Elimination

Die Halbwertszeit von Levothyroxin beträgt ca. 7 Tage; ist aber kürzer bei Hyperthyreose (3 bis 4 Tage) und länger bei Hypothyreose (ca. 9 bis 10 Tage). Ungefähr 20 bis 40 % des Levothyroxins wird mit dem Stuhl ausgeschieden und etwa 30 bis 55 % einer Levothyroxindosis mit dem Urin.

Levothyroxin passiert die Plazenta nur in geringen Mengen. Während einer normaldosierten Therapie werden nur kleine Mengen Levothyroxin in die Muttermilch abgegeben.

Aufgrund seiner hohen Proteinbindung kann Levothyroxin weder durch Hämodialyse noch durch Hämo-perfusion aus dem Körper entfernt werden.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Nierenerkrankungen scheinen keine signifikante Auswirkung auf die Disposition von Levothyroxin zu haben.

Leberfunktionsstörungen

Aufgrund einer Leberfunktionsstörung kann die Umwandlung in T_3 reduziert und die Disposition von Levothyroxin verändert sein, je nach Schweregrad der verminderten Leberfunktion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Unerwünschte Wirkungen wurden in Studien mit Einzeldosen und wiederholten Dosen nur bei hohen Dosierungen beobachtet.

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) durchgeführt. Bei Ratten wurde bei hohen Dosen Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organgewichten gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Mutagenität

Es liegen keine Daten hinsichtlich des mutagenen Potenzials von Levothyroxin vor. Bisher haben sich keine Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft infolge von Veränderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben. Beim Mikrokernnukleustest bei Mäusen war Levothyroxin nicht mutagen.

Karzinogenität

Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein Tumor erzeugendes Potential von Levothyroxin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta nur in geringen Mengen. Bei der Gabe von Levothyroxin während der Frühschwangerschaft bei Ratten traten nur bei sehr hohen Dosierungen unerwünschte Wirkungen auf, einschließlich fetaler und neonataler Todesfälle. Einige Auswirkungen auf die Gliedmaßenbildung bei Mäusen sowie Auswirkungen auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems bei Chinchillas wurden berichtet, teratologische Studien an Meerschweinchen und Kaninchen zeigten allerdings keine Zunahme bei angeborenen Anomalien.

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien an Mäusen mit Levothyroxin in hohen Dosen haben bei männlichen Tieren eine Abnahme der sexuellen Aktivität und bei weiblichen Tieren eine Abnahme der Laktation gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 75 Mikrogramm, 88 Mikrogramm,
112 Mikrogramm, 125 Mikrogramm, 137 Mikrogramm, 150 Mikrogramm und 175 Mikrogramm
Tabletten
2 Jahre

L-Thyroxin Aristo 100 Mikrogramm und 200 Mikrogramm Tabletten
27 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 100 Mikrogramm und 200 Mikrogramm Tabletten sind in Packungsgrößen mit 15, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90 und 100 Tabletten erhältlich.

L-Thyroxin Aristo 75 Mikrogramm, 125 Mikrogramm und 150 Mikrogramm Tabletten sind in Packungsgrößen mit 20, 25, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten erhältlich.

L-Thyroxin Aristo 88 Mikrogramm, 112 Mikrogramm, 137 Mikrogramm und 175 Mikrogramm Tabletten sind in Packungsgrößen mit 25, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm Tabletten:	2200950.00.00
L-Thyroxin Aristo 50 Mikrogramm Tabletten:	2200951.00.00
L-Thyroxin Aristo 75 Mikrogramm Tabletten:	7001557.00.00
L-Thyroxin Aristo 88 Mikrogramm Tabletten:	7011055.00.00
L-Thyroxin Aristo 100 Mikrogramm Tabletten:	2200952.00.00
L-Thyroxin Aristo 112 Mikrogramm Tabletten:	7011056.00.00
L-Thyroxin Aristo 125 Mikrogramm Tabletten:	7001558.00.00
L-Thyroxin Aristo 137 Mikrogramm Tabletten:	7011057.00.00
L-Thyroxin Aristo 150 Mikrogramm Tabletten:	7001559.00.00
L-Thyroxin Aristo 175 Mikrogramm Tabletten:	7011058.00.00
L-Thyroxin Aristo 200 Mikrogramm Tabletten:	2200953.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

L-Thyroxin Aristo 25 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 100 Mikrogramm und 200 Mikrogramm Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Oktober 2019

L-Thyroxin Aristo 75 Mikrogramm, 125 Mikrogramm und 150 Mikrogramm Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2022

L-Thyroxin Aristo 88 Mikrogramm, 112 Mikrogramm, 137 Mikrogramm und 175 Mikrogramm Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 22.07.2024

10. STAND DER INFORMATION

07/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig