

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levohelm 25 Mikrogramm/5 ml Lösung zum Einnehmen
Levohelm 50 Mikrogramm/5 ml Lösung zum Einnehmen
Levohelm 100 Mikrogramm/5 ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium
5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium
5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219): 9 mg pro 5 ml Dosis
Glycerol: 3780 mg pro 5 ml Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare farblose Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levohelm ist angezeigt zur Behandlung von Hypothyreose (kongenital oder erworben), nichttoxische diffuse Struma, Struma in Verbindung mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen ist grundsätzlich auf individueller Basis unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens, der Ergebnisse biochemischer Tests und regelmäßiger Kontrolluntersuchungen festzulegen.

Die individuelle Tagesdosis ist auf Grundlage von labordiagnostischen und klinischen Untersuchungen zu bestimmen. Da einige Patienten erhöhte Konzentrationen von T4 und fT4 aufweisen, stellt die basale Serumkonzentration des schilddrüsenstimulierenden Hormons eine zuverlässigere Grundlage für die nachfolgende Behandlung dar.

Patienten, deren Therapie von der Lösung zum Einnehmen auf die Tabletten umgestellt wird oder umgekehrt, sind engmaschig zu beobachten. Dies gilt auch, wenn Patienten auf andere Levothyroxin-haltige Lösungen zum Einnehmen umgestellt werden.

Hypothyreose (kongenital oder erworben)

Erwachsene, Kinder über 12 Jahre

- Anfangsdosis 50 – 100 Mikrogramm täglich
- Übliche 100 – 200 Mikrogramm täglich

Erhaltungsdosis

Die Anfangsdosis wird alle 3-4 Wochen in Schritten zu 25-50 Mikrogramm angepasst, bis das klinische Ansprechen sowie die Konzentration von Thyroxin und des schilddrüsenstimulierenden Hormons im Plasma darauf hinweisen, dass die Schilddrüsenunterfunktion korrigiert ist und eine Erhaltungsdosis erreicht wurde.

Im Fall einer Hypothyreose wird die Behandlung in der Regel während des gesamten Lebens fortgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Erhaltungsdosis liegt im Allgemeinen bei 100-150 Mikrogramm pro m² Körperoberfläche.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern mit kongenitaler Hypothyreose, bei denen eine rasche Substitution wichtig ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10-15 Mikrogramm pro kg KG täglich in den ersten 3 Monaten. Danach ist die Dosis entsprechend den klinischen Befunden und den Schilddrüsenhormon- und TSH-Werten individuell anzupassen.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose beläuft sich die empfohlene Anfangsdosis auf 12,5-50 Mikrogramm täglich. Die Dosis ist langsam alle 2-4 Wochen entsprechend den klinischen Befunden und dem Schilddrüsenhormon und TSH-Werten anzupassen, bis die volle Substitutionsdosis erreicht ist.

Kleinkinder erhalten die Tagesgesamtdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit des Tages.

Nichttoxische diffuse Struma oder Struma in Verbindung mit einer Hashimoto-Thyreoiditis

Die empfohlene Dosis beträgt 50-200 Mikrogramm/Tag.

Bei Patienten mit nichttoxischer diffuser Struma und normalen T4- und TSH Werten kann eine Behandlung mit Levothyroxin in Betracht gezogen werden. Wenn es nach 6-12 Monaten zu keiner wahrnehmbaren Verminderung der Strumagröße gekommen ist, sollte die Thyroxintherapie beendet werden.

Im Fall einer nichttoxischen Struma und einer Struma in Verbindung mit einer Hashimoto-Thyreoiditis wird die Behandlung in der Regel während des gesamten Lebens fortgeführt.

Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 150-300 Mikrogramm/Tag.

Erwachsene und ältere Patienten

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sowie bei Patienten mit schwerer oder seit längerer Zeit bestehender Hypothyreose ist die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig einzuleiten. Die Behandlung ist mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen (zum Beispiel 12,5 Mikrogramm/Tag), die dann unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormone langsam und in größeren Zeitabständen zu steigern (zum Beispiel langsame Steigerung um 12,5 Mikrogramm/Tag alle 14 Tage). Daher ist gegebenenfalls eine Dosierung in Betracht zu ziehen, die unter der optimalen Dosierung für eine komplette Ersatztherapie liegt und somit nicht zu einer vollständigen Korrektur der TSH-Werte führt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Levohelm ist vorzugsweise als Einzeldosis auf leeren Magen einzunehmen, üblicherweise vor dem Frühstück. Die Dosen sind in einem Intervall von mehreren Stunden zu trennen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ohne ausreichende Kortikosteroidbehandlung, unbehandelte Hypophysen-Insuffizienz und unbehandelte Thyreotoxikose
- Die Behandlung mit Levohelm darf nicht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis eingeleitet werden.
- Eine Kombinationstherapie mit Levothyroxin und einem Thyreostatikum (zur Behandlung von Hyperthyreose) ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen sind bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardinsuffizienz, Hypertonie, Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz und älteren Patienten vorsichtig anzuwenden.

Im Falle einer Nebennierenrindeninsuffizienz ist diese vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin durch eine angemessene Ersatzbehandlung zu behandeln, um eine akute Nebenniereninsuffizienz zu verhindern (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Levothyroxin bei Diabetikern oder bei Patienten unter Glykosiden sollte ebenfalls vorsichtig erfolgen.

Eine subklinische Hyperthyreose kann mit Knochenverlust assoziiert sein. Um das Risiko einer Osteoporose möglichst gering zu halten, sollte die Dosis von Levothyroxin-Natrium auf die geringstmögliche wirksame Dosis titriert werden.

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

Bei sekundärer Hypothyreose ist vor Einleitung der Substitutionstherapie die Ursache abzuklären. Gegebenenfalls muss im Fall einer kompensierten Nebennierenrindeninsuffizienz eine Ersatztherapie begonnen werden.

Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie sollte vor der Behandlung ein TRH-Test oder eine Suppressionsszintigraphie durchgeführt werden.

Levothyroxin sollte nicht bei hyperthyreoter Stoffwechsellage angewendet werden, außer im Rahmen einer gleichzeitigen Supplementierung während einer medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose mit Thyreostatika.

Schilddrüsenhormone eignen sich nicht für eine Gewichtsreduktion. Physiologische Dosen induzieren bei euthyreoten Patienten keinerlei Gewichtsabnahme. Supraphysiologische Dosen können schwere oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen besitzen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Substanzen zur Gewichtsreduktion und insbesondere mit sympathomimetischen Aminen (siehe auch Abschnitt 4.9).

Die Anfertigung einer prätherapeutischen EKG-Aufnahme ist sinnvoll, da durch eine Hypothyreose induzierte Veränderungen mit Hinweisen auf eine Ischämie verwechselt werden könnten. Bei einem zu raschen Anstieg des Metabolismus (der zu Diarrhoe, Nervosität, beschleunigtem Puls, Insomnie, Tremor und zuweilen zu anginösem Schmerz bei latenter Myokardischämie führt), sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung 1-2 Tage lang unterbrochen und dann in einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.

Ist ein Levothyroxin-Behandlungsschema einmal festgelegt, sollte die Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges Arzneimittel nur unter Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter erfolgen. Die Überwachung des therapeutischen Gleichgewichts beim Wechsel von Levothyroxin-Arzneimittel ist bei bestimmten Risikopatienten in folgenden Kategorien von besonderer Bedeutung: Patienten, die wegen Schilddrüsenkrebs behandelt werden, aber auch an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herz- oder Koronar-Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen) leiden, Schwangere, Kinder und ältere Menschen sowie in bestimmten Situationen, in denen das therapeutische Gleichgewicht besonders schwer zu erreichen war.

Dieses Arzneimittel enthält:

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Eltern von Kindern, die mit einem Schilddrüsenhormon behandelt werden, sind daraufhinzuweisen, dass es in den ersten wenigen Therapiemonaten zu partiellem Haarausfall kommen kann. Dieser Effekt ist jedoch in der Regel vorübergehender Natur und das Haarwachstum setzt anschließend üblicherweise wieder ein.

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

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkungen von Warfarin, Dicoumarol, Acenocoumarol, Phenindion und wahrscheinlich auch von anderen Antikoagulantien werden durch die gleichzeitige Anwendung von Schilddrüsenpräparaten verstärkt.

Bei zwei Patienten unter Levothyroxin wurde darüber berichtet, dass Lovastatin in einem Fall eine Hypothyreose und im zweiten Fall eine Hyperthyreose induzierte. Unter gleichzeitiger Behandlung mit entzündungshemmenden Mitteln wie Phenylbutazon oder Acetylsalicylsäure und Levothyroxin wurden falsch erniedrigte Gesamtplasmaspiegel beobachtet. Levothyroxin beschleunigt die Metabolisierung von Propranolol.

Falls bei Patienten unter Digitalis eine Therapie mit Levothyroxin eingeleitet wird, muss die Digoxin-Dosis eventuell angepasst werden, bei hyperthyreoten Patienten ist im Behandlungsverlauf gegebenenfalls eine langsame Steigerung der Digoxin-Dosis nötig, da die Patienten anfangs relativ empfindlich auf Digoxin reagieren.

Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen erhöhen den metabolischen Bedarf und sollten nur vorsichtig zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, welche die Herzfunktion beeinflussen, etwa Sympathomimetika, da dieser Effekt dadurch verstärkt werden könnte.

Schilddrüsenhormone können außerdem die Empfindlichkeit der Katecholamin-Rezeptoren erhöhen. Amiodaron kann die Wirkungen von Schilddrüsenhormonen, die bei der Behandlung der Hypothyreose eingesetzt werden, reduzieren.

Die antidepressive Reaktion auf Imipramin, Amitriptylin und möglicherweise auch auf andere trizyklische Antidepressiva kann bei gleichzeitiger Anwendung von Levothyroxin beschleunigt werden.

Die Wirkungen von Levothyroxin können bei gleichzeitiger Gabe von Sertralin abgeschwächt sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ketamin wurde vereinzelt über ausgeprägte Hypertonie und Tachykardie berichtet.

Einige Arzneimittel, wie Lithium, wirken unmittelbar auf die Schilddrüse und hemmen die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen, was zu einer klinischen Hypothyreose führt.

Die Resorption von Levothyroxin im Darm wird durch Sucralfat, Natriumpolystyrolsulfonat oder Cholestyramin reduziert.

Colesevelam: In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden hat Colesevelam den AUC- und Cmax-Wert von Levothyroxin verringert, wenn die Einnahme gleichzeitig bzw. nach einer Stunde erfolgte. Keine Wechselwirkung wurde beobachtet, wenn Colesevelam frühestens vier Stunden nach Levothyroxin eingenommen wurde.

Cimetidin, Aluminiumhydroxid, Calciumcarbonat und Eisensulfat vermindern ebenfalls die Resorption von Levothyroxin aus dem GI-Trakt. Levothyroxinhaltige Arzneimittel sollten daher mindestens 2 Stunden vor der Verabreichung dieser Arzneimittel eingenommen werden.

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Rifampicin und Levothyroxin mit einer verstärkten Metabolisierung von Levothyroxin einhergeht.

Angesichts der potentiellen Wechselwirkung mit hypoglykämischen Substanzen sollten diabetische Patienten im Hinblick auf einen gesteigerten Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika überwacht werden.

Östrogen, östrogenhaltige Präparate und orale Kontrazeptiva können den Bedarf an Levothyroxin erhöhen.

Umgekehrt können Androgene und Kortikosteroide die Serumkonzentration Thyroxin-bindender Globuline vermindern.

Bei einem unter Behandlung mit Levothyroxin stabilisierten Patienten wurde nach Gabe von Chloroquin mit Proguanil zur Malariaphylaxe eine erhöhte Konzentration des schilddrüsenstimulierenden Hormons festgestellt.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit entzündungshemmenden Mitteln wie Phenylbutazon oder

Acetylsalicylsäure und Levothyroxin wurden falsch erniedrigte Gesamtplasmaspiegel beobachtet.

Proteasehemmer

Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Lopinavir) können die Wirkung von Levothyroxin beeinflussen. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte wird empfohlen. Die Levothyroxin-Dosis ist gegebenenfalls anzupassen.

Sevelamer

Sevelamer kann die Resorption von Levothyroxin vermindern. Es wird daher empfohlen, die Patienten zu Beginn und nach Beendigung der gleichzeitigen Behandlung im Hinblick auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Bei Bedarf ist die Levothyroxin-Dosis anzupassen.

Tyrosinkinasehemmer

Tyrosinkinasehemmer (z. B. Imatinib, Sunitinib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin herabsetzen. Es wird daher empfohlen, die Patienten zu Beginn und nach Beendigung der gleichzeitigen Behandlung im Hinblick auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Bei Bedarf ist die Levothyroxin-Dosis anzupassen.

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Beta-Rezeptorenblocker, Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

Diese Substanzen hemmen die periphere Umwandlung von T4 zu T3.

Amiodaron kann wegen seines hohen Iodanteils sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Im Fall einer nodulären Struma mit einer möglicherweise unerkannten Autonomie ist besondere Vorsicht angebracht.

Enzyminduzierende Arzneimittel

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Barbiturate oder Carbamazepin können die hepatische Clearance von Levothyroxin steigern.

Sojahaltige Produkte

Sojahaltige Produkte können die intestinale Resorption von Levothyroxin vermindern. Daher kann insbesondere zu Beginn und nach Beendigung einer Ernährung mit sojahaltigen Ergänzungsmitteln eine Anpassung der Dosis von Levothelmin nötig sein.

Orlistat

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

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).

Wirkungen von Cytochrom-P-450-induzierenden Arzneimitteln:

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen, was zu reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons führen kann.

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

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

Schwangerschaft

Frauen, die wegen Hypothyreose eine Erhaltungsdosis erhalten und schwanger werden, müssen engmaschig überwacht werden. Im ersten Trimester ist Levothyroxin-Natrium plazentagängig, im zweiten und dritten Trimester weniger. Levothyroxin-Natrium besitzt keine bekannten kanzerogenen oder teratogenen Effekte.

Erhöhte Serum-TSH-Werte können schon in der 4. Schwangerschaftswoche auftreten. Daher sollten schwangere Frauen, die Levothyroxin einnehmen, ihre TSH-Werte zur Bestätigung, dass die mütterlichen Serum-TSH-Werte innerhalb des trimester-spezifischen Schwangerschaftsreferenzbereichs liegen, während jedes Trimesters bestimmen lassen. Ein erhöhter Serum-TSH-Spiegel sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis korrigiert werden. Da postpartale TSH-Werte denen vor der Empfängnis ähnlich sind, sollte die Levothyroxin-Dosis sofort nach der Geburt auf die Dosis vor der Schwangerschaft umgestellt werden. Ein Serum-TSH-Spiegel sollte 6-8 Wochen nach der Geburt bestimmt werden.

Die Behandlung mit Levothyroxin sollte während der Schwangerschaft und insbesondere während der Stillzeit konsequent fortgeführt werden. Eine Erhöhung der erforderlichen Dosierung während der Schwangerschaft ist möglich.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass sich beim Menschen unter der empfohlenen therapeutischen Dosis keine Hinweise auf arzneimittelinduzierte Teratogenität und/oder Fötotoxizität ergaben. Wenn Levothyroxin während der Schwangerschaft in sehr hoher Dosierung angewendet wird, könnte dies negative Auswirkungen auf die fötale und postnatale Entwicklung besitzen.

Eine Kombinationstherapie mit Levothyroxin und Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Eine solche Kombination würde höhere Dosen der Thyreostatika erfordern. Thyreostatika sind plazentagängig und induzieren beim Kind eine Hypothyreose.

Während der Schwangerschaft sollten keine diagnostischen Schilddrüsen-suppressionstests durchgeführt werden, da die Verabreichung radioaktiver Substanzen bei Schwangeren ontraindiziert ist.

Stillzeit

Levothyroxin geht während der Stillzeit in die Muttermilch über, jedoch reichen die im empfohlenen therapeutischen Dosisbereich erreichten Konzentrationen nicht aus, um die Entwicklung einer Hyperthyreose oder die Suppression der TSH-Ausschüttung beim Säugling hervorzurufen.

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 jedoch mit dem natürlichen Schilddrüsenhormon identisch ist, ist nicht damit zu rechnen, dass Levothelmin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Auswirkungen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in der Regel auf eine übermäßig hohe Dosierung zurückzuführen und entsprechen der Hyperthyreose-Symptomatik (siehe Abschnitt 4.9): Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, Tachykardie, Zephalalgie, Menstruationsstörungen, Pseudotumor cerebri, Krämpfe in der Skelettmuskulatur, Kopfschmerzen, Unruhe, Erregbarkeit, Gesichtsrötung, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4), Schwitzen, Diarrhoe, starker Gewichtsverlust und Muskelschwäche, Insomnie, Tremor, Fieber, Erbrechen, Palpitationen und Hitzeunverträglichkeit. Diese Reaktionen klingen üblicherweise nach einer Dosisreduktion bzw. nach Absetzen der Behandlung wieder vollständig ab.

Außerdem wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Ödem und Angioödem berichtet.

Über die Verschlechterung einer Kardiopathie wurde ebenfalls berichtet (Herzversagen, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen). Darüber hinaus besteht bei Kindern die Möglichkeit einer Hyperkalziurie.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Ein erhöhter T3-Wert ist ein zuverlässigerer Indikator für eine Überdosierung als ein erhöhter T4- oder fT4-Wert.

Akute Vergiftungen sind in der Regel von mittlerer Schwere, wenn keine kardiale Vorgeschichte vorliegt, auch bei versehentlicher Einnahme bei Kindern. In symptomatischen Fällen können klinische Wirkungen innerhalb weniger Stunden auftreten oder bei einer Einzeldosis um einige Tage verzögert werden und ein oder mehrere Anzeichen einer Thyreotoxikose beinhalten (siehe unten).

Im Falle einer Überdosierung treten Symptome auf, die eine deutliche Zunahme der Stoffwechselaktivität aufweisen (siehe Abschnitt 4.8). Bei wiederholten Dosen von suprathérapeutischen Dosen wurden die folgenden Anzeichen einer Hyperthyreose beobachtet und definieren in den schwerwiegenden Fällen einen Zustand der Thyrotoxikose:

- Verdauungsstörungen: Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, erhöhter Appetit, Abnehmen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Tachykardie, Vorhofflimmern, Arrhythmie oder

Extrasystolen, Bluthochdruck, Brustschmerzen, Angina, kongestive Herzinsuffizienz, kardiogener Kollaps.

- Allgemeine Störungen: Fieber, Rötung der Haut, Schwitzen.
- Neurologische Störungen: Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Unruhe, Verwirrung, Mydriasis, Krämpfe bei prädisponierten Patienten, Bewusstseinsstörungen, Koma, akute Psychose.

Die Symptome können sich in Form von ausgeprägtem beta-adrenergen Effekten wie Tachykardie, Angstzustände, Agitiertheit und Hyperkinese äußern. Sie lassen sich mit Beta-blockern abschwächen. Wurden sehr hohe Dosen eingenommen, kann eine Plasmapherese erwogen werden. Nach einer Überdosierung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, wurden bei epileptischen Patienten seltene Anfallsfälle berichtet.

Die Schilddrüsenkrise wurde gelegentlich nach massiver oder chronischer Intoxikation und Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Koma und Tod gemeldet. Je nach Ausmaß der Überdosierung wird empfohlen, dass der Patient die Einnahme des Produkts einstellt und sich einer Untersuchung unterzieht.

Eine Überdosierung lässt sich, wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, mittels Magenspülung/induziertem Erbrechen behandeln. Die Gabe von Propranolol und sonstige unterstützende Maßnahmen dienen der Aufrechterhaltung der Zirkulation. Thyreostatika wie Propylthiouracil und Lithium bringen wegen der verzögerten Resorption/des späten Wirkungseintritts wahrscheinlich keinen Nutzen im Sinne der Vermeidung einer thyreotoxischen Krise.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01

Thyroxin (T4) ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das Iod enthält und von der Schilddrüse gebildet wird. Es wird im peripheren Gewebe zu der aktiveren Substanz Triiodthyronin (T3) umgewandelt. T3-Rezeptoren finden sich auf Zellmembranen, Mitochondrien und Zellkernen. Schilddrüsenhormone werden für das normale Wachstum und die normale Entwicklung des Körpers, vor allem des Nervensystems, benötigt. Sie steigern die basale Stoffwechselrate des gesamten Körpers und besitzen stimulierende Wirkungen auf Herz, Skelettmuskulatur, Leber und Nieren.

Das in Levohelm enthaltene synthetische Levothyroxin besitzt die gleiche Wirkung wie das natürlich vorkommende von der Schilddrüse gebildete Thyroxin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levothyroxin-Natrium wird unvollständig und in unterschiedlichem Ausmaß aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung

Levothyroxin wird nahezu vollständig an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Thyroxin-bindendes Globulin, nur ungefähr 0,03% des Levothyroxins bleiben ungebunden. Das ungebundene Levothyroxin wird zu Triiodthyronin umgewandelt.

Biotransformation

Levothyroxin unterliegt einer starken Metabolisierung in Schilddrüse, Leber, Niere und Adenohypophyse sowie, in gewissem Maß, einem enterohepatischen Kreislauf. Ein Teil des

Levothyroxin wird zu Triiodthyronin metabolisiert.

Es existieren vier wesentliche Metabolisierungswege:

- 1) Deiodierung zu Triiodthyronin (aktiv) - T₃ - oder zum reversen Triiodthyronin (inaktiv). Die weitere Deiodierung von T₃ führt zur Bildung von Thyroessigsäure.
- 2) Deaminierung zum Tetron
- 3) Konjugierung zum Glucuronid oder Sulfat.
- 4) Etherbrückenspaltung zu Diiodtyrosinen.

Der bedeutendste Metabolisierungsweg ist die Deiodierung.

Elimination

Levothyroxin wird mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden, teilweise als freie Substanz und teilweise in Form von Konjugaten und deiodierten Metaboliten. 30-55% der Levothyroxin-Dosis werden mit dem Urin und 20-40% mit den Fäzes ausgeschieden.

Die Halbwertszeit beträgt 7 Tage, kann jedoch in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus kürzer oder länger ausfallen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Levothyroxin hat eine sehr geringe akute Toxizität.

Chronische Toxizität:

Die chronische Toxizität von Levothyroxin wurde an verschiedenen Tierarten (Ratten, Hunden) untersucht. Bei hohen Dosen wurden Anzeichen von Hepatopathie, vermehrtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie Veränderung des Organgewichts bei Ratten festgestellt.

Reproduktionstoxizität:

Reproduktionstoxizitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität:

Es sind keine Informationen zur Mutagenität verfügbar. Bisher gibt es keinerlei Hinweise, die auf Schaden der Nachkommen aufgrund von Veränderungen der Genome verursacht von Thyroidhormonen schließen lassen.

Karzinogenität:

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren mit Levothyroxin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Citronensäure-Monohydrat
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219)
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Anbruch:

25 Mikrogramm: 24 Monate

50 Mikrogramm: 24 Monate

100 Mikrogramm: 21 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: Nicht über 25°C lagern und innerhalb von 8 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen: Bernsteinfarbene Glasflaschen (Typ III)

Verschluss: kindersicherer Originalitätsverschluss

Packungsgröße(n): 75 ml, 100 ml und 2 x 75 ml

Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu 5 ml mit Markierungen in Schritten zu 0,1 ml mit einem an den Flaschenhals angepassten Spritzenadapter für die Flasche

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 für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HELM Pharmaceuticals GmbH
Nordkanalstrasse 28
20097 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

25 Mikrogramm: Z.Nr.: 138874

50 Mikrogramm: Z.Nr.: 138875

100 Mikrogramm: Z.Nr.: 138876

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.