

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thyrex 25 Mikrogramm – Tabletten  
Thyrex 50 Mikrogramm – Tabletten  
Thyrex 75 Mikrogramm – Tabletten  
Thyrex 100 Mikrogramm – Tabletten  
Thyrex 125 Mikrogramm – Tabletten  
Thyrex 160 Mikrogramm – Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Thyrex 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).  
1 Tablette Thyrex 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).  
1 Tablette Thyrex 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).  
1 Tablette Thyrex 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).  
1 Tablette Thyrex 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).  
1 Tablette Thyrex 160 Mikrogramm enthält 160 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium (T<sub>4</sub>).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Thyrex Tabletten sind runde, weiß bis schwach cremefarbene Tabletten mit Prägung "25", "50", "75", "100", "125" oder "160" auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Primäre und sekundäre Hypothyreosen
- Euthyreote Strumen
- Rezidivprophylaxe und Rezidivtherapie nach Strumektomie
- Zusatztherapie bei behandeltem Schilddrüsenmalignom

Hypercholesterinämie und Fettsucht sind keine Indikationen, außer es liegt gleichzeitig eine Hypothyreose vor.

Thyrex wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung von Thyrex soll, wie bei allen Schilddrüsenpräparaten, individuell erfolgen.  
Eine Funktionskontrolle wird im Allgemeinen frühestens 6 Wochen nach einer identen Dosierung durch eine Blutabnahme durchgeführt, um den angestrebten Zielbereich zu überprüfen. Dies erfolgt durch Bestimmung des TSH und meist auch der freien Schilddrüsenhormone. Die letzten

24 Stunden vor der Blutabnahme soll keine Tablette eingenommen werden, da es sonst zu Verfälschungen des T<sub>4</sub> Wertes kommen kann.

Allfällige Anzeichen einer Überdosierung (Kumulation - siehe "Abschnitt 4.8") sind zu beachten. In diesen Fällen ist die Dosis zu reduzieren. Eventuell muss die Medikation unterbrochen werden; sie kann nach Abklingen der Symptome mit kleineren Dosen wieder aufgenommen werden.

Zur Behandlung nach individuellem Bedarf stehen Tabletten mit einem Levothyroxin-Natrium-Gehalt im Bereich von 25 - 160 Mikrogramm zur Verfügung.

#### Allgemeine Dosierungshinweise:

#### **Erwachsene**

##### *Primäre und sekundäre Hypothyreosen:*

Als Initialdosis 25 - 50 Mikrogramm täglich.

Je nach Reaktion des Patienten Steigerung der Tagesdosis alle 1-4 Wochen um 50-100 Mikrogramm.

Erhaltungsdosis im Allgemeinen 100 - 300 Mikrogramm täglich. Bei ca. 90% der Patienten werden TSH-Konzentrationen mit einer T<sub>4</sub>-Dosis von 100 - 200 Mikrogramm normalisiert.

Der Bedarf an Schilddrüsenhormonen ist bei Patienten über 60 Jahre um ca. 25% niedriger als bei jüngeren Erwachsenen.

##### *Euthyreote Strumen:*

100 Mikrogramm täglich. Im Allgemeinen nach 2 Wochen auf maximal 200 Mikrogramm täglich steigern.

##### *Rezidivprophylaxe und Rezidivtherapie nach Strumektomie:*

100 - 160 Mikrogramm täglich als Dauermedikation.

##### *Zusatztherapie bei behandeltem Schilddrüsenmalignom:*

200 - 300 Mikrogramm täglich zur Suppression.

Als Erhaltungsdosis werden sowohl bei der Substitutionstherapie als auch bei Suppressionsbehandlung oft 160 Mikrogramm festgelegt.

Spricht ein Patient auf tägliche Dosen von über 200 - 400 Mikrogramm nicht an, soll Malabsorption oder mangelhafte Patienten-Compliance in Erwägung gezogen oder die Diagnose überprüft werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern soll ein möglichst schnelles Erreichen der Euthyreose angestrebt werden, um die körperliche und geistige Entwicklung nicht zu beeinträchtigen.

Die Tagesdosis ist bei Kindern stets am Morgen zu geben.

Die Erhaltungsdosis liegt bei angeborener und erworbener Hypothyreose im Allgemeinen bei 100-150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag.

Bei Neugeborenen und Kindern mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird eine Anfangsdosis von 10 bis 15 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/kg Körpergewicht pro Tag für die ersten 3 Monate empfohlen. Anschließend soll die Dosis individuell anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte angepasst werden. Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose wird eine Anfangsdosis von 12,5 - 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium pro Tag empfohlen. Die Dosis soll anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden bis die zur kompletten Substitution erforderliche Dosis erreicht ist.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen, am besten morgens mindestens eine halbe bis eine Stunde vor dem Frühstück, da die Nahrungsaufnahme die Resorption von T<sub>4</sub> stark hemmen kann.

**Kinder** erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit. Hierzu lässt man die Tabletten in etwas Wasser zerfallen und verabreicht die entstehende feine Suspension (sie ist für jede Einnahme frisch zuzubereiten!) mit etwas Wasser.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandelte Hyperthyreose
- unbehandelte adrenale Insuffizienz
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat)
- eine Behandlung mit Thyrex darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis

Während einer Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin und einem Thyreostatikum kontraindiziert. Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit siehe auch Abschnitt 4.6.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie oder Durchführung eines Schilddrüsen-suppressionstests sind folgende Krankheiten oder medizinische Konstellationen auszuschließen bzw. zu behandeln:

- koronare Insuffizienz
- Angina pectoris
- Arteriosklerose
- Bluthochdruck
- Hypophyseninsuffizienz
- Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Schilddrüsenautonomie sollte ebenfalls vor Behandlungsbeginn mit Schilddrüsenhormonen ausgeschlossen oder behandelt sein.

Bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Myokarditis mit nicht akutem Verlauf, lange bestehender Hypothyreose oder bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, ist auch eine leichtere medikamentös induzierte hyperthyreote Funktionslage unbedingt zu vermeiden. Bei einer Schilddrüsenhormontherapie sind bei diesen Patienten häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2). Die Therapie sollte mit niedrigen Dosen eingeleitet und in größeren Zeitabständen langsam gesteigert werden.

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindenfunktionsstörung vorliegt. Ist dies der Fall, so muss zunächst eine angemessene Ersatzbehandlung durchgeführt werden (Hydrocortison), um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3). Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Die hämodynamischen Parameter sind zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Levothyroxin bei Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht begonnen wird, da es aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion zu einem Kreislaufkollaps kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen.

Bei Verdacht auf eine Autonomie der Schilddrüse wird empfohlen, einen TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm durchzuführen.

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosistitration von Levothyroxin auf die niedrigst wirksame Dosis erfolgen und zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Substanzen zur Gewichtsreduktion und sympathomimetischen Aminen (siehe Abschnitt 4.9).

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-haltiges Produkt erforderlich ist, muss aufgrund des potenziellen Risikos eines Schilddrüsenungleichgewichts während der Übergangszeit eine engmaschige Überwachung einschließlich einer klinischen und biologischen Überwachung durchgeführt werden. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und andere Arzneimittel einnehmen, die die Funktion der Schilddrüse beeinflussen können (z. B. Amiodaron, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Salicylate und hohe Dosen Furosemid), ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Diabetes mellitus ist der Blutzuckerspiegel in der Initialphase der Behandlung mit Schilddrüsenhormonpräparaten in kürzeren Abständen zu kontrollieren. Hinweise zu Patienten mit Diabetes und zu Patienten unter Antikoagulanzen finden sich in Abschnitt 4.5.

Bei mangelhafter Konversion von  $T_4$  in  $T_3$  (z. B. bei Lebererkrankungen) sollten  $T_3$ -haltige Präparate angewendet werden, z. B. Combithyrex mite oder forte.

Bei Kindern ist auf eine eventuell auftretende Epiphysiolysis des Femurkopfes zu achten.

#### 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 Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Antidiabetika:**

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Metformin, Glimperid, Glibenclamid sowie Insulin) vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn und zum Ende einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist gegebenenfalls anzupassen.

**Cumarinderivate:**

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten (oralen Antikoagulanzen) durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich, ggf. ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen (Dosisreduktion).

**Ionenaustauscherharze:**

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol, Sevelamer oder Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin durch Bindung von Schilddrüsenhormonen im Gastrointestinaltrakt und sollten deshalb erst 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme von Thyrex verabreicht werden.

**Gallensäurekomplexbildner:**

Colesevelam bindet Levothyroxin und verringert so die Resorption von Levothyroxin aus dem Gastrointestinaltrakt. Wenn Levothyroxin mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde, wurde keine Interaktion beobachtet. Daher sollte Thyrex mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

**Aluminiumhaltige magensäurebindende Präparate, eisenhaltige Präparate, Calciumcarbonat:**

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Thyrex mindestens zwei Stunden vor diesen Arzneimitteln erfolgen.

**Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker:**

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von  $T_4$  in  $T_3$  und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von  $T_3$  führen.

**Amiodaron und jodhaltige Kontrastmittel:**

Amiodaron und jodhaltige Kontrastmittel können, bedingt durch ihren hohen Iodgehalt, sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Amiodaron inhibiert die Umwandlung von  $T_4$  in  $T_3$ , mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von  $T_3$  und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von Thyrex notwendig werden.

**Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat:**

Levothyroxin kann durch Salicylate (im Besonderen in Dosen höher als 2 g/Tag), Dicumarol, Furosemid in hohen Dosen (250 mg), Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasma-Eiweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

**Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution:**

Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während der postmenopausalen Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf steigen. Es kann zu einer vermehrten Bindung von Levothyroxin kommen, was zu diagnostischen und therapeutischen Fehlern führen kann.

**Sertralin, Chloroquin/Proguanil:**

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

#### **Enzym-induzierende Arzneimittel:**

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften wie z. B. Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen und zu einem erniedrigten Plasmaspiegel führen.

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

Rasche i.v.- Gabe von Phenytoin kann zu erhöhten Levothyroxin und Liothyronin Werten im Plasma und dadurch zu Arrhythmien führen.

#### **Protease-Inhibitoren:**

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

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.

#### **Tyrosinkinase-Inhibitoren:**

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin verringern. Deshalb sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Tyrosinkinase-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Es kann erforderlich sein, die Levothyroxin-Dosis anzupassen.

#### **Orlistat:**

Es können Fälle von Hypothyreoidismus und/oder herabgesetzte Kontrolle einer Hyperthyreose auftreten, wenn Levothyroxin gleichzeitig mit Orlistat eingenommen wird. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen.

#### **Sojaprodukte:**

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumspiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahaltige Ernährung erhielten und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin können erforderlich sein, um normale Serumspiegel von  $T_4$  und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von  $T_4$  und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin erforderlich sein.

#### **Semaglutid:**

Die gleichzeitige Anwendung von Semaglutid kann die Levothyroxin-Exposition beeinflussen. Die Gesamtexposition (AUC) von Thyroxin (bereinigt um endogene Spiegel) war nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Semaglutid um 33 % erhöht und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) war unverändert. Bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Levothyroxin und Semaglutid sollten eine Überwachung der Schilddrüsenparameter und Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Die Wirkung von **Herzglykosiden, trizyklischen Antidepressiva und Sympathomimetika** kann verstärkt werden.

**Diazepam** kann zur Interferenz mit der  $T_4$ -Bindung an Plasmaproteine führen.

**Ketamin:**

Patienten, die Levothyroxin einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko, bei gleichzeitiger Gabe von Ketamin eine Hypertonie und Tachykardie zu entwickeln.

**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).

**Protonenpumpeninhibitoren (PPI):**

Die gleichzeitige Anwendung mit PPI kann zu einer Abnahme der Absorption der Schilddrüsenhormone führen, da die PPI einen Anstieg des pH-Werts im Magen verursachen.

Während der gleichzeitigen Behandlung werden eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine klinische Überwachung empfohlen. Es kann notwendig sein, die Dosis der Schilddrüsenhormone zu erhöhen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn die Behandlung mit PPI beendet wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen.

Bisher sind trotz umfangreicher Anwendungen während der Gravidität keine unerwünschten Wirkungen von Levothyroxin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus bzw. Neugeborenen bekannt geworden.

Während der Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Bedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion soll daher sowohl während als auch nach einer Schwangerschaft kontrolliert und die Schilddrüsenhormondosis gegebenenfalls angepasst werden.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es keine Anhaltspunkte für eine substanzinduzierte Teratogenität und/oder Fetotoxizität beim Menschen im empfohlenen Dosierungsbereich gibt. Exzessiv hohe Levothyroxin-Dosen während der Schwangerschaft können sich negativ auf die fetale und postnatale Entwicklung auswirken.

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Levothyroxin als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Levothyroxin kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Levothyroxin können Thyreostatika die Plazentaschranke in wirksamen Dosen passieren. Dies kann eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen. In der Gravidität soll aus diesem Grunde bei Vorliegen einer Hyperthyreose stets eine niedrig dosierte Monotherapie mit thyreostatisch wirksamen Substanzen erfolgen.

Schilddrüsensuppressionstests müssen während der Schwangerschaft unterbleiben, da die Anwendung von radioaktiven Substanzen bei Schwangeren kontraindiziert ist.

Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter 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.

Da Levothyroxin identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, wird nicht erwartet, dass es Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei sachgemäßer Anwendung und unter Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte sind Nebenwirkungen während der Behandlung mit Levothyroxin nicht zu erwarten.

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht vertragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, die typischen Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen, z. B. Hyperhidrosis, gesteigerter Appetit, Blutdruckerhöhung, Haarausfall und Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern). In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Im Falle der Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von Thyrex Tabletten kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut und im Bereich der Atemwege kommen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

#### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

#### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Nicht bekannt: Glukosurie

#### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Nicht bekannt: innere Unruhe, psychotische Verwirrheitszustände

#### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)

Nicht bekannt: Tremor

#### ***Herzerkrankungen***

Sehr häufig: Herzklopfen

Häufig: Tachykardie

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Bei vorbestehender Herzerkrankung kann eine plötzliche Substitution zu schwerer Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod führen. In solchen Fällen soll mit niedrigen Dosen begonnen werden und die Dosis langsam, entsprechend der individuellen Reaktion, erhöht werden.

#### ***Gefäßkrankungen***

Nicht bekannt: Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)

#### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Nicht bekannt: Dyspnoe

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Nicht bekannt: Diarrhoe, Erbrechen, gesteigerter Appetit

#### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

Nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis, Alopezie

#### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Nicht bekannt: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum.

Bei Kindern können zu hohe T<sub>4</sub>-Dosen über längere Zeiträume zu Störungen der Knochenreifung führen.

#### ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen

#### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber

#### ***Untersuchungen***

Nicht bekannt: 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**

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter T<sub>3</sub>-Spiegel zuverlässiger als erhöhte T<sub>4</sub>- oder fT<sub>4</sub>-Spiegel.

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Einnahme und eine Kontrolluntersuchung werden in Abhängigkeit von der Höhe der Überdosierung empfohlen.

Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuchen) 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. Dennoch existieren Berichte über Fälle von thyreotoxischer Krise, Krämpfen, Herzschwäche und Koma. Einzelne Fälle von plötzlichem Herztod wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin-Abusus berichtet.

Bei akuter Überdosierung kann die gastrointestinale Absorption durch Gabe von medizinischer Kohle vermindert werden. Die Behandlung erfolgt meist symptomatisch und unterstützend. Bei starken betasympathomimetischen Wirkungen wie Tachykardie, Angstzustand, Agitation und Hyperkinesie können die Beschwerden durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

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

Eine Levothyroxin-Überdosierung erfordert eine längere Überwachungsperiode. Durch die graduelle Umwandlung von Levothyroxin in Liothyronin können Symptome bis zu 6 Tage verzögert auftreten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsentherapie, Schilddrüsenpräparate, Schilddrüsenhormone  
ATC-Code: H03AA01

Thyrex enthält das Schilddrüsenhormon Thyroxin ( $T_4$ ). Exogen verabreichtes  $T_4$  wird im Körper zum aktiveren L-Trijodthyronin ( $T_3$ ) umgewandelt. 50 Mikrogramm  $T_4$  sind ungefähr 10 Mikrogramm  $T_3$  äquivalent.

$T_4$  besitzt eine längere biologische Halbwertszeit als  $T_3$ . Es hat eine verhältnismäßig langsam einsetzende, langsam ansteigende und länger andauernde Wirkung als  $T_3$ .

Die Tabletten lösen sich nach der Einnahme sehr rasch auf.  
Thyrex ist besonders für die Dauermedikation geeignet.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Absorption von  $T_4$  beträgt nüchtern 75 - 85%, wird aber durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme bis auf 35% vermindert.

	$T_4$
Wirkungseintritt	3-5 Tage
Wirkungsdauer	7-10 Tage
Plasmaeiweißbindung	99,5%
Plasmahalbwertszeit	7 Tage

Die Bluthalbwertszeit sowie die biologische Halbwertszeit sind bei Hypothyreose und in der Schwangerschaft leicht verlängert, bei Hyperthyreose leicht verkürzt. Dejodierung zu  $T_3$  findet praktisch in allen Geweben statt.

Ein Teil des Hormons wird in der Leber konjugiert und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf; weitere wichtige Orte der Inaktivierung sind Niere und Muskel. Ein Teil des Hormons erscheint unverändert in den Faeces.

Da die Hormonsubstitution den Metabolismus von endogenem  $T_4$  verändern kann, wird der steady-state erst nach sechs Wochen erreicht. Wegen der langen Plasmahalbwertszeit von  $T_4$  genügt es, Thyrex einmal am Tag einzunehmen. Allerdings kann sich eine Kumulation von  $T_4$  eventuell erst nach einigen Wochen bemerkbar machen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

*Akute Toxizität*

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

#### *Chronische Toxizität*

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepathopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen (nephrotisches Syndrom), sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

#### *Mutagenität*

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

#### *Kanzerogenität*

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

#### *Reproduktionstoxizität*

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

Erkenntnismaterial über Schädigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegt nicht vor. Es existieren dafür auch keine Anhaltspunkte.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure wasserfrei, Natriumedetat, Magnesiumstearat, Talkum, Guarkernmehl, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Mannitol (E421).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Thyrex 25 / 50 / 75 Mikrogramm – Tabletten:

Triplex/Aluminium-Folie: 18 Monate

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung: 24 Monate

Thyrex 100 / 125 Mikrogramm – Tabletten:

Triplex/Aluminium-Folie: 24 Monate

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung: 36 Monate

Thyrex 160 Mikrogramm – Tabletten:

Triplex/Aluminium-Folie: 24 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Triplex/Aluminium-Folie:*

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

*Aluminium/Aluminium-Blisterpackung:*

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Triplex/Aluminium-Folie oder aus Aluminium/Aluminium-Folie.  
10 Tabletten pro Blisterstreifen.

Thyrex 25 Mikrogramm – Tabletten: 10, 30 und 100 Stück  
Thyrex 50 Mikrogramm – Tabletten: 30 und 100 Stück  
Thyrex 75 Mikrogramm – Tabletten: 10, 30 und 100 Stück  
Thyrex 100 Mikrogramm – Tabletten: 30 und 100 Stück  
Thyrex 125 Mikrogramm – Tabletten: 10, 30 und 100 Stück  
Thyrex 160 Mikrogramm – Tabletten: 30 und 100 Stück

Blisterpackungen mit oder ohne Tablettenschuber.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thyrex 25 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 1-26746  
Thyrex 50 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 13715  
Thyrex 75 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 1-26747  
Thyrex 100 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 13716  
Thyrex 125 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 1-26748  
Thyrex 160 Mikrogramm – Tabletten: Z.Nr.: 1-18797

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

	Datum der Erteilung der Zulassung	Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
Thyrex 25 Mikrogramm – Tabletten	27.10.2006	01.02.2012
Thyrex 50 Mikrogramm – Tabletten	30.03.1984	01.02.2012
Thyrex 75 Mikrogramm – Tabletten	27.10.2006	01.02.2012
Thyrex 100 Mikrogramm – Tabletten	30.03.1984	01.02.2012
Thyrex 125 Mikrogramm – Tabletten	27.10.2006	01.02.2012
Thyrex 160 Mikrogramm – Tabletten	20.10.1989	15.04.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2024

### REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig