

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Novothyral® 75, Tabletten
Novothyral® 100, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Novothyral 75 enthält:
75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium und
15 Mikrogramm Liothyronin-Natrium.

1 Tablette Novothyral 100 enthält:
100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium und
20 Mikrogramm Liothyronin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Novothyral enthält Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Fast weiße, runde Tablette mit beidseitiger Teilungsrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Novothyral 75:
auf Tablettenoberseite Prägung EM 44
Novothyral 100:
auf Tablettenoberseite keine Prägung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Substitutionstherapie bei Hypothyreose jeglicher Genese

- bei primärer Schilddrüsenhormonbildungschwäche (erbt oder erworben, z.B. nach chirurgischen Eingriffen, Bestrahlung, Medikamenteneinnahme) wie auch
- bei sekundärer Schilddrüsenhormonbildungschwäche.

Bei euthyreoter Funktionslage

- zur Rezidivstruma-Prophylaxe nach Strumaresektion und
- zur Therapie der benignen Struma.

Bei Schilddrüsenmalignom zur Suppressions- und Substitutionstherapie, vor allem nach Thyreoidektomie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es bestehen interindividuelle Unterschiede bei Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Schilddrüsenhormone. Daher ist für eine Behandlung die klinische Beobachtung des Patienten und die Kontrolle der Hormonspiegel entscheidend (Liothyronin, TSH).

Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für einige Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkungen nicht mehr zu beobachten sind, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung fortgesetzt werden.

Dosierung

Es gelten folgende Richtwerte:

Hypothyreose

- Kinder von 4 bis 12 Jahren:
½ bis 1 Tablette Novothyral 75 täglich

oder ½ bis 1 Tablette Novothyral 100 täglich

- Jugendliche und Erwachsene:
½ bis 2 Tabletten Novothyral 75 täglich
oder ½ bis 2 Tabletten Novothyral 100 täglich

Die Behandlung wird in der Regel mit ½ Tablette Novothyral 100/75 täglich begonnen. Entsprechend der individuellen Verträglichkeit wird die tägliche Dosis in etwa zweiwöchigen Abständen um ½ Tablette Novothyral 100/75 gesteigert.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten für Jugendliche und Erwachsene:

Benigne Struma

½ bis 1 Tablette Novothyral 75 täglich
oder ½ bis 1 Tablette Novothyral 100 täglich

Strumarezidiv-Prophylaxe nach Strumaresektion

½ bis 1 Tablette Novothyral 75 täglich
oder ½ bis 1 Tablette Novothyral 100 täglich

Schilddrüsenmalignom postoperativ

2 bis 3 Tabletten Novothyral 75 täglich
oder 1 bis 2 Tabletten Novothyral 100 täglich

Bei älteren Patienten, bei Kindern, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei Patienten mit schwerer oder lang bestehender Schilddrüsenunterfunktion ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen. Es sollte zunächst eine niedrige Initialdosis gegeben werden, die dann langsam und in längeren Intervallen unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte gesteigert werden sollte.

Ältere Patienten, Patienten mit niedrigem Körpergewicht und Patienten mit einer großen Struma nodosa benötigen erfahrungsgemäß eine geringere Gesamtdosis. Bei älteren Patienten sollte zusätzlich mehr Levothyroxin und weniger Liothyronin als sonst üblich gegeben werden.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern eine halbe Stunde vor dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z.B. einem halben Glas Wasser) eingenommen.

Anwendungsdauer

Bei Hypothyreose und Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom erfolgt die Anwendung meist lebenslang, bei euthyreoter Struma und Strumarezidiv-Prophylaxe beträgt die Anwendungsdauer je nach den individuellen Umständen einige Monate bis zeitlebens.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levothyroxin-Natrium oder Liothyronin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose. Eine Therapie mit Novothyral darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akutem

Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie sind folgende Krankheiten auszuschießen bzw. zu behandeln: Koronarsuffizienz, Angina pectoris, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Hypophysen- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz, Schilddrüsenautonomie.

Bei Einleitung einer Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei Patienten mit Risiko für psychotische Störungen wird empfohlen, mit einer niedrigen Levothyroxin-Dosis zu beginnen und die Dosierung bei Therapiebeginn langsam zu steigern. Eine Überwachung des Patienten ist angezeigt. Sollten Anzeichen für psychotische Störungen auftreten, ist eine Anpassung der Levothyroxin-Dosierung in Betracht zu ziehen.

Bei Koronarsuffizienz, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herzrhythmusstörungen sind auch leichtere medikamentös induzierte Hyperthyreosen unbedingt zu vermeiden. In diesen Fällen sind häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen.

Bei sekundärer Hypothyreose muss vor Einleitung einer Substitutionstherapie die Ursache abgeklärt werden und falls erforderlich, muss bei Vorliegen einer Nebennierenrindeninsuffizienz eine entsprechende Substitutionstherapie eingeleitet werden.

Bei Verdacht auf Autonomie der Schilddrüse ist ein TRH-Test oder ein Suppressionszintigramm durchzuführen.

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.

Bei der Levothyroxin/Liothyronin-Therapie hypothyreoter postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, ist zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin/Liothyronin die Schilddrüsenfunktion engmaschig zu kontrollieren.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten vor Therapiebeginn, bei Therapieabbruch oder Änderung der Therapie mit Orlistat angehalten werden, einen Arzt aufzusuchen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zeitversetzt eingenommen werden müssen und die Levothyroxin-Dosierung eventuell angepasst werden muss. Darüber hinaus wird empfohlen, die Serumhormonspiegel des Patienten zu überwachen.

Levothyroxin/Liothyronin darf bei hyperthyreoter Stoffwechselleistungsstörung nicht gegeben werden, außer zur Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose.

Schilddrüsenhormone sollen 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. Hohe Dosen von Levothyroxin sollten nicht mit bestimmten Substanzen zur Gewichtsreduktion, d. h. Sympathomimetika, kombiniert werden.

Sollte ein Wechsel zu einem anderen levothyroxinhaltigen Arzneimittel nötig sein, wird aufgrund des potentiellen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenstoffwechsellaage eine engmaschige Kontrolle empfohlen. Diese umfasst klinische und labordiagnostische Untersuchungen während der Umstellungsphase. Bei einigen Patienten könnte eine Dosisanpassung nötig werden.

Hinweise zu Patienten mit Diabetes und zu Patienten unter Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.5.

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).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Novothyral nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel 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

Protease-Inhibitoren:

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Lopinavir) können die Wirksamkeit von Levothyroxin beeinflussen. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte wird empfohlen. Falls erforderlich, muss die Novothyral-Dosis angepasst werden.

Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf andere Arzneimittel

Antidiabetika:

Schilddrüsenhormone können die Wirkung von Antidiabetika vermindern. Deshalb müssen die Blutzuckerspiegel zu Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie häufig

kontrolliert und die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ggf. angepasst werden.

Cumarinderivate:

Die Wirkung einer Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen kann verstärkt werden, da Levothyroxin/Liothyronin Antikoagulantien aus ihrer Plasma-Eiweißbindung verdrängt; dies kann, besonders bei älteren Patienten, das Blutungsrisiko erhöhen, z. B. Blutungen im ZNS und gastrointestinale Blutungen. Bei Beginn (bzw. Dosisänderung) und während der Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter erforderlich, ggf. ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen.

Die folgenden Arzneimittel verstärken die Wirkung der Schilddrüsenhormone

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat:

Levothyroxin/Liothyronin kann durch Salicylate, Dicumarol, hohe Dosen Furosemid (250 mg), Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasma-Eiweißbindung verdrängt werden, dies führt zu einer Erhöhung des fT4-Anteils.

Phenytoin:

Phenytoin kann die Wirkung von Levothyroxin durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung beeinflussen, dadurch kommt es zu einer Erhöhung des fT4- und fT3-Anteils. Andererseits führt Phenytoin zu einer verstärkten Metabolisierung von Levothyroxin in der Leber. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Werte wird empfohlen.

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

Die folgenden Arzneimittel vermindern die Wirkung der Schilddrüsenhormone

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.

Orlistat:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Iodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen.

Sevelamer:

Sevelamer kann zu einer verminderten Absorption von Levothyroxin führen. Deshalb wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei Beginn und am Ende einer Kombina-

tionsbehandlung zu überwachen. Ggf. muss die Novothyral-Dosis angepasst werden.

Tyrosinkinase-Inhibitoren:

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin vermindern. Deshalb wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei Beginn und am Ende einer Kombinationsbehandlung zu überwachen. Ggf. muss die Novothyral-Dosis angepasst werden.

Colestyramin, Colestipol:

Die Einnahme von Ionenaustauscherharzen, wie Colestyramin und Colestipol, hemmt die Resorption von Schilddrüsenhormonen. Die Einnahme von Novothyral muss deshalb 4–5 Stunden vor der Einnahme von solchen Arzneimitteln erfolgen.

Aluminium, Eisen und Calciumsalze:

In der Literatur wird berichtet, dass aluminiumhaltige Präparate (Antazida, Sucralfat) zur Wirkungsabschwächung von Schilddrüsenhormonen führen können. Deshalb sollte die Einnahme von Novothyral mindestens zwei Stunden vor der Gabe aluminiumhaltiger Präparate erfolgen. Entsprechendes gilt für eisen- und calciumsalzhaltige Arzneimittel.

Propylthiouracil, Glucocorticoide, Beta-Sympatholytika, Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel:

Diese Substanzen inhibieren die periphere Konversion von T4 in T3.

Amiodaron kann, bedingt durch seinen hohen Iodgehalt, sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei der nodösen Struma mit möglicherweise unerkannter Autonomie geboten.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen setzen die Wirksamkeit von Schilddrüsenhormonen herab und führen zu einem TSH-Anstieg.

Arzneimittel mit Enzym-induzierender Wirkung:

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Barbiturate, Carbamazepin oder 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.

Östrogene:

Bei Frauen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen oder bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie kann der Schilddrüsenhormonbedarf ansteigen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Sojaprodukte

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Schilddrüsenhormonen vermindern. Insbesondere zu Beginn oder nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung kann eine Dosisanpassung von Novothyral notwendig 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

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Eine Erhöhung der Dosis kann während der Schwangerschaft erforderlich werden. Exzessiv hohe Schilddrüsenhormon-Dosen während der Schwangerschaft können sich negativ auf die fetale und postnatale Entwicklung auswirken.

Erhöhte Serum-TSH-Werte können schon in der 4. Schwangerschaftswoche auftreten. Daher 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 Levothyroxin-Dosis korrigiert werden. Da postpartale TSH-Werte denen vor der Empfängnis ähnlich sind, sollte die Levothyroxin-Dosis 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.

Schwangerschaft

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es keine Anhaltspunkte für eine Substanz-induzierte Teratogenität und/oder Foetotoxizität beim Menschen im empfohlenen Dosierungsbereich gibt.

Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin/Liothyronin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Eine solche Begleittherapie erfordert eine höhere Dosierung des Thyreostatikums, das bekanntlich placenta-gängig ist und beim Kind eine Hypothyreose auslösen kann.

Die derzeit verfügbaren Informationen zu Liothyronin deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Liothyronin in utero das Risiko kognitiver Entwicklungsstörungen des Kindes birgt. Obwohl keine oder nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Liothyronin während der Schwangerschaft vorliegen, wird – als Vorsichtsmaßnahme – empfohlen Liothyronin während der Schwangerschaft in Kombination mit Levothyroxin oder allein nicht zu verwenden. Wenn eine Patientin schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung nach Möglichkeit auf eine Levothyroxin-Monotherapie umgestellt werden.

Stillzeit

Levothyroxin/Liothyronin werden in die Muttermilch sezerniert, die erreichten Konzentrationen im empfohlenen Dosierungsbereich reichen jedoch nicht aus, um eine Hyperthyreose oder TSH-Suppression beim Säugling zu erzeugen.

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

Es liegen keine Studien zur Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, vor. Da Levothyroxin und Liothyronin identisch mit den natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormonen sind, ist nicht zu erwarten, dass Novothyral einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

4.8 Nebenwirkungen

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht getragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen, z. B. Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Extrasystolen), Tachykardie, Herzklopfen, Angina pectoris, Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Krämpfe, Flush, Fieber, Erbrechen, Menstruationsstörungen, Pseudotumor cerebri, Tremor, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme, Diarrhoe.

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

Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Novothyral können allergische Reaktionen der Haut (Ausschlag, Urtikaria) und des Respirationstraktes auftreten. Über Fälle von Angioödem wurde berichtet.

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet :

www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Überdosierung**Symptome**

Bei Überdosierung treten Symptome einer ausgeprägten Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Überschreiten der individuellen Dosis-toleranzgrenze wurde in Einzelfällen bei

prädisponierten Patienten über Krampfanfälle berichtet.

Eine Überdosierung von Levothyroxin kann zu Symptomen einer Hyperthyreose führen und eine akute Psychose auslösen, besonders bei Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen.

Es liegen einige Berichte von plötzlichem Herztod bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin-Abusus vor.

Maßnahmen

Ein erhöhter T3-Wert stellt im Vergleich zu erhöhten T4- oder fT4-Werten einen zuverlässigeren Indikator für eine Überdosierung dar.

Abhängig vom Grad der Überdosierung werden eine Unterbrechung der Tabletten-einnahme und eine Kontrolluntersuchung empfohlen.

Symptome können sich äußern als starke betasympathomimetische Wirkungen, wie Tachykardie, Angstzustände, Erregung und Hyperkinese. Die Beschwerden können durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Bei extremen Dosen kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone.

ATC-Code: H03A A03

Die Hormone Levothyroxin (T_4) und Liothyronin (T_3) werden in der Schilddrüse gebildet und gelangen von dort im Verhältnis von 10 zu 1 (T_4 zu T_3) ins Blut. Mit 80 % liegt der Hauptort der Liothyroninbildung jedoch in peripheren Organen (insbesondere Leber und Niere). Hier wird Levothyroxin zu etwa gleichen Teilen in das aktive Liothyronin und das stoffwechselinaktive „reverse T_3 “ umgewandelt. Liothyronin stellt somit das eigentliche Wirkprinzip der Schilddrüse dar, während Levothyroxin als Prähormon angesehen werden muss (Levothyroxin ist ca. fünfmal schwächer wirksam als Liothyronin). Der primäre Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone als „induzierende Hormone“ liegt in der Induzierung der Transkription des Genoms. Beide Hormone wirken auf

- Glukose-, Fett-, Eiweiß- und Mineralstoffwechsel,
- den Sauerstoffverbrauch,
- den Knochenstoffwechsel, Wachstum und Reifung,
- Herz-, Kreislauf- und Gehirnfunktion
- sowie auf andere Hormone (hierbei bestehen Wechselwirkungen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral appliziertes Levothyroxin-Natrium wird bei Nüchterneinnahme in deutlicher Abhängigkeit von der Art der Darreichungsform bis zu 80 %, oral appliziertes Liothyronin zu 78 bis 95 % resorbiert. Beide Hormone werden vorwiegend aus dem Dünndarm resorbiert.

Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Gabe bei Levothyroxin und Liothyronin innerhalb der ersten 24 Stunden. Das

Wirkungsmaximum nach einmaliger Gabe von Liothyronin wird nach etwa 2 bis 3 Tagen erreicht. Das Wirkungsmaximum nach einmaliger Gabe von Levothyroxin wird nach etwa 9 Tagen erreicht, wobei die Verzögerung der maximalen Wirkung wahrscheinlich auf der Konversion zu Liothyronin beruht. Bei Beginn einer oralen Dauertherapie mit Levothyroxin allein erfolgt der Wirkungseintritt erst nach 3 bis 5 Tagen.

Die Plasma-Eiweißbindung beträgt bei Levothyroxin 99,95 % und bei Liothyronin 99,7 %. Levothyroxin wird zu etwa zwei Drittel an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), zu knapp einem Drittel an das Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) und zu einem kleinen Teil an Albumin gebunden. Liothyronin ist vorwiegend an TBG und nur zu einem kleinen Teil an TBPA und Albumin gebunden.

Durch die hohe Plasma-Eiweißbindung von Levothyroxin erklärt sich die lange Halbwertszeit von einer Woche und die geringe metabolische Clearance von 1,2 l Plasma/die/m² Körperoberfläche. Die etwas niedrigere Plasma-Eiweißbindung von Liothyronin bedingt die kürzere Halbwertszeit von einem Tag und die höhere metabolische Clearance von etwa 15 l Plasma/die/m² Körperoberfläche. Aufgrund der hohen Bindung an Plasmaproteine erscheinen Levothyroxin und Liothyronin nur in geringen Mengen im Hämodialysat.

Die Plasma-Halbwertszeit von Levothyroxin und Liothyronin ist bei Hypothyreose verlängert und bei Hyperthyreose verkürzt. Bei beiden Hormonen ist eine Zunahme der Bindungskapazität in der Schwangerschaft oder nach Östrogentherapie nachgewiesen. Eine Erniedrigung der Bindungskapazität kann bei ausgeprägter Hypoproteinämie (Leberzirrhose), im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen oder auch durch Medikamenteneinfluss auftreten.

Beide Hormone passieren die Placenta nur in unwirksam geringen Mengen. Unter normaler Dosierung werden nur geringe Mengen in die Muttermilch sezerniert. Der Abbau von Levothyroxin und Liothyronin erfolgt zum größten Teil in peripheren Organen (besonders Leber, Niere, Muskel und Gehirn).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Levothyroxin und Liothyronin ist sehr gering. Bei Vergiftungen (Suizidversuche) wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin komplikationslos vertragen. Mit ernsten Komplikationen muss nicht gerechnet werden, es sei denn, dass eine koronare Herzkrankheit besteht.

Chronische/subchronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies durchgeführt. Bei der Ratte wurden bei hohen Dosen Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen und veränderte Organgewichte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Reproduktionstoxizität:

Schilddrüsenhormone passieren die Placenta nur zu einem sehr kleinen Anteil. Beim Menschen liegen vielfältige Erfahrungen mit einer Levothyroxin-Therapie in allen Phasen der Schwangerschaft vor. Es existieren keine Anhaltspunkte für eine toxische Einwirkung auf den Feten oder für die Auslösung einer Missbildung. Ebenso bestehen keine Verdachtsmomente für eine Schädigung der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial:

Langzeituntersuchungen am Tier wurden nicht durchgeführt. Beim Menschen haben sich bisher keine Verdachtsmomente für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Veränderungen des Genoms ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Gelatine
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Novothyral ist in Blister verpackt, bestehend aus einer farblosen, durchsichtigen Polypropylenbasisschicht und einer Aluminiumdeckfolie.

<i>Novothyral 75:</i>	50 Tabletten
	100 Tabletten
<i>Novothyral 100:</i>	50 Tabletten
	100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt
Deutschland

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

Kostenfreie Service-Nummer:
Telefon: 0800 42 88 373
Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Novothyral 75:
4570.00.00

Novothyral 100:
6110243.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.4.1984/14.11.2006
28.04.1999/01.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt