

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jodthyrox[®], Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Jodthyrox enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium + 130,8 Mikrogramm Kaliumiodid, entsprechend 100 Mikrogramm Iod.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Fast weiße, runde, beiderseits flache Tablette mit facettiertem Rand und beidseitiger Teilungsrille sowie Prägung EM 45 auf einer Tablettenseite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Iodmangelstruma und Ergänzung des Iodbedarfs, insbesondere bei:

- euthyreoter Struma des Jugendlichen
- euthyreoter Struma diffusa des Erwachsenen und in der Schwangerschaft
- zur Rezidivprophylaxe nach Operation einer Iodmangelstruma.

Hinweis:

Vor Umstellung auf das Kombinationspräparat sollte eine Behandlung/Einstellung mit reinen Schilddrüsenhormonpräparaten in der Regel vorangegangen sein. In der Regel ist eine zusätzliche Gabe von Iod neben Schilddrüsenhormon bei jüngeren Patienten (unter 40 Jahren) mit Kropf und einem in der Anamnese erhobenen ernährungsbedingten Iodmangel angezeigt.

Da nach einer maximal 1–2-jährigen Behandlung in der Regel keine weitere Verkleinerung oder Rückbildung des Kropfes zu erwarten ist, sollte Jodthyrox danach nicht weiter eingenommen werden, es sei denn, der betreuende Arzt hält eine Weiterbehandlung für begründet. Nach Absetzen von Jodthyrox empfiehlt sich eine Weiterbehandlung mit einem Iodpräparat in prophylaktischer Dosierung, wenn eine ausreichende Iodzufuhr über die Nahrung nicht gewährleistet werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initial:

½ Tablette Jodthyrox täglich. Nach 2–4 Wochen wird die Dosis in Abhängigkeit vom Alter und Körpergewicht bzw. dem Bedarf des Patienten auf die Erhaltungsdosis erhöht.

Erhaltungsdosis:

Erwachsene und Jugendliche: 1 Tablette täglich.
Während der Gravidität 1–1½ Tabletten täglich.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Jodthyrox sollte als einmalige Tagesdosis morgens nüchtern ½ Stunde vor dem Frühstück, möglichst mit etwas Flüssigkeit (z. B. einem halben Glas Wasser), erfolgen.

Anwendungsdauer

Die Anwendung erfolgt für einige Monate bis lebenslang.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levothyroxin-Natrium oder Kaliumiodid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifeste Hyperthyreose
- autonomes Schilddrüsenadenom, fokale und diffuse Autonomien der Schilddrüse
- unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Therapie mit Jodthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie sollten folgende Krankheiten ausgeschlossen bzw. behandelt werden:

Koronarinsuffizienz, Angina pectoris, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Hypophysen- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz.

Bei Einleitung einer Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei Patienten mit Risiko für psychotische Störungen wird empfohlen, mit einer niedrigen Levothyroxin-Dosis zu beginnen und die Dosierung bei Therapiebeginn langsam zu steigern. Eine Überwachung des Patienten ist angezeigt. Sollten Anzeichen für psychotische Störungen auftreten, ist eine Anpassung der Levothyroxin-Dosierung in Betracht zu ziehen.

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

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist das der Fall, so muss zunächst substituiert werden (Hydrocortison).

Autonomien in der Schilddrüse sind durch eine gezielte Diagnostik vor Beginn der Therapie mit Jodthyrox auszuschließen.

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 Levothyroxin-Therapie hypothyreoter postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporose-Risiko aufweisen, sollte zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Levothyroxin einnehmen, sollten vor Therapiebeginn, bei Therapieabbruch oder Änderung der Therapie mit Orlistat angehalten werden, einen Arzt aufzusuchen, da Orlistat und Levothyroxin möglicherweise zeitversetzt eingenommen werden müssen und die Levothyroxin-Dosierung eventuell angepasst werden muss. Darüber hinaus wird empfohlen, die Serumhormonspiegel des Patienten zu überwachen.

Schilddrüsenhormone sollen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten führt eine Behandlung mit Levothyroxin nicht zu einer Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen. Hohe Dosen von Levothyroxin sollten nicht mit bestimmten Substanzen zur Gewichtsreduktion, d. h. Sympathomimetika, kombiniert werden.

Sollte ein Wechsel zu einem anderen levothyroxinhaltigen Arzneimittel nötig sein, wird aufgrund des potentiellen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenstoffwechsellage eine engmaschige Kontrolle empfohlen. Diese umfasst klinische und labor-diagnostische Untersuchungen während der Umstellungsphase. Bei einigen Patienten könnte eine Dosisanpassung nötig werden.

Eine Sättigung der Schilddrüse mit Iod kann die optimale Aufnahme von Radioiod zur Diagnostik oder Therapie verhindern. Es wird empfohlen, eine Iodgabe vor solchen Maßnahmen zu vermeiden.

Bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring soll die Anwendung von Jodthyrox mit Vorsicht erfolgen, da beschrieben wurde, dass eine Iodexposition eine Dermatitis herpetiformis Duhring bei einigen Patienten triggern kann.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

Biotin kann Immunoassays 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 (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Levothyroxin:

Protease-Inhibitoren:

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Lopinavir) können die Wirksamkeit von Levothyroxin beeinflussen. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte wird empfohlen. Falls erforderlich, muss die Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Phenytoin:

Phenytoin kann die Wirkung von Levothyroxin durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung beeinflussen, dadurch kommt es zu einer Erhöhung des fT4- und fT3-Anteils. Andererseits führt Phenytoin zu einer verstärkten Metabolisierung von Levothyroxin in der Leber. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Werte wird empfohlen.

Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf andere Arzneimittel

Antidiabetika:

Levothyroxin kann die Wirkung von Antidiabetika vermindern. Deshalb müssen die Blutzuckerspiegel zu Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie häufig kontrolliert und die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ggf. angepasst werden.

Cumarinderivate:

Die Wirkung einer Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen kann verstärkt werden, da Levothyroxin Antikoagulantien aus ihrer Plasmaeiweißbindung verdrängt; dies kann, besonders bei älteren Patienten, das Blutungsrisiko erhöhen, z. B. Blutungen im ZNS und gastrointestinale Blutungen. Bei Beginn und während der Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter erforderlich, ggf. ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen.

Die folgenden Arzneimittel verstärken die Wirkung der Schilddrüsenhormone

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat:

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

Die folgenden Arzneimittel vermindern die Wirkung der Schilddrüsenhormone

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.

Orlistat:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kon-

trolle der Unterfunktion auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen.

Sevelamer:

Sevelamer kann zu einer verminderten Absorption von Levothyroxin führen. Deshalb wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei Beginn und am Ende einer Kombinationsbehandlung zu überwachen. Ggf. muss die Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Tyrosinkinase-Inhibitoren:

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin vermindern. Deshalb wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei Beginn und am Ende einer Kombinationsbehandlung zu überwachen. Ggf. muss die Levothyroxin-Dosis angepasst werden.

Colestyramin, Colestipol:

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

Aluminium-, Eisen- und Calciumsalze:

In der Literatur wird berichtet, dass aluminiumhaltige Präparate (Antazida, Sucralfat) zur Wirkungsabschwächung einer Levothyroxingabe führen können. Deshalb sollte die Einnahme von Jodthyrox mindestens zwei Stunden vor der Gabe aluminiumhaltiger Präparate erfolgen.

Entsprechendes gilt für eisen- und calciumsalzhaltige Arzneimittel.

Propylthiouracil, Glucocorticoide, Beta-Sympatholytika, Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel:

Diese Substanzen inhibieren die periphere Konversion von T4 in T3.

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

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

Diese Substanzen setzen die Wirksamkeit von Levothyroxin herab und führen zu einem TSH-Anstieg.

Arzneimittel mit Enzym-induzierender Wirkung:

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Barbiturate, Carbamazepin oder 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.

Östrogene:

Bei Frauen, die Östrogen-haltige Kontrazeptiva einnehmen oder bei postmenopau-

salen Frauen unter Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf ansteigen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Sojaprodukte:

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

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

Biotin kann Immunoassays 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).

Kaliumiodid:

Thyreostatika hemmen die Überführung von Iod in organische Bindung innerhalb der Schilddrüse und können dadurch goiterogen wirken.

Die thyreoidale Iodaufnahme wird kompetitiv durch Substanzen gehemmt, die über den gleichen „trapping“-Mechanismus wie Iodid in die Schilddrüse eingeschleust werden (z. B. Perchlorat, das darüber hinaus die Rezyklulation von Iod innerhalb der Drüse hemmt), ebenso durch Substanzen, die selbst nicht transportiert werden, wie Thiocyanat (bei Konzentrationen über 5 mg/dl).

Iodaufnahme und Iodumsatz der Schilddrüse werden durch TSH (Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon) stimuliert.

Die gleichzeitige Behandlung mit hohen Iodosen, die die Hormoninkretion der Schilddrüse hemmen, und Lithiumsalzen kann die Entstehung einer Struma und Hypothyreose begünstigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Jodthyrox ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Eine Erhöhung der Dosis kann während der Schwangerschaft erforderlich werden. Exzessiv hohe Schilddrüsenhormon-Dosen während der Schwangerschaft können sich negativ auf die fetale und postnatale Entwicklung auswirken.

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.

Schwangerschaft

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es keine Anhaltspunkte für eine Substanz-induzierte Teratogenität und/oder Foetotoxizität beim Menschen im empfohlenen Dosierungsbereich von Jodthyrox gibt.

Stillzeit

Levothyroxin wird in die Muttermilch sezerniert, die erreichten Konzentrationen im empfohlenen Dosierungsbereich reichen jedoch nicht aus, eine Hyperthyreose oder TSH-Suppression beim Säugling zu erzeugen.

Kaliumiodid ist plazentagängig und wird in die Muttermilch sezerniert. Der Iodgehalt von gleichzeitig verabreichten Nahrungsergänzungsmitteln muss berücksichtigt werden. Eine zusätzliche Iodgabe beim gestillten Säugling ist nicht erforderlich.

In Endemiegebieten ist während der Schwangerschaft eine Iodsupplementierung in Höhe von 150–200 µg anzuraten, aber auf keinen Fall wesentlich zu überschreiten. Auf hohe Iodplasma-Spiegel reagiert der Fetus sehr empfindlich mit einer Hypothyreose und kongenitaler Struma. Iodid wird in der Muttermilch konzentriert und ausgeschieden. Bei Gabe sehr hoher Dosen (mehr als das 10fache des in Jodthyrox enthaltenen Iodids) besteht für den Säugling die Gefahr einer Hypothyreose.

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

Es liegen keine Studien zur Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, vor. Da Iodid jedoch ein Nahrungsergänzungsmittel und Levothyroxin identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, ist nicht zu erwarten, dass Jodthyrox einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

4.8 Nebenwirkungen

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht getragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen, z. B. Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Extrasystolen), Tachykardie, Herzklopfen, pektanginöse Zustände, Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Krämpfe, Flush, Fieber, Erbrechen, Menstruationsstörungen, Pseudotumor cerebri, Tremor, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme, Diarrhoe.

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

Bei Vorliegen großer autonomer Areale in der Schilddrüse kann eine Hyperthyreose bei täglichen Iodgaben von mehr als 150 Mikrogramm manifest werden.

Die Entwicklung von TPO-Antikörpern ist bei Patienten mit einer Disposition für eine Autoimmunerkrankung möglich.

Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Jodthyrox können allergische Reaktionen der Haut (Ausschlag, Urtikaria) und des Respirationstraktes auftreten. Fälle von Angioödem wurden berichtet.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet :
www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 4.8 „Nebenwirkungen“). Abhängig vom Grad der Überdosierung werden eine Unterbrechung der Tabletteneinnahme und eine Kontrolluntersuchung empfohlen.

Symptome können sich äußern als starke betasympathomimetische Wirkungen, wie Tachykardie, Angstzustände, Erregung und Hyperkinesie. 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 einer Hyperthyreose führen und eine akute Psychose auslösen, besonders bei Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen.

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

Die Zufuhr sehr hoher Iodmengen kann zu Haut- und Schleimhautreizungen (z. B. Schnupfen, Konjunktivitis, Speicheldrüenschwellung, Gastroenteritis) führen (Iodismus).

