FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tirosint 13 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 25 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 50 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 75 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 88 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 100 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 112 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 125 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 137 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 150 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 175 Mikrogramm Weichkapseln
Tirosint 200 Mikrogramm Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel Tirosint 13 Mikrogramm enthält 13 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
1 Weichkapsel Tirosint 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel
Bernsteinfarbene, rundliche, ovale Weichkapseln

Jede Weichkapsel ist mit einem Buchstaben, der die Stärke kennzeichnet, markiert.
Tirosint 13 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „A“ markiert.
Tirosint 25 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „E“ markiert.
Tirosint 50 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „G“ markiert.
Tirosint 75 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „H“ markiert.
Tirosint 88 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „J“ markiert.
Tirosint 100 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „K“ markiert.
Tirosint 112 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „M“ markiert.
Tirosint 125 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „N“ markiert.
Tirosint 137 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „P“ markiert.
Tirosint 150 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „S“ markiert.
Tirosint 175 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „U“ markiert.
Tirosint 200 Mikrogramm Weichkapseln sind mit dem Buchstaben „Y“ markiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tirosint 25 - 200 Mikrogramm Weichkapseln
- Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig - vom postoperativen Hormonstatus
- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose
- Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom
- Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose
- Schilddrüsensuppressionstest

Tirosint 13 Mikrogramm Weichkapseln
- Bei Kindern als Initialdosis zur Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose
- Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder chronischer Hypothyreose als niedrige Initialdosis, die dann langsam und in längeren Intervallen (z. B. stufenweise Dosiserhöhung um 13 µg alle 14 Tage) unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte gesteigert werden sollte.
- Bei allen Patienten, die eine langsame Erhöhung der Levothyroxindosis benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um jeden Patienten individuell nach seinen Bedürfnissen behandeln zu können, stehen Weichkapseln mit abgestuftem Gehalt von 13 bis 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium zur Verfügung, so dass meist nur eine Weichkapsel täglich genommen werden muss.

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien.

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

Da einige Patienten unter Therapie erhöhte T4- und fT4-Konzentrationen aufweisen, ist die Bestimmung der basalen Serumkonzentration des Thyreotropin-stimulierenden Hormons (TSH) eine zuverlässigere Basis für das weitere therapeutische Vorgehen.

Mit Ausnahme bei Neugeborenen, wo eine rasche Substitution angezeigt ist, sollte eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen mit niedriger Dosierung begonnen werden und kontinuierlich alle 2 bis 4 Wochen bis zur vollen Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder chronischer Hypothyreose ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen. Es sollte zunächst eine niedrige Initialdosis (z. B. 13 Mikrogramm/Tag) gegeben werden, die dann langsam und in längeren Intervallen (z. B. stufenweise Dosiserhöhung um 13 Mikrogramm alle 14 Tage) unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte gesteigert werden sollte. Eine Dosierung, die unter der zur vollständigen Substitution erforderlichen Dosis liegt und die deshalb nicht ausreicht, den TSH-Wert vollständig zu normalisieren, muss hierbei in Betracht gezogen werden.

Erfahrungsgemäß ist auch bei niedrigem Körpergewicht und bei einer großen Struma nodosa eine geringere Dosis ausreichend.

Dosierung: siehe Tabelle.

Kinder und Jugendliche

Tirosint kann Kindern verabreicht werden, aber nur, wenn sie in der Lage sind, eine Kapsel im Ganzen zu schlucken. Tirosint eignet sich nicht zur Behandlung von Kindern unter 7 Jahren.

Dosierempfehlungen für die Anwendung bei Kindern siehe Tabelle.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis kann auf einmal verabreicht werden.

Einnahme: Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit (z.B. einem halben Glas Wasser) eingenommen.

Dauer der Anwendung:
Meist lebenslange Behandlung bei Hypothyreose, nach Strumektomie oder Thyreoidektomie aufgrund eines malignen Tumors, und zur Rezidivprophylaxe nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage. Eine Begleittherapie zur Behandlung der Hyperthyreose ist angezeigt für die Dauer der thyreostatischen Medikation.

Bei benigner Struma mit euthyreoter Funktionslage ist eine Therapiedauer von 6 Monate bis zu 2 Jahren erforderlich. Wenn die medikamentöse Therapie innerhalb dieses Zeitraumes nicht ausreichend war, sollte eine Operation oder eine Radiojodtherapie der Struma in Erwägung gezogen werden.

Indikation	**empfohlene Dosierung (Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/Tag)**
Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage	75 – 200
Rezidivprophylaxe nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage	75 – 200
Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose bei Erwachsenen: – initial – Erhaltungsdosis	 25 – 50 100 – 200
Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose bei Kindern: – initial – Erhaltungsdosis	 13 – 50 100 – 150 Mikrogramm/m^2 Körperoberfläche
Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose	50 – 100
Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom	150 – 300
Diagnostischer Schilddrüsensuppressionstest	2 x 100 oder 1 x 200 (über 14 Tage vor Durchführung der Szintigraphie) oder initial: 1 x 75 über 14 Tage, Einnahmebeginn 28 Tage vor Durchführung der Szintigraphie, gefolgt von: 1 x 150 über 14 Tage vor Durchführung der Szintigraphie

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose.

Eine Therapie mit Tirosint darf bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis oder akuter Pankarditis nicht begonnen werden.

Eine Kombinationstherapie mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Tirosint ist ebenfalls bei Patienten kontraindiziert, die möglicherweise nicht in der Lage sind, eine Weichkapsel im Ganzen zu schlucken.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Schilddrüsenhormontherapie oder Durchführung eines Schilddrüsensuppressionstests sind folgende Krankheiten oder medizinische Konstellationen auszuschließen bzw. zu behandeln: koronare Insuffizienz, Angina pectoris, Arteriosklerose, Hypertonie, Hypophysen- und Nebennierenrindeninsuffizienz, um eine akute Nebenniereninsuffizienz zu verhindern (siehe Abschnitt 4.3). Eine Schilddrüsenautonomie sollte ebenfalls vor Beginn der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ausgeschlossen oder behandelt sein.

Wenn eine Levothyroxin-Therapie bei Patienten initiiert wird, die ein Risiko für psychotische Störungen haben, wird empfohlen, zu Beginn der Therapie mit einer niedrigen Levothyroxin-Dosis zu beginnen und die Dosierung langsam zu erhöhen. Eine Überwachung des Patienten wird empfohlen. Falls Zeichen für psychotische Störungen auftreten, sollte eine Anpassung der Levothyroxin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit Koronarinsuffizienz, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herzrhythmusstörungen sind auch leichtere medikamentös induzierte Hyperthyreosen unbedingt zu vermeiden. In diesen Fällen sind daher häufige Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen.

Bei sekundärer Hypothyreose muss vor Einleitung einer Substitutionstherapie die Ursache abgeklärt werden. Falls erforderlich muss bei Vorliegen einer kompensierten Nebennierenrindeninsuffizienz eine entsprechende Substitutionstherapie eingeleitet werden.
Bei Verdacht auf Autonomie der Schilddrüse ist ein TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm durchzuführen.

Bei der Verabreichung von Levothyroxin an Patienten mit einer bekannten Epilepsie-Vorgeschichte ist besondere Sorgfalt erforderlich. In seltenen Fällen wurde von Krämpfen im Zusammenhang mit einer erstmaligen Therapie mit Levothyroxin-Natrium berichtet; diese könnten mit der Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Krampfschwelle in Verbindung stehen.

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

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

Schilddrüsenhormone sollten nicht zur Gewichtsreduktion verabreicht werden. Bei Euthyroid-Patienten bewirkt eine Behandlung mit Levothyroxin keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwere oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen. Levothyroxin in hohen Dosen sollte nicht mit

bestimmten gewichtsreduzierenden Substanzen, d.h. sympathomimetischen Aminen, kombiniert werden (siehe
Abschnitt 4.9).

Falls eine Umstellung auf ein anderes levothyroxinhaltiges Präparat erforderlich ist, ist während der Übergangszeit eine genaue klinische und labordiagnostische Überwachung notwendig, da ein mögliches Risiko für ein Ungleichgewicht der Schilddrüse besteht. Bei einigen Patienten könnte eine Dosisanpassung nötig sein.

Es kann zu einem Auftreten von Hypothyreose und/oder einer schlechteren Beherrschbarkeit der Hypothyreose kommen, wenn Orlistat und Levothyroxin gemeinsam verabreicht werden (siehe Abschnitt
4.5). Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten angewiesen werden, Ihren Arzt zu befragen, bevor die Behandlung mit Orlistat begonnen, beendet oder verändert wird, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zu unterschiedlichen Tageszeiten eingenommen werden müssen und die Levothyroxin-Dosis möglicherweise angepasst werden muss. Es wird außerdem empfohlen, den Patienten durch die Überprüfung der Hormonspiegel im Serum zu überwachen.

Hinweise zu Diabetikern und zu Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, siehe 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 weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antidiabetika:
Levothyroxin kann die Wirkung von Antidiabetika vermindern. Deshalb müssen die Blutzuckerwerte zu Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie regelmäßig kontrolliert und die Dosierung des Antidiabetikums ggf. angepasst werden.

Cumarinderivate:
Die Wirkung einer Therapie mit Antikoagulantien kann verstärkt werden, da Levothyroxin Antikoagulantien aus ihrer Plasmaeiweißbindung verdrängt. Bei Beginn einer Behandlung mit Schilddrüsenhormonen sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter erforderlich, ggf. ist die Dosierung des Antikoagulans anzupassen.

Colestyramin, Colestipol:
Die Einnahme von Ionenaustauscherharzen, wie Colestyramin und Colestipol, hemmt die Resorption von Levothyroxin. Die Einnahme von Levothyroxin muss deshalb 4-5 Stunden vor der Einnahme von solchen Arzneimitteln erfolgen.

Aluminium-, Eisen- oder Calciumcarbonat-haltige Präparate:
In der Literatur wird berichtet, dass aluminiumhaltige Präparate (Antazida, Sucralfat) zur

Wirkungsabschwächung einer Levothyroxingabe führen können. Deshalb sollte die Einnahme von Levothyroxin mindestens zwei Stunden vor der Gabe aluminiumhaltiger Präparate erfolgen. Entsprechendes gilt für medizinische Produkte, die Eisen- und Calciumsalze enthalten.

Salicylate,Dicumarol, Furosemid, Clofibrat, Phenytoin:
Salicylate, Dicumarol, Furosemid in hohen Dosen (250 mg), Clofibrat, Phenytoin und andere Substanzen können Levothyroxin aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen, dies führt zu einer Erhöhung des fT4- Anteils.

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Betasympathikolytika, Amiodaron und jodhaltige Kontrastmittel:
Diese Substanzen hemmen die periphere Umwandlung von T4 in T3.

Amiodaron kann, bedingt durch seinen hohen Iodgehalt, sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer Struma nodosa mit möglicherweise unbekannter Schilddrüsenautonomie geboten.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:
Diese Substanzen reduzieren die Wirksamkeit von Levothyroxin und führen zu einem Anstieg von TSH.

Arzneimittel mit Enzym-induzierender Wirkung:
Arzneimittel, die das Enzymsystem der Leber induzieren können, wie z.B. Barbiturate und Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin steigern.
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 Östrogen-haltige Kontrazeptiva einnehmen oder bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf ansteigen.

Proteasehemmer:
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.

Sevelamer:
Es wurde berichtet, dass Sevelamer die TSH-Spiegel bei Patienten erhöht, die gleichzeitig Sevelamer und Levothyroxin anwenden. Bei Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, wird deshalb eine engmaschige Kontrolle der TSH-Spiegel empfohlen.

Tyrosinkinasehemmer:
Tyrosinkinasehemmer (z.B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin herabsetzen. Es wird daher empfohlen, die Patienten zu Beginn und am Ende einer kombinierten Behandlung auf Veränderungen der Thyroidfunktion zu kontrollieren. Falls nötig, muss die Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Orlistat:
Hypothyreose und/oder eine schlecht beherrschte Hypothyreose können auftreten, wenn Orlistat und Levothyroxin gleichzeitig eingenommen werden. Dies könnte auf eine verminderte Aufnahme von Iodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen sein.
Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten vor Beginn einer Behandlung mit Orlistat-haltigen Produkten

(z. B. Alli) einen Arzt aufsuchen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zu verschiedenen Zeiten eingenommen und die Dosierung von Levothyroxin angepasst werden muss.

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.
In einer Wechselwirkungsstudie mit 47 thyreoidektomierten Patienten, die PPI einnahmen, zeigte sich nach der Umstellung von Tabletten auf Weichkapseln ein Rückgang der TSH-Werte. Die klinischen Auswirkungen dieser Ergebnisse sind derzeit nicht bekannt. Aufgrund der Einschränkungen dieser Studie und der großen interindividuellen Variabilität beim Ansprechen auf Levothyroxin muss die Dosis von Levothyroxin-Weichkapseln bei einigen Patienten möglicherweise noch angepasst werden.
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.

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).

Sojaprodukte:
Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Tirosint vermindern. Insbesondere zu Beginn oder nach
Beendigung einer sojahaltigen Diät kann eine Dosisanpassung von Tirosint notwendig werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Die Erfahrung beim Menschen hat gezeigt, dass die Anwendung von Levothyroxin während der Schwangerschaft, im empfohlenen Dosisbereich, zu keiner angeborenen Fehlbildung oder fetalen/neonatalen Toxizität führt. Die neonatale Entwicklung ist abhängig von der Schilddrüsenfunktion der Mutter. Thyroxin ist für die Hirnentwicklung des Säuglings erforderlich. Deshalb muss eine kontinuierliche Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, insbesondere während der Schwangerschaft, aufrechterhalten werden. Während der Schwangerschaft kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein.
Da es bereits 4 Wochen nach der Empfängnis zu einer Erhöhung von Serum-TSH kommen kann, sollten bei
Schwangeren, die Levothyroxin einnehmen, in jedem Trimester TSH-Messungen durchgeführt werden, um sicherzugehen, dass die Serum-TSH-Werte der Mutter in einem Bereich liegen, der für das jeweilige Trimester der Schwangerschaft spezifisch ist. Ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis korrigiert werden. Da Postpartum-TSH-Spiegel Werten vor der Empfängnis ähneln, sollte die Levothyroxin-Dosis sofort nach der Entbindung wieder auf die vor der Schwangerschaft gegebene Dosis zurückgebracht werden. TSH-Spiegel im Serum sollten 6-8 Wochen postpartum überprüft werden.

Stillzeit:
Levothyroxin wird in die Muttermilch ausgeschieden; die erreichten Konzentrationen im empfohlenen Dosierbereich reichen jedoch nicht aus, eine Hyperthyreose oder TSH-Suppression beim Säugling zu erzeugen. Levothyroxin kann während der Stillzeit angewendet werden.

Anwendung zur Begleittherapie mit Thyreostatika
Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf Levothyroxin nicht zusammen mit Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose angewendet werden. Levothyroxin macht eine Dosiserhöhung der Thyreostatika erforderlich. Da Hypostatika die Plazenta leichter passieren als Levothyroxin, kann die Kombinationstherapie beim Fetus eine Hypothyreose

hervorrufen. Daher sollten während der Schwangerschaft nur Thyreostatika zur Behandlung der Hyperthyreose angewendet 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 identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, ist nicht zu erwarten, dass Tirosint einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei sachgemäßer Anwendung und Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte sind keine Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tirosint zu erwarten. In Einzelfällen kann es vorkommen, dass die Dosisstärke nicht vertragen wird oder der Patient möglicherweise eine Überdosis eingenommen hat. In diesen Fällen, insbesondere bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, können Symptome auftreten, die mit denen einer Hyperthyreose vergleichbar sind, z.B. Tachykardie, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Krämpfe, Flush, Fieber, Erbrechen, Menstruationsstörungen, Pseudotumor cerebri, Tremor, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme und Durchfall.

In diesen Fällen 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.

Bei Überempfindlichkeit gegenüber einen der Bestandteile von Tirosint können allergische Reaktionen der
Haut und des Respirationstrakts auftreten.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) wurden nach deren Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1,000, <1/100); Selten (≥1/10,000, <1/1,000); Sehr selten (<1/10,000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 – Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>
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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee
3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Bei Überdosierung treten Symptome einer ausgeprägten Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Abhängig vom Grad der Überdosierung werden eine Unterbrechung der Einnahme der Weichkapseln und eine Kontrolluntersuchung empfohlen.

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

Nach einer Überdosierung beim Menschen (in suizidaler Absicht) wurden Dosen von 10 mg Levothyroxin ohne Komplikationen vertragen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone
ATC-Code: H03A A01

Wirkmechanismus
Das in Tirosint enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Es wird in den peripheren Organen zu T3 umgewandelt und zeigt, wie das natürliche Hormon, seine charakteristischen Wirkungen an den T3-Rezeptoren. Der Körper kann nicht zwischen endogenem und exogen zugeführtem Levothyroxin unterscheiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichtes Levothyroxin wird fast ausschließlich aus dem oberen Abschnitt des Dünndarms resorbiert. In Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung beträgt die Resorptionsrate bis zu maximal 80 %. Der Tmax-Wert liegt zwischen 1 bis 6 Stunden.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3 – 5 Tagen. Levothyroxin weist eine extrem hohe Plasmaproteinbindung von 99,97 % auf. Es liegt keine kovalente Bindung vor; aus diesem Grund findet zwischen im Plasma an Protein gebundenem Hormon und freiem Hormonanteil ein kontinuierlicher und sehr rascher Austausch statt.

Aufgrund der hohen Proteinbindung kann Levothyroxin weder durch Hämodialyse noch durch Hämoperfusion aus dem Körper entfernt werden.

Die Eliminationshalbwertzeit von Levothyroxin beträgt im Durchschnitt etwa 7 Tage. Bei Hyperthyreose ist sie verkürzt (3-4 Tage) und bei Hypothyreose verlängert (auf ca. 9-10 Tage). Das Verteilungsvolumen liegt bei 10-12 l. Ein Drittel des extrathyreoidalen Levothyroxins findet sich in der Leber, es ist rasch austauschbar mit dem Serum-Levothyroxin. Schilddrüsenhormone werden vorwiegend in der Leber, Niere, Gehirn und Muskeln verstoffwechselt. Die Metaboliten werden über Urin und Faeces ausgeschieden. Die metabolische Clearance liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:
Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität:
Studien zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) durchgeführt. Nach Gabe hoher Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen

Nephrosen sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte beobachtet.

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität:
Es liegen keine Daten zum mutagenen Potential von Levothyroxin vor. Es haben sich bisher keinerlei Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Veränderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben.

Karzinogenität:
Langzeitstudien am Tier wurden mit Levothyroxin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Glycerol
Gereinigtes
Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/Aluminiumblisterpackungen
Packungsgrößen: 30, 50 und 100 Weichkapseln

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tirosint 13 Mikrogramm Weichkapseln	79650.00.00
Tirosint 25 Mikrogramm Weichkapseln	79651.00.00
Tirosint 50 Mikrogramm Weichkapseln	79652.00.00
Tirosint 75 Mikrogramm Weichkapseln	79653.00.00
Tirosint 88 Mikrogramm Weichkapseln	79654.00.00
Tirosint 100 Mikrogramm Weichkapseln	79655.00.00
Tirosint 112 Mikrogramm Weichkapseln	79656.00.00
Tirosint 125 Mikrogramm Weichkapseln	79657.00.00
Tirosint 137 Mikrogramm Weichkapseln	79658.00.00
Tirosint 150 Mikrogramm Weichkapseln	79659.00.00
Tirosint 175 Mikrogramm Weichkapseln	79660.00.00
Tirosint 200 Mikrogramm Weichkapseln	79661.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig