

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Syntroxine SOL 13 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 25 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 50 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 75 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 88 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 100 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 112 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 125 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 137 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 150 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 175 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis
Syntroxine SOL 200 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 13 Mikrogramm enthält 13 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

1 ml Lösung zum Einnehmen von Syntroxine SOL 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Farblose bis leicht gelbliche Lösung in einem weißen, undurchsichtigen 1-ml-Einzeldosisbehältnis.

Auf jedem Einzeldosisbehältnis ist ein farbiges Etikett angebracht, auf dem die Stärke der Dosierung und die Bezeichnung des Produkts (Syntroxine SOL) angegeben sind.

Stärke [Mikrogramm]	Farbe
13	Grün
25	Orange
50	Weiß
75	Violett
88	Olivgrün
100	Gelb
112	Rosa
125	Braun
137	Türkis
150	Blau
175	Lila
200	Pink

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus
- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose
- Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom
- Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose
- Schilddrüsen-suppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien.

Die individuelle Tagesdosis ist durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen zu ermitteln.

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

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

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder chronischer Hypothyreose ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen. Es soll zunächst eine niedrige Initialdosis (z. B. 13 Mikrogramm/Tag) gegeben werden, die dann langsam und in längeren Intervallen (z. B. stufenweise Dosiserhöhung um 13 Mikrogramm alle 14 Tage) unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte gesteigert werden soll. Eine Dosierung unterhalb der vollständigen Substitutionsdosis muss hierbei in Betracht gezogen werden.

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

Erwachsene

Dosierung: siehe Tabelle.

Indikation	Empfohlene Dosierung (Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/Tag)
Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage	75 – 200
Rezidivprophylaxe nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage	75 – 200
Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose: – initial – Erhaltungsdosis	25 – 50 100 – 200
Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose	50 – 100
Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom	150 – 300
Diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest	2 x 100 oder 1 x 200 (über 14 Tage vor Durchführung der Szintigraphie)

Kinder und Jugendliche

Die Erhaltungsdosis liegt normalerweise bei 100 bis 150 Mikrogramm pro m² Körperoberfläche.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird eine Anfangsdosis von 10 bis 15 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Tag für die ersten drei Monate empfohlen. Anschließend muss die Dosis anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte angepasst werden.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose liegt die empfohlene Anfangsdosis bei 13 bis 50 Mikrogramm pro Tag. Diese Anfangsdosis wird bis zum Erreichen der vollen Substitutionsdosis alle 2 bis 4 Wochen entsprechend der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte schrittweise gesteigert.

Dauer der Anwendung

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

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

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis Levothyroxin wird am besten morgens nüchtern mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück als Einzeldosis eingenommen.

Kleinkindern wird das Arzneimittel mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit des Tages gegeben.

Syntroxine SOL kann in Wasser gelöst oder direkt in den Mund gegeben werden:

- Für die Einnahme in Wasser muss der gesamte Inhalt aus einem Einzeldosisbehältnis in ein Glas oder eine Tasse mit Wasser gegeben werden. Die verdünnte Lösung wird gerührt und sofort eingenommen. Das Glas bzw. die Tasse muss anschließend erneut mit Wasser gefüllt

und leer getrunken werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Einzeldosis eingenommen wurde. Syntroxine SOL darf ausschließlich in Wasser gelöst werden. Erst unmittelbar vor der Einnahme darf das Einzeldosisbehältnis geöffnet und die Lösung hergestellt werden.

- Zur direkten Einnahme der Lösung (ohne Wasser) wird der gesamte Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses direkt in den Mund oder auf einen Löffel gepresst und sofort eingenommen. Bei Neugeborenen und Kleinkindern wird der gesamte Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses direkt in die Wangentasche oder auf einen Löffel gepresst und sofort verabreicht.
- Um die Lösung aus dem Einzeldosisbehältnis zu entnehmen, wird zunächst die obere Kappe abgedreht und der Inhalt aus dem Behältnis mit der Öffnung nach unten durch langsames Drücken auf den mittleren weichen Bereich des Behältnisses zwischen Zeigefinger und Daumen herausgepresst. Dann den Druck für **einige Sekunden** lösen.
- Diesen Vorgang **mindestens fünf Mal** wiederholen, während das Behältnis weiterhin mit der Öffnung nach unten gehalten wird, **bis keine Flüssigkeit mehr aus dem Behältnis tropft**.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Syntroxine SOL.

Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Bei sekundärer Hypothyreose muss vor Einleitung einer Substitutionstherapie die Ursache abgeklärt werden. Falls erforderlich muss bei Vorliegen einer kompensierten Nebennierenrindeninsuffizienz eine entsprechende Substitutionstherapie eingeleitet werden.