Im Falle einer chronischen Überdosierung mit Kaliumiodid muss die Therapie mit Iodid beendet werden. Bei iodinduzierter Hypothyreose ist Iodid abzusetzen und eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen einzuleiten. Eine iodinduzierte Hyperthyreose wird mit Thyreostatika behandelt. In sehr schweren Fällen ist Intensivtherapie, Plasmapherese oder Thyreoidektomie erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone

ATC-Code: H03AA51

Das in Jodthyrox enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse bevorzugt gebildeten, natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Es wird in den peripheren Organen in 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.

Eine ausreichende Iodversorgung ist Voraussetzung für die endogene Synthese von Schilddrüsenhormonen und die regelrechte Funktion und Morphologie der Schilddrüse. Eine unzureichende Iodzufuhr stellt ein potentielles Krankheitsrisiko dar, sie kann zu endemischer Struma und im Extremfall zu angeborenem Kretinismus führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levothyroxin

Oral appliziertes Levothyroxin wird fast ausschließlich aus dem oberen Dünndarm resorbiert. In Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung beträgt die Resorptionsrate bis zu maximal 80%. T_{max} liegt ungefähr bei 5 bis 6 Stunden.

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

Aufgrund der hohen Proteinbindung ist Levothyroxin weder hämodialysierbar, noch durch eine Hämo-perfusion aus dem Körper zu entfernen.

Die Eliminationshalbwertszeit von Levothyroxin beträgt im Mittel 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 vornehmlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskeln metabolisiert. Die Metaboliten werden über Urin und Faeces ausgeschieden. Die metabolische Clearance liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro Tag.

Iodid

Anorganisches Iod wird nach oraler Gabe fast vollständig im Dünndarm resorbiert. Das Verteilungsvolumen beim Gesunden beträgt im Mittel etwa 23 Liter (38% des Körpergewichtes). Der Serumspiegel von anorganischem Iod liegt normalerweise zwischen 0,1 und 0,5 Mikrogramm/dl. Iodid wird in der Schilddrüse und anderen Geweben wie Speicheldrüsen, Brustdrüse und Magen angereichert. Im Speichel, im Magensaft und in der Muttermilch beträgt die Iodidkonzentration etwa das 30-fache der Plasmakonzentration. Die Iodausscheidung im Urin, meist in Mikrogramm/g Kreatinin angegeben, dient als Indikator für die Iodversorgung, da sie normalerweise mit der täglichen, nahrungsbedingten Iodaufnahme korreliert.

Bioverfügbarkeit

Für Levothyroxin-Natrium wurde aus Euthyrox-100-Tabletten bei Nüchtereinnahme eine Bioverfügbarkeit von $79,6 \pm 3\%$ ermittelt. Die Resorption von Kaliumiodid ist nahezu vollständig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Levothyroxin****Akute Toxizität**

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierespezies (Ratte, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organgewichten bei der Ratte beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien am Tier wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

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

Karzinogenität

Langzeituntersuchungen am Tier wurden mit Levothyroxin nicht durchgeführt.

Kaliumiodid**Akute Toxizität/chronische Toxizität**

Es liegen keine Anhaltspunkte aus akuten und chronischen Toxizitätsstudien vor, dass bislang unbekannte Nebenwirkungen beim Menschen auftreten könnten.

Reproduktionstoxizität

Aus tierexperimentellen Versuchen liegen keine Hinweise auf teratogene Effekte vor. Iodid ist plazentagängig und kann – in hohen Dosen – beim Fetus zu einer Hypothyreose und Struma führen. Iodid wird in die Muttermilch sezerniert und dort konzentriert. Therapeutische Dosen schädigen den Fetus oder das Neugeborene nicht.

Mutagenität, Kanzerogenität

Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor. In-vitro-Untersuchungen

zur Mutagenität zeigten negative Ergebnisse.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° Celsius lagern. Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: PVC-Basisschicht mit Aluminiumdeckfolie.

Originalpackung mit	50 Tabletten
	100 Tabletten
Klinikpackung mit	50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt
Deutschland

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com
Kostenfreie Service-Nummer:
Telefon: 0800 42 88 373

Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

4977.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.07.1984/24.10.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt