Oroxine 137 Mikrogramm Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette Oroxine 137 Mikrogramm enthält 152,4 Mikrogramm Levothyroxin Natrium Pentahydrat, was 137 Mikrogramm Levothyroxin Natrium entspricht.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten.
Oroxine 25 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „25" auf der einen und einer Bruchlinie auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleichen Dosen aufgeteilt werden.
Oroxine 50 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „50" auf der einen und „L01" auf der anderen Seite.
Oroxine 75 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „75" auf der einen und „L02" auf der anderen Seite.
Oroxine 88 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „88" auf der einen und „L07" auf der anderen Seite.
Oroxine 100 Mikrogramm, Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „100" auf der einen und „L10" auf der anderen Seite.
Oroxine 112 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „112" auf der einen und „L11" auf der anderen Seite.
Oroxine 125 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit einer eingravierten „125" auf der einen und „L12" auf der anderen Seite.
Oroxine 137 Mikrogramm Tablettensind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabl etten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit einereingravierten „137" auf der einen und „L15" auf der ander Seite.
Oroxine 150 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm, mit einer eingravierten „150" auf der einen und „L17" auf der ander Seite.
Oroxine 175 Mikrogramm Tabletten sind runde, weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit einer eingravierten „175" auf der einen und „L20" auf der anderen Seite.
Oroxine 200 Mikrogramm Tabletten sind runde , weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit einer eingravierten „200" auf der einen und „L21" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levothyroxin 25-200 Mikrogramm

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

Levothyroxin 25-100 Mikrogramm

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

Levothyroxin 100/150/200 Mikrogramm

- Schilddrüsensuppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Schilddrüsenhormontherapie/-substitution

Dosierung

Die Dosierungsinformationen dienen als Richtlinie. Die individuelle Tagesdosis ist anhand diagnostischer Laboruntersuchungen und klinischer Untersuchungen festzulegen. Falls eine Restfunktion der Schilddrüse vorhanden ist, kann eine niedrigere Substitutionsdosis ausreichen.
Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder chronischer Hypothyreose ist zu Beginn der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besondere Vorsicht geboten, z.B. indem mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen wird, die dann unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in großen zeitlichen Abständen erhöht wird.
Erfahrungsgemäß ist auch bei Patienten mit geringem Körpergewicht und bei Patienten mit großer Struma eine geringere Dosis ausreichend. Da die Levothyroxin 25 Mikrogramm Tabletten in gleiche Hälften geteilt werden können, kann zu Beginn eine Dosis von 12,5 Mikrogramm eingenommen werden.
Da die T_4- oder fT_4-Werte bei einigen Patienten erhöht sein können, ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet.

Kinder und Jugendliche

Der Erhaltungsdosis ist generell 100 bis 150 Mikrogramm pro m^2 Körperoberfläche pro Tag. Bei Neugeborenen und Kleinkindern mit angeborener Hypothyreose, bei denen eine schnelle Substitutionstherapie wichtig

ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis während der ersten 3 Monate 10 bis 15 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Tag. Danach ist die Dosis entsprechend den klinischen Befunden und den im Blut gemessenen Schilddrüsenhormon- und TSH-Werten individuell anzupassen.
Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose ist die empfohlene Anfangsdosis 12,5-50 Mikrogramm pro Tag. Die Dosis ist entsprechend den klinischen Befunden und den Schilddrüsenhormon- und TSH-Werten allmählich alle 2 bis 4 Wochen zu erhöhen, bis die vollständige Substitutionsdosis erreicht ist.
Kleinkinder gibt man die Gesamttagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit des Tages.

Art der Anwendung

Die Gesamttagesdosis wird morgens auf leeren Magen mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück eingenommen. Die Tabletten werden als Ganzes unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt.
Kleinkinder erhalten die Gesamttagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit des Tages. Hierzu lässt man die Tablette in etwas Wasser (10-15 ml) zerfallen und verabreicht die entstehende Suspension (Hinweis: diese ist für jede Dosis frisch zuzubereiten) mit etwas weiterer Flüssigkeit (5-10 ml).

Indikation		***Dosis (Mikrogramm von Levothyroxin Natrium/Tag)***
Hypothyreose:		
Erwachsene	anfangs	25-50
	gefolgt von	100-200
(Erhöhung in Abständen von 2 bis 4 Wochen um jeweils 25-50 Mikrogramm)		
Prophylaxe einer Rezidivstruma:		75-200
Gutartige, euthyreote Struma:		75-200
Begleittherapie bei der Behandlung einer Hyperthyreose mit Thyreostatika:		50-100
Nach Thyreoidektomie aufgrund von Schilddrüsenmalignom:		150-300
Schilddrüsensuppressionsszintigraphie:	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)

Dauer der Verabreichung

In den meisten Fällen erfolgt bei Hypothyreose und Thyreoidektomie aufgrund eines Schilddrüsenmalignoms eine lebenslange Behandlung, bei euthyreoter Struma und Prophylaxe einer Rezidivstruma 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-Natrium innerhalb dieses Zeitraums nicht zu dem gewünschten Ergebnis, sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.
Schilddrüsensuppressionstest
Für Schilddrüsensuppressionstests werden 14 Tage lang täglich 150-200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium eingenommen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist im individuellen Fall, z.B. bei Herzproblemen, eine einschleichende Gabe von Levothyroxin-Natrium unter regelmäßiger Kontrolle der TSH-Werte zu bevorzugen.

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 T_3- und T_4-Werten) oder offene Thyreotoxikose,
- Unbehandelte Nebenniereninsuffizienz,
- Unbehandelte hypophysäre Insuffizienz,
- Akuter Myokardinfarkt,

- Akute Myokarditis,
- Akute Pankarditis.

Während der Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin und einem Thyreostatikum kontraindiziert.
Informationen zur Einnahme während der Schwangerschaft und Stillzeit finden Sie in Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsabnahme gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten führen normale Dosen nicht zu einer Gewichtsabnahme. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen auslösen, insbesondere Symptome einer Hyperthyreose (siehe Abschnitt 4.9). In Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsabnahme, wie Orlistat, ist die Hypothyreose möglicherweise nicht ausreichend eingestellt. Dies könnte an der verminderten Resorption von Jodsalz und/oder Levothyroxin liegen.
Bei Umstellung von einem anderen Levothyroxin-Produkt auf dieses Produkt sollten nach vier bis sechs Wochen die TSH- und T4-Werte kontrolliert werden. Es wird empfohlen, die Dosis anhand des klinischen Ansprechens und der Laborwerte des Patienten anzupassen.
Unter den folgenden Umständen ist Vorsicht angebracht, um das Schilddrüsengleichgewicht aufrechtzuerhalten, nämlich:

– Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen (siehe Abschnitt 4.6);
– Hypothyreose, angeboren oder in der Kindheit erworben;
– Suppressionstherapie bei Patienten mit zurückliegendem Schilddrüsenkrebs, insbesondere bei schwächlichen oder älteren Patienten;
– Patienten mit zentraler Hypothyreose;
– Patienten mit kardialen Symptomen oder Diabetes mellitus oder Diabetes insipidus.

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormonbehandlung müssen die folgenden Erkrankungen ausgeschlossen bzw. behandelt werden:

- Koronare Herzkrankheit,
- Angina pectoris,
- Hypertonie,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie.

Vor der Durchführung von Schilddrüsensuppressionstests müssen diese Erkrankungen ebenfalls ausgeschlossen oder behandelt werden, mit Ausnahme der Schilddrüsenautonomie, die der Grund für die Durchführung des Suppressionstests sein kann.
Selbst eine relativ leichte Schilddrüsenüberfunktion, die durch ein Arzneimittel induziert wurde, muss bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmien, chronischer Hypothyreose oder bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt strikt vermieden werden. Die Anfangsdosis sowie etwaige Dosissteigerungen sollten mit Vorsicht gewählt werden, da eine zu hohe Anfangsdosis bzw. eine zu rasche Dosissteigerung Symptome von Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder plötzlichem Blutdruckanstieg hervorrufen oder verstärken können. Bei einer Schilddrüsenhormontherapie müssen bei diesen Patienten häufiger die Schilddrüsenhormonwerte kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei sekundärer Hypothyreose oder Panhypopituitarismus muss festgestellt werden, ob auch eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Die Behandlung von Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz mit Thyroxin kann Reaktionen wie Schwindel, Schwäche, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust, Hypotonie und Nebennierenkrise auslösen. Es ist in diesen Fällen ratsam, vor Verabreichung von Thyroxin-Natrium eine Corticosteroid-Therapie einzuleiten.
Bei Verdacht auf Schilddrüsenautonomie werden ein TRH-Test oder eine Suppressionsszintigraphie empfohlen.
Die Langzeittherapie mit Levothyroxin-Natrium wurde bei Frauen mit einer gesteigerten Knochenresorption in Verbindung gebracht, wobei die Knochenmineraldichte abnimmt. Während einer Levothyroxin-Therapie bei postmenopausalen 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 Thyroxindosis sollte auf eine möglichst niedrige Konzentration titriert werden.
Eine Schilddrüsensubstitutionstherapie 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.
Eltern von Kindern, die 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.
Achtung ist geboten, wenn Levothyroxin Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Epilepsie gegeben wird. Anfälle in Verbindung mit der Einleitung einer Levothyroxin-Natrium-Therapie wurden selten berichtet und können mit der Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Krampfschwelle zusammenhängen.
Zu Patienten, die mit Gerinnungshemmern behandelt werden, siehe Abschnitt 4.5.

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 Thyroxinresorption verringert. Es ist ratsam, die Malabsorptionsstörung zu behandeln, um eine wirksame Thyroxinbehandlung mit einer regelmäßigen Thyroxindosis sicherzustellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die die Thyroxinresorption verringern

Ionenaustauschharze:

Cholestyramin, Kalzium, Aluminium, Magnesium, Eisenpräparate, Polystyrolsulfonate, Sucralfat, Lanthan, Gallensäure-Komplexbildner (z.B. Colestipol), Anionen-/Kationenaustauschharze (z.B. Kayexelat, Sevelamer) und Protonenpumpenhemmer verringern die Resorption von Thyroxin. Die Dosen von Thyroxin und den oben genannten Präparaten sollten möglichst getrennt verabreicht werden, um Wechselwirkungen im Magen oder Dünndarm zu vermeiden.

Sojaprodukte und ballaststoffreiche Ernährung:

Sojaprodukte und eine ballaststoffreiche Ernährung können die Resorption von Levothyroxin im Darm verringern. Bei Kindern wurde von einem Anstieg der Serum-TSH-Werte berichtet, wenn die Ernährung Sojaprodukte enthielt und eine angeborene Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurde. Es können ungewöhnlich hohe Dosen Levothyroxin erforderlich sein, um normale Serumwerte 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 Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Mittel zur Gewichtsabnahme (einschließlich Orlistat):

In Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsabnahme, wie Orlistat, ist die Hypothyreose evtl. nicht ausreichend eingestellt. Dies könnte an der verminderten Resorption von Jodsalzen und/oder Oroxine liegen.

Wechselwirkungen, die Thyroxin beeinflussen

Propylthiouracil, Glucocorticoide, Propanolol, Lithium, Jodid, orale Kontrastmittel und Betarezeptorenblocker:

Diese Substanzen hemmen die Umwandlung von T_4 zu T_3 und verringern damit auch die therapeutische Wirkung.

Amiodaron und jodierte Kontrastmittel:

Aufgrund seines hohen Jodgehalts kann das Mittel sowohl Hyperthyreose als auch Hypothyreose auslösen. 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-Natrium erforderlich.

Salicylate, Furosemid, Clofibrat:

Levothyroxin kann von Salicylaten, hohen Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat und anderen Substanzen aus der Plasmaproteinbindung verdrängt werden. Dies führt zu einer Erhöhung der Konzentration von freiem Thyroxin (fT_4) im Plasma.

Antikonvulsantien:

Antikonvulsantien wie Carbamazepin und Phenytoin verstärken die Metabolisierung von Schilddrüsenhormonen und können sie aus der Plasmaproteinbindung verdrängen. Das An- oder Absetzen einer antikonvulsiven Therapie kann den Bedarf an verabreichtem Thyroxin-Natrium verändern.

Östrogenbasierte Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution:

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

Statine:

Berichten zufolge können einige HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine) wie Simvastatin und Lovastatin den Bedarf an Schilddrüsenhormonen bei Patienten unter Thyroxintherapie erhöhen. Es ist nicht bekannt, ob dies bei allen Statinen der Fall ist. Eine engmaschige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und angemessene Anpassungen der Thyroxindosis können notwendig werden, wenn Thyroxin und Statine gleichzeitig verschrieben werden.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen vermindern die Wirkung von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel.
Tyrosinkinaseinhibitoren:
Die Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Imatinib und Sunitinib) war mit einem erhöhten Bedarf an verabreichtem Thyroxin bei hypothyreoten Patienten assoziiert.

Enzyminduzierende Arzneimittel:

Barbiturate, Rifampicin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften können die hepatische Clearance von Levothyroxin verstärken.

Proteaseinhibitoren:

Berichten zufolge verliert Levothyroxin bei gleichzeitiger Gabe von Lopinavir/Ritonavir seine therapeutische Wirkung. Klinische Symptome und die Schilddrüsenfunktion sollten deshalb bei Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Levothyroxin und Proteaseinhibitoren aufmerksam beobachtet werden.

Methadon und 5-Fluorouracil können die Serumkonzentration von Thyroxin-bindendem Globulin und damit den Bedarf an verabreichtem Thyroxin erhöhen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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 Thyroxindosis 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 Plasmaproteinbindung potenzieren. Bei einer Begleitbehandlung ist daher eine regelmäßige Überwachung der Blutgerinnung erforderlich, und die Dosierung der Gerinnungshemmer muss nach Bedarf angepasst werden (Dosisreduzierung).

Digitalis-Präparate

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

Trizyklische Antidepressiva

Levothyroxin erhöht die Rezeptorempfindlichkeit für Katecholamine und beschleunigt dadurch das Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Imipramin).

Sympathomimetika

Die Wirkung von Sympathomimetika (z.B. Adrenalin) wird verstärkt.

Phenytoin

Der Phenytoinspiegel kann durch Thyroxin erhöht werden.

Wechselwirkungen in Labortests

Eine Reihe von Arzneimitteln senkt die Konzentration von Thyroxin-bindendem Globulin im Serum und damit den Bedarf an verabreichtem Thyroxin, einschließlich Androgene und Anabolika.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Entzündungshemmern wie Phenylbutazon oder Acetylsalicylsäure mit Thyroxin wurden falsch-niedrige Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure zusammen mit Thyroxin 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Levothyroxin wurde von vielen Schwangeren und von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen, ohne dass bisher irgendeine Form bestimmter Störungen des Fortpflanzungsprozesses beobachtet wurde.

Allerdings wirkt sich eine Schilddrüsenunter- oder -überfunktion bei der Mutter nachteilig auf den Fötus bzw. sein Wohlbefinden aus.

Während einer Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Bedarf aufgrund von erhöhten Östrogenspiegeln steigen. Die Schilddrüsenfunktion ist daher sowohl während als auch nach der Schwangerschaft zu beobachten und gegebenenfalls die Dosis des Schilddrüsenhormons anzupassen. Patienten unter Levothyroxin sollten ihren TSH-Wert jedes Vierteljahr messen lassen. Ein erhöhter Serum-TSH-Spiegel sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxindosis korrigiert werden. Da die postpartalen Serum-TSH- Spiegel denen vor der Empfängnis ähneln, kann die Levothyroxindosis auf die Dosis vor der Schwangerschaft reduziert werden.

Insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit muss die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen konstant erfolgen.

Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme von Levothyroxin und Thyreostatika während der Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.3.

Stillzeit

Selbst während einer hochdosierten Levothyroxin-Therapie ist die Menge des in die Muttermilch abgegebenen Schilddrüsenhormons während der Stillzeit zu gering, um die Entwicklung einer Hyperthyreose oder eine Unterdrückung der TSH-Abgabe an den Säugling auszulösen. Dies kann jedoch durch ein neonatales Hypothyreose-Screening verhindert werden.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit dürfen keine 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-Natrium wahrscheinlich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus.

4.8 Nebenwirkungen

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt; selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Pruritus und Ödem
Im Falle einer Überempfindlichkeit gegenüber Levothyroxin oder einen der Bestandteile von Oroxine Tabletten, können allergische Reaktionen der Haut ***(Erythem)*** und der Atemwege ***(Dyspnoe)*** auftreten.

Endokrine Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Hyperthyreose (siehe Abschnitt 4.9)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden)
Appetitsteigerung, Osteoporose bei suppressiven Levothyroxindosen, insbesondere bei Frauen nach der Menopause, hauptsächlich bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.9)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
motorische Unruhe, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000):
Gutartige intrakranielle Hypertonie bei Kindern.
Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Tremor, Konvulsionen, Kopfschmerzen

Herzerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Tachykardie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Flush, Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Dyspnoe

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Alopezie bei Kindern, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Muskelspasmen, Muskelschwäche, vorzeitiger Verschluss der Epiphyse bei Kindern

Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Unregelmäßige Menstruation

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Kraniostenose bei Säuglingen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden):
Pyrexie, Hitzeunverträglichkeit bei Kindern

Untersuchungen:

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Gewichtsabnahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:

Eine Hyperthyreose kann durch ein Behandlungsungleichgewicht oder eine Levothyroxin-Überdosierung entstehen. Ein erhöhter T_3-Spiegel ist ein zuverlässigeres Zeichen für eine Überdosierung als erhöhte T_4- oder fT_4-Werte.

Neben der Verstärkung von Nebenwirkungen können folgende Symptome auftreten: Agitation, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Kopfschmerzen, Schwitzen, Mydriasis, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tachypnoe, Pyrexie, verstärkter Stuhlgang und Konvulsionen. Psychiatrische Symptome im Zusammenhang mit einer Hyperthyreose können ebenfalls auftreten, einschließlich Affektlabilität, Erschöpfung, Angst und Nervosität. Eine klinische Hyperthyreose kann mit bis zu fünf Tagen Verzögerung zutage treten.

Je nach Ausmaß der Überdosierung wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen und eine Nachsorgeuntersuchung durchzuführen.

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 Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Koma führten. Einzelfälle plötzlichen Herztods wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin- Missbrauch berichtet.

Bei Epileptikern wurden Ausnahmefälle von Krampfanfällen berichtet, die zu Beginn der Levothyroxin-Therapie auftraten, insbesondere bei einer schnellen Erhöhung der Levothyroxin-Dosis.

Eine übermäßige Levothyroxinanwendung kann eine Verringerung der Knochenmineraldichte, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, zur Folge haben.

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 Thyroxin-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 helfen.

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: Schilddrüsentherapie; Schilddrüsenhormone.
ATC: H03AA01

Wirkmechanismus

Die Wirkung des synthetischen Levothyroxins, das in Levothyroxin-Natrium enthalten ist, ist identisch mit der Wirkung des natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormons, das hauptsächlich von der Schilddrüse produziert wird. Der Körper kann nicht zwischen endogen produziertem und exogenem Levothyroxin unterscheiden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einer partiellen Umwandlung in Liothyronin (T3) werden die charakteristischen Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf die Entwicklung, das Wachstum und den Stoffwechsel insbesondere in Leber und Nieren und nach Übertritt in die Körperzellen beobachtet, vermittelt durch Aktivierung von T_3- Rezeptoren.

Eine Schilddrüsenhormonsubstitution führt zur Normalisierung der Stoffwechselprozesse. So wird beispielsweise ein Anstieg des Cholesterinspiegels aufgrund einer Hypothyreose durch die Gabe von Levothyroxin signifikant verringert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Weitgehend in Abhängigkeit von der Art der galenischen Formulierung werden 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 Verteilungsvolumens ergibt etwa 10 bis 12 l. Levothyroxin ist zu etwa 99,97% an spezi-

fische 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 beträgt ca. 1,2 l Plasma/Tag. Es wird hauptsächlich in Leber, Nieren, Gehirn und Muskeln abgebaut.

Elimination

Die Halbwertzeit von Levothyroxin beträgt ca. 7 Tage, ist aber kürzer bei Hyperthyreose (3 bis 4 Tage) und länger bei Hypothyreose (ca. 9 bis 10 Tage). Beim Menschen werden etwa 20 bis 40% des Thyroxins mit dem Stuhl ausgeschieden und etwa 30 bis 55% einer Thyroxindosis 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 Hämoperfusion aus dem Körper entfernt werden.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

Aufgrund einer Leberfunktionsstörung kann die Umwandlung in T3 reduziert und die Disposition von Thyroxin 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 von veränderten Organgewichten bei der Ratte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Mutagenität

Es liegen keine Daten hinsichtlich des mutagenen Potenzials von Levothyroxin vor. Bisher haben sich keine Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Veränderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben.

Beim Mikrokerntest bei Mäusen war Levothyroxin nicht mutagen.

Karzinogenität

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

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta in sehr geringen Mengen.

Bei Gabe von Levothyroxin während der Frühschwangerschaft bei Ratten traten nur bei sehr hohen Dosierungen unerwünschte Wirkungen auf, darunter Tod von Föten und Neugeborenen. Einige Auswirkungen auf die Bildung von Gliedmaßen bei Mäusen sowie Auswirkungen auf die Entwicklung des zentrales Nervensystems bei Chinchillas wurden berichtet, teratologische Studien an Meerschweinchen und Kaninchen zeigten allerdings keine Zunahme bei angeborenen Anomalien.

Tierstudien zu den Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit sind nicht bekannt. Daten über Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegen nicht vor. Es existieren auch keine Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte dafür.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose PH101 (E460)
Vorverkleisterte Maisstärke
Talk (E553b)
Kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Öffnen des HDPE-Behältnisses sind die Tabletten innerhalb von 2 Monaten aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Oroxine 25 und 125 Mikrogramm Tabletten:

Unter 25 °C lagern
Oroxine 50, 100 und 112 Mikrogramm Tabletten:
Unter 30 °C lagern
Oroxine 75, 88 und 137-200 Mikrogramm Tabletten:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE), verschlossen mit weißen Schraubdeckeln aus Polypropylen (PP) mit induktionsversiegelter Schweißfolie und mit einem 1,0 g schweren weißen Polypropylen-Kanister, der einen Sauerstoffabsorber enthält. Der Kanister (Sauerstoffabsorber) sollte während des Gebrauchszeitraums in der Flasche verbleiben.
Packungsgrößen: 28, 50, 60, 84, 90, 100, 112 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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. Zulassungsnummer

136595

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Oktober 2015

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig