

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Thevier 50 Mikrogramm Tabletten

Thevier 100 Mikrogramm Tabletten

Levothyroxin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Thevier 50 enthält 53,2 bis 56,8 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium x H₂O entsprechend 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 Tablette Thevier 100 enthält 106,4 bis 113,6 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium x H₂O entsprechend 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Thevier 50

Thevier 50 sind weiße bis nahezu weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Prägung „GS 51F“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Thevier 100

Thevier 100 sind weiße bis nahezu weiße, runde, bikonvexe Tabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GS 21C“, auf der anderen Seite „100“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thevier 50 und 100

- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose jeglicher Genese,
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage,
- benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage,
- Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose nach Erreichen der euthyreoten Funktionslage,
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie,

Thevier 100

- Schilddrüsen-suppressionstest.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die individuelle Behandlung stehen Tabletten mit einem Gehalt von 50 und 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium zur Verfügung. Bei Kindern ist gegebenenfalls auf Präparate mit anderen Dosisstärken auszuweichen.

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse kann eine geringere Substitutionsdosis ausreichend sein.

Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden. Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei Patienten mit schwerer oder lang bestehender Hypothyreose ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, d. h. eine niedrige Initialdosis zu wählen und diese unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in größeren Zeitabständen zu steigern. Erfahrungsgemäß ist auch bei niedrigem Körpergewicht und bei einer großen Struma nodosa eine geringere Dosis ausreichend.

Bei Patienten, deren Medikation Levothyroxin und Wirkstoffe mit bekannten Wechselwirkungen umfasst, sollte die Verabreichung mit einem Abstand von mindestens 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen) erfolgen.

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 Hyperthyreose vorkommen (siehe auch Abschnitt 4.8). In diesem Fall sollte die Tagesdosis reduziert oder die Einnahme des Arzneimittels für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung verschwunden ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden. Es ist nützlich, vor der Therapie ein Referenz-EKG aufzuzeichnen, da Kurvenänderungen, die durch eine Hypothyreose hervorgerufen werden, mit einer kardialen Ischämie verwechselt werden können.

<i>Indikation</i>		<i>Dosis (Mikrogramm/Tag)</i>
Hypothyreose		
Erwachsene (Steigerung in 4- bis 6-wöchigen Abständen um 50 bis 100 Mikrogramm)	initial danach	50 bis 100 100 bis 200
Prophylaxe einer Rezidivstruma		50 bis 200
Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage		50 bis 200

Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung der Hyperthyreose		50 bis 100
Nach Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom		150 bis 300

<i>zusätzlich für Thevier 100</i>		
-----------------------------------	--	--

Schilddrüsensuppressionsszintigramm		200 (14 Tage lang bis zur Durchführung des Szintigramms)
-------------------------------------	--	--

Ältere Menschen und Patienten mit Herzerkrankungen

Bei Patienten über 50 Jahren ist es nicht ratsam, Dosen über 50 Mikrogramm pro Tag zu überschreiten. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sind Tagesdosen von 25 Mikrogramm oder 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag besser geeignet. Bei dieser Erkrankung sollte die Tagesdosis alle 4 Wochen um 25 Mikrogramm oder 50 Mikrogramm jeden zweiten Tag gesteigert werden.

Kinder

Bei kongenitaler Hypothyreose und juvenilem Myxödem sollte die höchstmögliche Dosis gegeben werden, die keine toxischen Wirkungen hervorruft. Die Dosierung erfolgt aufgrund klinischer Reaktionen, einer Wachstumsbeurteilung und entsprechender Schilddrüsenfunktionstests - die klinisch normale Pulsfrequenz und das Ausbleiben von Durchfall oder Verstopfung zählen zu den nützlichsten Indikatoren. Während des ersten Lebensjahres eines Kindes mit neonataler Hypothyreose kann das Niveau an Thyreotropin aufgrund der Zurücksetzung der Hypothalamus-Hypophysen Achse erhöht bleiben.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 100 bis 150 Mikrogramm pro m² Körperoberfläche. Bei Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitaler Hypothyreose, bei der eine rasche Substitution wichtig ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis für die ersten 3 Monate 10 bis 15 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Tag. Danach sollte die Dosis je nach klinischen Befunden sowie Schilddrüsenhormon- und TSH-Werten individuell angepasst werden.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose beträgt die empfohlene Anfangsdosis 12,5 bis 50 Mikrogramm pro Tag. Die Dosis sollte je nach klinischen Befunden sowie Schilddrüsenhormon- und TSH-Werten stufenweise alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden, bis die volle Substitutionsdosis erreicht ist.

Säuglinge sollten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit des Tages erhalten.

Art der Anwendung

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

Aufgrund mangelnder Daten wird nicht empfohlen, Thevier 50/Thevier 100 Tabletten zu zerstoßen.

Die Tabletten sind in etwas Wasser (10 bis 15 ml) aufzulösen. Die so erhaltene Suspension, die frisch zubereitet ist, ist mit weiterer Flüssigkeit (5 bis 10 ml) zu verabreichen.

Wenn der Patient die Einnahme vergessen hat, sollte er die versäumte Dosis nachholen, sobald er dies bemerkt. Sollte die nächste Einnahme unmittelbar bevorstehen, sollte der Patient die versäumte Dosis jedoch auslassen und nur die nächste Dosis einnehmen. Die doppelte Dosis sollte nicht auf einmal eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Anwendungsdauer: bei Hypothyreose und nach Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom meist zeitlebens, bei euthyreoter Struma und Struma-Rezidivprophylaxe einige Monate oder Jahre bis zeitlebens, bei Begleittherapie zur Behandlung der Hyperthyreose entsprechend der Dauer der thyreostatischen Medikation. Für die Behandlung der euthyreoten Struma ist ein Behandlungszeitraum von sechs Monaten bis zu zwei Jahren notwendig. Falls die Behandlung mit Thevier innerhalb dieser

Zeit nicht den gewünschten Erfolg erbracht hat, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandelte Hyperthyreose jeglicher Genese
- unbehandelte adrenale Insuffizienz
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz
- akuter Myokardinfarkt
- akute Myokarditis
- akute Pankarditis
- Während der Schwangerschaft ist die Kombination von Levothyroxin und Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laborüberwachung

Levothyroxin hat eine geringe therapeutische Breite. Die angemessene Dosierung von Levothyroxin beruht auf klinischer Beurteilung und Laboruntersuchungen von Schilddrüsenfunktionstests. In der Anfangsphase der Auftitration ist eine vorsichtige Dosissteigerung und Überwachung notwendig, um Folgen von Unter- und Überdosierung zu vermeiden. Die Symptome einer Überdosierung von Levothyroxin sind im Wesentlichen die einer endogenen Thyreotoxikose.

Schilddrüsenhormone sollten nicht zur Gewichtsabnahme angewendet werden. Bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage hat die Behandlung mit Levothyroxin keine gewichtssenkende Wirkung. Höhere Dosen können zu schwerwiegenden oder gar lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen führen, besonders in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion und vor allem mit sympathomimetischen Aminen.

Arzneimittel zur Gewichtsreduktion: Orlistat kann die Aufnahme von Levothyroxin verringern, und so eine Hypothyreose verursachen. Um dies zu vermeiden, sollten Orlistat und Levothyroxin mit einem Abstand von mindestens 4 Stunden verabreicht werden. Eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion ist erforderlich.

Wenn eine Umstellung auf ein anderes levothyrexinhaltiges Präparat notwendig ist, muss während der Übergangsphase aufgrund des potenziellen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone eine engmaschige Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter erfolgen. Bei einigen Patienten könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Spezielle Patientenpopulationen

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

- Koronare Herzkrankheit
- Angina pectoris
- Hypertonie
- Hypophysen- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz
- Schilddrüsenautonomie.

Bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herzrhythmusstörungen sowie Diabetes mellitus oder insipidus sind auch leichtere medikamentös induzierte Hyperthyreosen unbedingt zu vermeiden. In diesen Fällen sind häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter

durchzuführen (siehe 4.2). Besondere Vorsicht bei der Anwendung ist notwendig bei älteren Patienten, bei Patienten mit Symptomen der Myokardinsuffizienz und mit EKG-Veränderungen, die auf eine kardiale Ischämie hinweisen, sowie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Diabetes insipidus.

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist dies der Fall, so muss diese zunächst mit Hydrocortison substituiert werden.

Die Behandlung mit Levothyroxin kann bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz oder einer Nebenniereninsuffizienz anderer Ursache zu Unverträglichkeiten einschließlich Schwindel, Schwächegefühl, Unwohlsein, Gewichtsabnahme, Hypotonie und zu akuter Nebennierenrindeninsuffizienz führen. Daher ist es ratsam, zunächst eine Kortikoid-Therapie durchzuführen, bevor Levothyroxin gegeben wird. Eine Nebennierenrindendysfunktion sollte vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin mit einer geeigneten Substitutionstherapie behandelt werden, um akute Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Myxödem weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Schilddrüsenhormonen auf; bei diesen Patienten sollte eine niedrige Anfangsdosis mit langsamer Dosissteigerung gewählt werden.

Patienten mit Malabsorptionssyndromen weisen eine verminderte Thyroxinresorption auf. Es wird empfohlen, die Malabsorption zu behandeln, um eine wirksame Thyroxinbehandlung mit der regulären Levothyroxindosis zu gewährleisten.

In der Schwangerschaft können ein Serumspiegelabfall des Thyroxins bei einem gleichzeitigen Anstieg des TSH-Serumspiegels auf Werte außerhalb des Normalbereichs auftreten. Bei Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten quartalsweise TSH-Messungen durchgeführt werden. Ein erhöhter TSH-Serumspiegel sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxindosis korrigiert werden. Da postpartale TSH-Serumspiegel mit den Werten vor der Zeugung vergleichbar sind, kann die Levothyroxindosis wieder auf die Dosis vor der Schwangerschaft verringert werden.

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-Therapie hypothyreoter postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden. Um das Risiko einer Osteoporose zu minimieren, sollte die Levothyroxindosis auf den niedrigstmöglichen Wert titriert werden.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunoassays 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Levothyroxin vermindernde Wechselwirkungen

Colestyramin und Colestipol hemmen die Resorption von Levothyroxin.

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen, magnesiumhaltigen, calciumhaltigen, eisenhaltigen Antazida, Polystyrolsulfonat-Ionenaustauschern (Kayexalat, Sevelamer), Sucralfat, Lanthan und Protonenpumpenhemmern vermindert werden.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI):

Die gleichzeitige Anwendung mit PPI kann zu einer Abnahme der Absorption der Schilddrüsenhormone führen, da 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.

Es sollte daher ein größtmöglicher Abstand zwischen der Einnahme von Levothyroxin und der Einnahme eines der oben genannten Arzneimittel liegen, um Wechselwirkungen in Magen und Dünndarm zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin:

Ciprofloxacin kann die Serumkonzentration von Levothyroxin verringern.

Sojaprodukte und eine ballaststoffreiche Ernährung können die intestinale Aufnahme von Thevier vermindern. Insbesondere zu Beginn und nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung kann eine Dosisanpassung von Thevier notwendig werden.

Arzneimittel zur Gewichtsreduktion: Orlistat kann die Aufnahme von Levothyroxin verringern, und so eine Hypothyreose verursachen. Um dies zu vermeiden, sollten Orlistat und Levothyroxin mit einem Abstand von mindestens 4 Stunden verabreicht werden. Eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion ist erforderlich.

Levothyroxin beeinflussende Wechselwirkungen

Antikonvulsiva, wie Carbamazepin und Phenytoin, erhöhen den Metabolismus von Schilddrüsenhormonen und können sie aus ihrer Plasmaproteinbindung verdrängen. Eine Einleitung oder ein Absetzen einer antikonvulsiven Therapie kann den Levothyroxin-Bedarf ändern.

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

Arzneimittel mit enzyminduzierenden Eigenschaften wie Rifampicin erhöhen den Metabolismus und die Ausscheidung von Thyroxin, was den Levothyroxin-Bedarf erhöht.

Wirkungen von Cytochrom P-450-induzierenden Arzneimitteln: Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Barbiturate und andere 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.

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Beta-Blocker, Lithium, Iodid und jodhaltige Kontrastmittel inhibieren die Umwandlung von T4 zu T3.

Amiodaron kann zahlreiche Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion haben. Dazu gehört auch ein erhöhter Bedarf an Levothyroxin bei hypothyreoten Patienten. Amiodaron kann, bedingt durch seinen hohen Jodgehalt, sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannter Autonomie geboten.

Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib und Sunitinib) wurde mit einem erhöhten Bedarf an Levothyroxin bei hypothyreoten Patienten in Verbindung gebracht.

Salicylate, Dicumarol, hohe Dosen Furosemid (250 mg), Clofibrat und andere Substanzen können Levothyroxin aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen und hierdurch zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von freiem Thyroxin führen.

Sertralin und Chloroquin/Proguanil vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Kontrazeptiva ebenso wie anderer Medikamente wie Östrogenen, Tamoxifen, Methadon und 5-Fluorouracil kann die Serumkonzentration des Thyroxin bindenden Globulins erhöhen und daher den Bedarf an Levothyroxin erhöhen.

Es liegen Berichte vor, dass einige HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) wie Simvastatin und Lovastatin den Schilddrüsenhormonbedarf bei Patienten unter Levothyroxin-Behandlung erhöhen können. Es ist nicht bekannt, ob dies bei allen Statinen der Fall ist. So kann bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen eine enge Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine entsprechende Anpassung der Levothyroxin-Dosis erforderlich sein.

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

Eine Vielzahl von Arzneistoffen können die Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen. Bei der Überwachung eines Patienten unter Levothyroxin-Behandlung sollte dies beachtet werden.

Andere Arzneimittel beeinflussende Wechselwirkungen

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren und die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels gegebenenfalls anzupassen.

Levothyroxin kann die Wirkung von Antikoagulantien durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich, gegebenenfalls ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels zu reduzieren wenn übermäßige Hypoprothrombinämie und Blutung zu vermeiden sind.

Phenytoin-Spiegel können durch Levothyroxin erhöht werden.

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Herzglykosiden kann eine Anpassung der Dosierung dieser Herzglykoside notwendig sein.

Die Wirkungen gleichzeitig verabreichter Sympathomimetika können verstärkt werden.

Levothyroxin erhöht die Empfindlichkeit der Katecholamin-Rezeptoren und beschleunigt deren Antwort auf trizyklische Antidepressiva.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Einige Arzneimittel, wie z. B. Androgene und anabole Steroide, können die Serumkonzentration des Levothyroxin bindenden Globulins erniedrigen und daher den Bedarf an Levothyroxin verringern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Entzündungshemmern wie beispielsweise Phenylbutazon oder Acetylsalicylsäure und Levothyroxintherapie wurden falsch niedrige Plasmaspiegel beobachtet. Die Anwendung von Acetylsalicylsäure zusammen mit Levothyroxin führt zunächst zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumspiegels des freien T4. Bei Fortsetzung der Behandlung

normalisieren sich die Spiegel des freien T4 und TSH, und die Patienten befinden sich dann in klinisch euthyreoter Stoffwechsellaage.

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

Levothyroxin wurde von einer großen Anzahl schwangerer Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen, ohne dass irgendwelche Störungen im Fortpflanzungsprozess beobachtet wurden. Allerdings kann die Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion der Mutter den Schwangerschaftsverlauf oder das Wohlergehen des Kindes negativ beeinflussen.

Eine Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen sollte insbesondere während der Schwangerschaft konsequent durchgeführt werden. Eine Gefahr für den Fötus ist bisher trotz umfangreicher Anwendung während der Gravidität nicht bekannt geworden.

Während der Schwangerschaft kann bei hypothyreoten Patientinnen der Levothyroxin-Bedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher sowohl während als auch nach einer Schwangerschaft kontrolliert und die Substitutionsdosis gegebenenfalls angepasst werden.

Während einer Schwangerschaft sollte auf die Durchführung eines Suppressionstests verzichtet werden.

Levothyroxin passiert die Plazenta in sehr geringen Mengen und hat bei ordnungsgemäßer Dosierung keine Auswirkungen auf den Fötus.

Die Entwicklung des Kindes ist von der Schilddrüsenfunktion der Mutter abhängig. Thyroxin ist für die normale Gehirnentwicklung des Kindes nötig. Die Behandlung mit Levothyroxin sollte während der Schwangerschaft fortgeführt werden, um bei der Mutter einen Hormonhaushalt zu bewahren, der für einen guten Schwangerschaftsverlauf (und insbesondere zur Verringerung des Risikos einer fötalen Hypothyreose) erforderlich ist. Die klinische und biologische Überwachung sollte so früh wie möglich beginnen, insbesondere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, um zu bestätigen, dass die TSH-Serumwerte der Mutter im Trimenon-spezifischen Referenzbereich liegen, und bei Bedarf die Behandlung anzupassen.

In jedem Fall wird eine Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte des Neugeborenen und der Mutter angeraten.

Die Behandlung wird ggf. infolge der Überwachung der Mutter nach der Geburt angepasst.

Während der Schwangerschaft ist die Kombination von Levothyroxin und Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose kontraindiziert. Tatsächlich passiert Levothyroxin die Plazenta nur in sehr geringen Mengen, wogegen Thyreostatika in großen Mengen von der Mutter auf das Kind übergehen. Das kann zu fötaler Hypothyreose führen.

Stillzeit

Levothyroxin geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über, diese könnte ausreichen, um das neonatale Hypothyreose-Screening zu stören. Die während der Laktation selbst bei hochdosierter Therapie mit Levothyroxin in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

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

Bei sachgemäßer Anwendung und unter Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte sind Nebenwirkungen während der Behandlung mit Thevier nicht zu erwarten. Eine Einteilung nach Häufigkeiten der Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht möglich.

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 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Unbekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wie Hautausschlag und Juckreiz.
Endokrine Erkrankungen	Unbekannt	Hyperthyreose.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Unbekannt	Appetitsteigerung, starker Gewichtsverlust.
Psychiatrische Erkrankungen	Unbekannt	Angstgefühle, Affektlabilität, Nervosität, Agitiertheit, Insomnie, innere Unruhe.
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt	Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle. Vor allem bei Kindern wurde über das Auftreten einer benignen intrakraniellen Hypertonie berichtet.
Herzerkrankungen	Unbekannt	Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.
Gefäßerkrankungen	Unbekannt	Hitzegefühl mit Hautrötung.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Unbekannt	Dyspnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unbekannt	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Unbekannt	Hyperhidrosis, Haarausfall, Angioödem, Ausschlag, Urtikaria.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Unbekannt	Muskelschwäche und -krämpfe. Überdosierung kann bei Kindern zu vorzeitigem Verschluss der Epiphysen mit daraus resultierender verminderter Körpergröße führen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unbekannt	Unregelmäßige Menstruation, Unfruchtbarkeit.
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Unbekannt	Überdosierung kann bei Säuglingen zu Kraniosynostosis führen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unbekannt	Müdigkeit, Temperatur-Intoleranz, Fieber.
Untersuchungen	Unbekannt	Verminderung der Knochendichte.

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8), dazu gehören auch Agitiertheit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Mydrias, Tachykardie, Arrhythmien, Tachypnoe, Fieber, erhöhte Darmtätigkeit und Darmkrämpfe. Die klinische Manifestation dieser Hyperthyreose kann bis zu fünf Tage verzögert ablaufen. Gelegentlich wurde nach massiver oder chronischer Intoxikation das Auftreten einer thyreotoxischen Krise, welche zu unregelmäßigem Herzschlag, Herzinsuffizienz und Koma führt, berichtet.

Behandlung

Therapieziel ist die Wiederherstellung der klinischen und biochemischen euthyreoten Stoffwechsellage durch Unterbrechung der Verabreichung von Levothyroxin oder Reduzierung der Levothyroxin-Dosis sowie je nach klinischem Zustand ggf. weiteren Maßnahmen.

Eine Unterbrechung der Tabletteneinnahme und Kontrolluntersuchung werden empfohlen.

Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen (z. B. Tachykardien) können die Beschwerden durch Beta-Blocker gemildert werden. Bei neurologischer/psychischer Symptomatik können Benzodiazepine und/oder Neuroleptika eingesetzt werden.

Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhig gestellt ist. Bei extremen Dosen (Suizidversuch) kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Entsprechende weitere Maßnahmen sind je nach Ausprägung oder gemäß nationalen Empfehlungen durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone (chemisch definiert), ATC-Code: H03AA01.

Das in Thevier enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin (T3), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden die charakteristischen Schilddrüsenhormonwirkungen auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral appliziertes Levothyroxin wird in deutlicher Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung bis zu maximal 80 % bei Nüchterneinnahme vorwiegend aus dem Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden ca. sechs Stunden nach der Einnahme erreicht. Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3 bis 5 Tagen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf 1/2 l/kg. Levothyroxin ist zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Primärer Stoffwechselweg von Thyroxin (T4) ist seine Umwandlung durch Deiodierung zum aktiven Metaboliten Triiodthyronin (T3). Eine weitere Deiodierung von T4 und T3 führt zur Bildung inaktiver Produkte.

Elimination

Die metabolische Clearance liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro Tag, der Abbau erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel.

Schilddrüsenhormone erscheinen wegen der hohen Proteinbindung nur in geringen Mengen im Hämodialysat.

Bei einer gewöhnlichen Person wird Levothyroxin mit einer Halbwertszeit von sieben Tagen eliminiert. Bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage kann diese geringer ausfallen, bei Patienten mit Hypothyreose höher.

Beim Menschen werden 20 bis 40 % des Levothyroxins im Kot ausgeschieden, und 30 bis 55 % einer Levothyroxin-Dosis im Urin.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2003 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 36 Probanden ergab hinsichtlich T4 im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Referenzpräparat	Thevier
Max. Plasmakonzentration (C _{max})	177,4 (115,6 bis 284,3) pmol/l	166,6 (115,9 bis 262,1) pmol/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max})	2,0 (1,0 bis 8,0) h	2,5 (1,5 bis 8,0) h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve (AUC)	6495 (4647 bis 11442) pmol x h / l	6371 (4594 bis 9949) pmol x h / l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering. Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuche) beim Menschen wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin komplikationslos vertragen. Mit ernststen Komplikationen wie Bedrohung der vitalen Funktionen (Atmung und Kreislauf) muss nicht gerechnet werden, es sei denn, dass eine koronare Herzkrankheit besteht (siehe auch Abschnitt 4.9).

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. Mehrere Fälle eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit langjährigem Levothyroxin-Abusus sind beschrieben worden.

Mutagenität:

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

Kanzerogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta nur zu einem sehr kleinen Anteil. Nach Injektion von kleinen Dosen (bis 24 Mikrogramm) von Levothyroxin in Hühnerembryonen war die Inzidenz von Strophosomie erhöht. Beim Menschen liegen vielfältige Erfahrungen mit der Therapie mit Levothyroxin in allen Phasen der Schwangerschaft vor. Es existieren keine Anhaltspunkte für eine toxische Einwirkung auf den Föten oder für die Auslösung einer Missbildung.

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

Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Maisstärke 1500), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzl.), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Tabletten im dicht verschlossenen Mehrdosenbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thevier 50

Packungen mit 100 Tabletten [N3]

Thevier 100

Packungen mit 100 Tabletten [N3]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus

Dublin 24, Irland
Tel: +353(0) 1 791 7000
Fax: +353(0) 1791 7001
E-mail: dra@aspengl.com
<http://www.aspenpharma.com>

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thevier 50:
Zul.-Nr.: 6080298.00.00

Thevier 100:
Zul.-Nr.: 6080298.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Thevier 50: 12.05.2003
Thevier 100: 19.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.