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

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

Bei Verdacht auf Autonomie der Schilddrüse ist ein TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm durchzuführen.

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

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

Schilddrüsenhormone sind nicht zur Gewichtsreduktion geeignet. Bei euthyreoten Patienten führen physiologische Dosen nicht zu einem Gewichtsverlust. Supraphysiologische Dosen können schwere oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn sie mit bestimmten gewichtsreduzierenden Substanzen, d.h. sympathomimetischen Aminen kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

Hinweise zu Diabetikern und zu Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, siehe Abschnitt 4.5.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen. Das Risiko einer Interferenz steigt bei höheren Dosen von Biotin.

Bei der Auswertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen ist eine mögliche Interferenz mit Biotin zu berücksichtigen, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Erscheinungsbild festgestellt wird.

Bei Patienten, die biotinhaltige Arzneimittel oder Produkte einnehmen, sollte bei Anforderung eines Schilddrüsenfunktionstests das Laborpersonal entsprechend informiert werden. Falls verfügbar, sollten alternative Tests angewendet werden, die für eine Interferenz mit Biotin nicht anfällig sind (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml Lösung zum Einnehmen, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antidiabetika:

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

Cumarinderivate:

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

Colestyramin, Colestipol:

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

Aluminium-, Eisen- oder Calcium-haltige Präparate:

In der Literatur wird berichtet, dass aluminiumhaltige Präparate (Antazida, Sucralfat) zur Wirkungsabschwächung einer Levothyroxingabe führen können. Deshalb soll die Einnahme von Levothyroxin mindestens zwei Stunden vor der Gabe aluminiumhaltiger Präparate erfolgen. Entsprechendes gilt für Arzneimittel, die Eisen- und Calciumsalze enthalten.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat, Phenytoin:

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

Propylthiouracil, Glukokortikoide, Betasympathikolytika, Amiodaron und jodhaltige Kontrastmittel:

Diese Substanzen hemmen die periphere Umwandlung von T4 in T3.

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

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen reduzieren die Wirksamkeit von Levothyroxin und führen zu einem Anstieg von TSH.

Arzneimittel mit Enzym-induzierender Wirkung:

Arzneimittel, die das Enzymsystem der Leber induzieren können, wie z. B. Barbiturate und Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin steigern.

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

Östrogene:

Bei Frauen, die Östrogen-haltige Kontrazeptiva einnehmen oder bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf ansteigen.

Proteasehemmer:

Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Lopinavir) beeinflussen möglicherweise die Wirkung von Levothyroxin. Es sollte eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte erfolgen. Die Levothyroxin-Dosis muss gegebenenfalls angepasst werden.

Sevelamer:

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

Tyrosinkinasehemmer:

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

Orlistat:

Hypothyreose und/oder eine schlecht beherrschte Hypothyreose können auftreten, wenn Orlistat und Levothyroxin gleichzeitig eingenommen werden. Dies könnte auf eine verminderte Aufnahme von Iodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen sein.

Patienten, die Levothyroxin einnehmen, haben vor Beginn einer Behandlung mit Orlistat-haltigen Produkten (z. B. alli) einen Arzt aufzusuchen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zu verschiedenen Zeiten eingenommen und die Dosierung von Levothyroxin angepasst werden muss.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI):

Die gleichzeitige Anwendung mit PPI kann zu einer Abnahme der Absorption der Schilddrüsenhormone führen, da die PPI einen Anstieg des pH-Werts im Magen verursachen. In einer Crossover-Interaktionsstudie an gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige oder zeitlich versetzte (12 Stunden) Verabreichung von 40 mg Omeprazol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und 600 µg oraler Levothyroxin-Lösung die Levothyroxin-Resorption (C_{max} und AUC_{0-2h}) um weniger als 10 %, ohne die Gesamtexposition 48 Stunden nach der Verabreichung (AUC_{0-48h}) zu beeinflussen. Dies deutet zwar nicht auf eine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen der oralen Levothyroxin-Lösung und PPIs hin, aber aufgrund der großen interindividuellen Variabilität beim Ansprechen auf Levothyroxin kann in Einzelfällen eine Wechselwirkung vorliegen. Während der gleichzeitigen Behandlung werden eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine klinische Überwachung empfohlen. Es kann notwendig sein, die Dosis der Schilddrüsenhormone zu erhöhen.

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

Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sojaprodukte:

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Levothyroxin ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Eine Erhöhung der Dosis kann während der Schwangerschaft erforderlich werden.

Schwangerschaft

Die Erfahrung beim Menschen hat gezeigt, dass die Anwendung von Levothyroxin während der Schwangerschaft, im empfohlenen Dosisbereich, zu keiner angeborenen Fehlbildung oder fetalen/neonatalen Toxizität führt. Die neonatale Entwicklung ist abhängig von der Schilddrüsenfunktion der Mutter. Thyroxin ist für die Hirnentwicklung des Säuglings erforderlich. Deshalb muss eine kontinuierliche Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, insbesondere während der

Schwangerschaft, aufrechterhalten werden. Während der Schwangerschaft kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein.

Da es bereits 4 Wochen nach der Empfängnis zu einer Erhöhung von Serum-TSH kommen kann, sind bei Schwangeren, die Levothyroxin einnehmen, in jedem Trimester TSH-Messungen durchzuführen, um sicherzugehen, dass die Serum-TSH-Werte der Mutter in einem Bereich liegen, der für das jeweilige Trimester der Schwangerschaft spezifisch ist. Ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum ist durch eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis zu korrigieren. Da Postpartum-TSH-Spiegel Werten vor der Empfängnis ähneln, soll die Levothyroxin-Dosis sofort nach der Entbindung wieder auf die vor der Schwangerschaft gegebene Dosis zurückgebracht werden. TSH-Spiegel im Serum sind 6-8 Wochen postpartum zu überprüfen.

Stillzeit

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

Anwendung zur Begleittherapie mit Thyreostatika

Während der Schwangerschaft darf Levothyroxin nicht zusammen mit Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose angewendet werden. Levothyroxin macht eine Dosiserhöhung der Thyreostatika erforderlich. Da Thyreostatika die Plazenta leichter passieren als Levothyroxin, kann die Kombinationstherapie beim Fetus eine Hypothyreose hervorrufen. Daher sind während der Schwangerschaft nur Thyreostatika zur Behandlung der Hyperthyreose anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Da Levothyroxin identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, ist nicht zu erwarten, dass Syntroxine SOL einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei sachgemäßer Anwendung und Kontrolle der klinischen Befunde sowie der labordiagnostischen Werte ist das Risiko des Auftretens unerwünschter Wirkungen während der Behandlung mit Syntroxine SOL zu vernachlässigen. Wird die Dosisstärke nicht vertragen oder werden versehentlich, bezogen auf den individuellen Bedarf, supraphysiologische Dosen erreicht (z. B. Überdosierung), können Symptome auftreten, die mit denen einer Hyperthyreose vergleichbar sind, z. B. Tachykardie, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Krämpfe, Flush, Fieber, Erbrechen, Menstruationsstörungen, Pseudotumor cerebri, Tremor, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme und Durchfall.

In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für einige Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkung verschwunden ist, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosierung wieder aufgenommen werden.

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

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) wurden nach deren Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 – Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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 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

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

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

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

Bei Überschreiten der individuellen Dositoleranzgrenze wurde in Einzelfällen bei prädisponierten Patienten über Krampfanfälle berichtet.

Eine Überdosierung von Levothyroxin kann zu Symptomen von Hyperthyreose führen und eine akute Psychose auslösen, besonders bei prädisponierten Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone

ATC-Code: H03A A01

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichtes Levothyroxin wird fast ausschließlich aus dem oberen Abschnitt des Dünndarms resorbiert. In Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung beträgt die Resorptionsrate bis zu maximal 80 %. Der T_{\max} -Wert liegt zwischen 1 bis 5 Stunden.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität:

Studien zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) durchgeführt. Nach Gabe hoher Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte beobachtet.

Reproduktionstoxizität:

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität:

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

Karzinogenität:

Langzeitstudien am Tier wurden mit Levothyroxin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol 85%

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

Nach Öffnen des Beutels: 15 Tage.

Nach Anbruch eines Einzeldosisbehältnisses muss das Produkt umgehend verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des geöffneten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, undurchsichtiges, 1-ml-Einzeldosisbehältnis aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) in einem Beutel aus Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen (PET/Alu/PE), mit jeweils einen Streifen von 5 Einzeldosen.

Packungsgröße: 30 Einzeldosisbehältnisse.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Syntroxine SOL 13 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139113
Syntroxine SOL 25 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139110
Syntroxine SOL 50 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139109
Syntroxine SOL 75 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139114
Syntroxine SOL 88 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139115
Syntroxine SOL 100 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139112
Syntroxine SOL 112 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139118
Syntroxine SOL 125 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139117
Syntroxine SOL 137 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139120
Syntroxine SOL 150 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139119
Syntroxine SOL 175 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139116
Syntroxine SOL 200 Mikrogramm Lösung zum Einnehmen	Z. Nr.: 139111

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. September 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.