

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Thyroxin Jod Winthrop 50 µg/150 µg Tabletten

L-Thyroxin Jod Winthrop 75 µg/150 µg Tabletten

L-Thyroxin Jod Winthrop 100 µg/150 µg Tabletten

L-Thyroxin Jod Winthrop 125 µg/150 µg Tabletten

L-Thyroxin Jod Winthrop 150 µg/150 µg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop 50 µg/150 µg enthält 50 µg Levothyroxin-Natrium und 196,2 µg Kaliumiodid, entspr. 150 µg Iodid(ionen).

1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop 75 µg/150 µg enthält 75 µg Levothyroxin-Natrium und 196,2 µg Kaliumiodid, entspr. 150 µg Iodid(ionen).

1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop 100 µg/150 µg enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium und 196,2 µg Kaliumiodid, entspr. 150 µg Iodid(ionen).

1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop 125 µg/150 µg enthält 125 µg Levothyroxin-Natrium und 196,2 µg Kaliumiodid, entspr. 150 µg Iodid(ionen).

1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop 150 µg/150 µg enthält 150 µg Levothyroxin-Natrium und 196,2 µg Kaliumiodid, entspr. 150 µg Iodid(ionen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde Tabletten, auf der einen Seite eine Bruchkerbe und auf beiden Seiten die Kennung 1T, 2T, 3T, 4T oder 5T.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur Behandlung des einfachen Kropfes ohne gleichzeitige Funktionsstörung, wenn aus ärztlicher Sicht neben einem Schilddrüsenhormon eine zusätzliche Iodgabe angezeigt ist.
- Zur Vorbeugung eines erneuten Kropfwachstums nach operierter oder mit Radioiod behandelte Schilddrüse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Für die individuelle Behandlung stehen Tabletten mit abgestuftem Levothyroxin-Gehalt von 50 bis 150 µg und jeweils 150 µg Iodid zur Verfügung, sodass nur eine Tablette täglich eingenommen werden muss.

Die Dosierungsangaben gelten als Richtlinien. Die individuelle Tagesdosis sollte durch Laborkontrollen und klinische Untersuchungen ermittelt werden.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit schwerer oder lang bestehender Schilddrüsenunterfunktion ist eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen besonders vorsichtig zu beginnen, das heißt, eine niedrige Initialdosis ist zu wählen und diese unter häufigen Schilddrüsenhormonkontrollen langsam und in größeren Zeitabständen zu steigern. Erfahrungsgemäß ist auch bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten mit einer großen Struma eine geringere Dosis ausreichend.

Benigne Struma mit Euthyreose:

Täglich 1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop in der individuell notwendigen Stärke im Bereich von 50–150 µg einnehmen.

Strumarezidivprophylaxe nach medikamentöser Therapie, Schilddrüsenoperation oder Radioiodtherapie:

Täglich 1 Tablette L-Thyroxin Jod Winthrop in der individuell notwendigen Stärke im Bereich von 50–150 µg einnehmen.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen.

Hinweis:

In der Regel ist eine zusätzliche Gabe von Iod neben Schilddrüsenhormon bei jüngeren Patienten (unter vierzig Jahren) mit Kropf und einem in der Anamnese erhobenen ernährungsbedingten Iodmangel angezeigt.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hyperthyreose jeglicher Herkunft,
- latente Hyperthyreose,
- fokale und diffuse Autonomien der Schilddrüse,
- unbehandelte adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat).
- Eine Behandlung mit L-Thyroxin Jod Winthrop darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis.
- hypokomplementämische Vaskulitis,
- Dermatitis herpetiformis Duhring.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie sind folgende Krankheiten oder Zustände auszuschließen bzw. zu behandeln:

- koronare Herzkrankheit,
- Angina Pectoris,
- Hypertonie,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz.

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. In diesen Fällen sind häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist dies der Fall, so muss zunächst substituiert werden (Hydrocortison). Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Bei Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht ist aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion zu Beginn der Levothyroxin-Therapie äußerste Vorsicht geboten, da es zu einem Kreislaufkollaps kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). 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 Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen.

Ältere Strumapatienten mit normaler Schilddrüsenfunktion, die bereits einen Herzinfarkt gehabt haben oder die gleichzeitig an Herzinsuffizienz oder tachykarden Arrhythmien leiden, sollten L-Thyroxin Jod Winthrop nicht einnehmen.

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 Dosisstratifikation von Levothyroxin-Natrium auf die niedrigste 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

Mitteln zur Gewichtsreduktion, vor allem mit Sympathomimetika.

Ist ein Behandlungsschema einmal festgelegt, sollte die Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges Arzneimittel nur unter enger Überwachung der laboridiagnostischen und klinischen Parameter während der Umstellungsphase erfolgen aufgrund des möglichen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wurde das Vorliegen einer relevanten Schilddrüsenautonomie (diffuse Autonomie, autonomes Adenom) oder eines Morbus Basedow (beides sind Kontraindikationen!) übersehen, kann die Einnahme von L-Thyroxin Jod Winthrop eine iodinduzierte Hyperthyreose auslösen. In diesem Fall muss die Einnahme beendet werden.

Bei der Anwendung von L-Thyroxin Jod Winthrop wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) berichtet, die manchmal schwerwiegend waren. Wenn Zeichen und Symptome allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit L-Thyroxin Jod Winthrop abgebrochen und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Besteht der Verdacht auf eine iodvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, ist ein differenziertes Herangehen erforderlich. Überempfindlichkeitsreaktionen auf iodhaltige Röntgenkontrastmittel oder allergische Reaktionen auf iodhaltige Nahrungsmittel werden in der Regel nicht durch den Iodanteil ausgelöst. Dagegen dürfen Patienten mit einer bekannten idiosynkratischen Reaktion auf ein iodhaltiges Arzneimittel (hypokomplementämische Vaskulitis oder Dermatitis herpetiformis Duhring) nicht mit iodhaltigen Arzneimitteln behandelt werden, da höhere Ioddosen eine Exazerbation der Grunderkrankung auslösen.

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 Diabetikern und bei Patienten mit einer Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen siehe Abschnitt 4.5.

L-Thyroxin Jod Winthrop enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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 ggf. anzupassen.

Cumarinderivate:

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten 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 L-Thyroxin Jod Winthrop verabreicht werden.

Gallensäurenkomplexbilddner:

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 L-Thyroxin Jod Winthrop mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat, Protonenpumpeninhibitoren:

– Die Absorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von L-Thyroxin Jod Winthrop mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

– 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 klini-

sche Überwachung empfohlen. Es kann notwendig sein, die Dosis der Schilddrüsenhormone zu erhöhen.

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

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol): Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T₄ in T₃ und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ führen.

Amiodaron und iodhaltige 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 T₄ in T₃, mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T₃ und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von L-Thyroxin Jod Winthrop notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat: Levothyroxin kann durch Salicylate (im Besonderen in Dosen höher als 2,0 g/Tag), Dicumarol, hohe Dosen (250 mg) Furosemid, Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasmaeiweißbindung 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 einer 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, Lithium: Sertralin und Chloroquin/Proguanil vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel. Lithium reduziert die Hormonfreisetzungreaktion.

Wirkungen von Cytochrom-P450-induzierenden Arzneimitteln:

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate und 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 Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Dosis des Schilddrüsenhormons erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Protease-Inhibitoren:

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Protease-Inhibito-

ren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Levothyroxin verringern. Daher 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.

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin vermindern. Insbesondere zu Beginn und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung kann eine Dosisanpassung von L-Thyroxin Jod Winthrop notwendig werden.

Höhere Dosen Kaliumiodid in Verbindung mit *kaliumsparenden Diuretika* können zur Hyperkaliämie führen.

Die thyreoidale Iodaufnahme kann durch Substanzen wie *Thiocyanat*, *Perchlorat* oder *Quabain* gehemmt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin mit Kaffee sollte vermieden werden, da dies die Aufnahme von Levothyroxin aus dem Gastrointestinaltrakt verringern kann. Daher wird empfohlen, einen Zeitraum von einer halben bis zu einer Stunde zwischen der Einnahme von Levothyroxin und dem Konsum von Kaffee einzuhalten, um das Risiko von Wechselwirkungen zu verringern. Patienten, die bereits mit Levothyroxin behandelt werden, wird empfohlen, ihre Kaffeetrinkgewohnheit nicht zu ändern, ohne dass die Levothyroxin-Spiegel dabei vom behandelnden Arzt kontrolliert und überwacht werden.

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.

Orlistat:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Hypothyreose und/oder eine verminderte Kontrolle der Hypothyreose auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Resorption von Levothyroxin zurückzuführen.

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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen.

In der Schwangerschaft und Stillzeit besteht ein erhöhter Iodbedarf, sodass eine ausreichende Iodzufuhr besonders wichtig ist. Bei einer Anwendung von Iodpräparaten mit Dosierungen bis zu 200 µg täglich sind in der Schwangerschaft und Stillzeit bisher keine Risiken bekannt geworden.

Schwangerschaft

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/Neugeborenen bekannt geworden.

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

Bereits in der vierten Schwangerschaftswoche können erhöhte Serum-TSH-Werte auftreten. Bei Schwangeren, die Levothyroxin einnehmen, sollte daher der TSH-Wert in jedem Trimester gemessen werden zur Bestätigung, dass die mütterlichen Serum-TSH-Werte während der Schwangerschaft innerhalb des trimesterspezifischen Referenzbereichs liegen. Ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum sollte durch eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis korrigiert werden. Da die TSH-Spiegel nach der Geburt mit den Werten vor Schwangerschaftsbeginn vergleichbar sind, sollte die Levothyroxin-Dosis unmittelbar nach der Geburt wieder auf die Dosis vor der Schwangerschaft umgestellt werden. Ein Serum-TSH-Spiegel sollte 6–8 Wochen nach der Geburt bestimmt werden.

Sowohl ein Iodmangel als auch eine Iodüberdosierung können in der Schwangerschaft zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen. Hohe Iodplasmaspiegel können beim Fetus zu Hypothyreose und Struma führen.

Iod ist plazentagängig.

Stillzeit

Levothyroxin geht während der Stillzeit in die Muttermilch über, die erreichten Konzentrationen reichen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis jedoch nicht aus, um beim Säugling die Entwicklung einer Hyperthyreose oder eine Suppression der TSH-Sekretion zu verursachen.

Iod wird in die Muttermilch ausgeschieden und dort angereichert.

Fertilität

Erkenntnismaterial über Schädigungen der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit liegt nicht vor. Es existieren keinerlei Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte.

Hypothyreose oder Hyperthyreose haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Fertilität. Bei der Behandlung einer Hypothyreose mit L-Thyroxin Jod Winthrop muss die

Dosis anhand der Laborergebnisse eingestellt werden, da eine unzureichende Dosis die Hypothyreose wahrscheinlich nicht verbessert und eine Überdosierung zu einer Hyperthyreose führen kann.

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.

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, die typischen Symptome auftreten, wie sie auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse vorkommen. In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert und 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 L-Thyroxin Jod Winthrop kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Angioödem, Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

Bei Iodüberempfindlichkeit kann die Einnahme von L-Thyroxin Jod Winthrop zu Fieber, Hautausschlag und Rötung, Jucken und Brennen in den Augen, Reizhusten, Durchfall oder Kopfschmerzen führen. In diesem Fall ist die Tabletteneinnahme zu beenden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit.

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperthyreoidismus.

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklappen.

Häufig: Tachykardie.

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit.

Häufig: Nervosität.

Nicht bekannt: innere Unruhe.

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.

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit.

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern).

Nicht bekannt: Tremor.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Hinweis auf eine Überdosierung ist ein erhöhter T₃-Spiegel zuverlässiger als erhöhte T₄- oder fT₄-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 Resorption 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.

Durch den Iodidanteil (150 µg) wird selbst bei Überdosierung keine akute Intoxikation ausgelöst. Toxische Reaktionen auf Iodid sind nur bei extremen Überdosierungen (im Grammbereich) zu erwarten. Je nach Funktionszustand der Schilddrüse kann Iodexzess zur Senkung der Schilddrüsenhormonproduktion (Wolff-Chaikoff-Effekt) oder – bei latenter Hyperthyreose – zur Steigerung der thyreoidalen Hormonproduktion bis hin zur thyreotoxischen Krise führen.

Akute Vergiftungserscheinungen durch Iodid zeigten sich an lokalen Irritationen des Gastrointestinaltraktes, Erbrechen, Diarrhö und Leibschmerzen. Schockreaktionen und Atemnot infolge des Anschwellens von Glottis und Larynx können zu lebensbedrohlichen Situationen führen.

Chronische Überdosierung von Iod führt in seltenen Fällen zu einem „Iodismus“ genannten Phänomen: metallischer Geschmack, Anschwellen und Entzündung von Schleimhäuten (Schnupfen, Konjunktivitis, Gastroenteritis, Bronchitis). Latente Entzündungen wie Tuberkulose können durch Iod aktiviert werden. Entwicklung von Ödemen, Erythemen, akneiformen und bullösen Eruptionen, Hämorrhagien, Fieber und nervöser Irritabilität.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenpräparate; Levothyroxin, Kombinationen, ATC-Code: H03AA51.

a) Levothyroxin

Das in L-Thyroxin Jod Winthrop enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Der Körper kann nicht zwischen endogen gebildetem und exogenem Levothyroxin unterscheiden.

Thyroxin (T₄) wird in der Schilddrüse aus Iodid und der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin (T₃), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden durch Aktivierung der T₃-Rezeptoren die charakteristischen Schilddrüsenhormonwirkungen auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet.

b) Iodid

Die Wirkungen, die exogen zugeführtes Iod auf den menschlichen Organismus hat, sind abhängig von der täglich zugeführten Iodmenge, der Art des Iodpräparates sowie vom Zustand der Schilddrüse (gesundes Organ, latente oder manifeste Erkrankung).

Als Baustein für die Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin ist Iod ein essenzieller Nahrungsbestandteil. Der Iodbedarf, d. h. die Menge Iod, die täglich zugeführt werden muss, um das Auftreten einer endemischen Struma zu verhindern, liegt in der Größenordnung von 100–150 Mikrogramm pro Tag. Diese Mindestzufuhr wird unter den Ernährungsbedingungen in der Bundesrepublik Deutschland nicht erreicht. Die von der WHO empfohlene tägliche Zufuhr liegt zwischen 150 und 300 Mikrogramm Iod.

Der Iodaufnahme auf elektrochemischem Wege (Iodination) in die Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel folgt eine Oxidation durch das Enzym Iodid-Peroxidase mit H₂O₂ als Cosubstrat, aus dem elementares Iod hervorgeht. Dabei wird ein Teil der Tyrosinreste des Glykoproteins Thyroglobulin in den Positionen 3 und z. T. auch 5 des aromatischen Ringes iodiert (Iodisation).

Die iodierten Tyrosinreste verbinden sich durch oxidative Kondensation zum Thyronin-gerüst. Hauptprodukte sind Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Der so entstandene Thyronin-Thyroglobulin-Komplex wird als Speicherform des Schilddrüsenhormons in das Kolloid der Schilddrüsenfollikel exozytiert. Das fertige Hormon kann auf diese Weise Tage oder Wochen abrufbereit gespeichert werden.

Physiologische Iodmengen (bis etwa 300 Mikrogramm) wirken bei dem in der Bundesrepublik herrschenden Iodmangel substitutiv, d. h., sie beugen der Iodmangelstruma vor, können bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen die Schilddrüsengröße normalisieren und sie nehmen Einfluss auf eine Reihe gestörter biochemischer Parameter (T₃/T₄-Quotient, TSH-Spiegel).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Levothyroxin

Bei oraler Applikation von L-Thyroxin Jod Winthrop werden ca. 75–85% des Levothyroxins resorbiert, wenn die Einnahme morgens ca. ½ Stunde vor dem Frühstück erfolgt. Wird das Präparat zu einer Mahlzeit gegeben, so ist die Resorption um etwa ein Fünftel auf 60–70% vermindert. Resorptionssort ist der Dünndarm.

Maximale Plasmaspiegel werden ca. 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3 bis 5 Tagen.

Das Verteilungsvolumen errechnet sich auf ca. 10 bis 12 l. Levothyroxin ist zu ca. 99,97% an spezifische Transportproteine gebunden. Diese Protein-Hormon-Bindung ist nicht kovalent, sodass ein ständiger und sehr schneller Austausch zwischen freiem und gebundenem Hormon stattfindet.

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei ca. 1,2 l Plasma/Tag. Der Abbau

erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel. Die Metaboliten werden mit Urin und Faeces ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit von Levothyroxin beträgt ca. 7 Tage; bei Hyperthyreose ist sie kürzer (3 bis 4 Tage) und bei Hypothyreose länger (ca. 9 bis 10 Tage).

Levothyroxin passiert die Plazenta nur in geringen Mengen. Unter normal dosierter Therapie werden nur geringe Mengen an Levothyroxin in die Muttermilch sezerniert.

Wegen der hohen Proteinbindung ist Levothyroxin weder der Hämodialyse noch der Hämotherapie zugänglich.

b) Iodid

Iodid wird im Dünndarm zu nahezu 100 % resorbiert. Das Verteilungsvolumen beim Gesunden beträgt im Mittel etwa 23 Liter (38 % des Körpergewichts). Der Serumspiegel von anorganischem Iod liegt normalerweise zwischen 0,1 und 0,5 Mikrogramm/dl. Im Organismus wird Iodid von der Schilddrüse und von anderen Geweben wie Speicheldrüsen, Brustdrüse und Magen angereichert. Im Speichel, im Magensaft und in der Muttermilch beträgt die Iodkonzentration etwa das 30-Fache der Plasmakonzentration. Die Iodclearance der Schilddrüse hängt von ihrem Funktionszustand ab. Erhöhte TSH-Spiegel erhöhen, supprimierte TSH-Spiegel hemmen die Iodaufnahme. Iodverarmte Schilddrüsen nehmen vermehrt Iod auf, bis der endogene Iodpool aufgefüllt ist.

Danach stellt sich ein Steady State ein, in dem die Iodausscheidung der Iodaufnahme entspricht. Die Iodausscheidung erfolgt primär renal; nur ein geringer Teil des Iodids wird über den Stuhl ausgeschieden. Die renale Iodausscheidung gilt als Maß für die Iodversorgung des Organismus.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von Levothyroxin aus L-Thyroxin Jod Winthrop entspricht der aus L-Thyroxin Henning, dem Levothyroxin-Präparat ohne Iodidzusatz. Wie unter „Pharmakokinetik“ (siehe Abschnitt 5.2 „b) Iodid“) ausgeführt, wird Iodid im Dünndarm zu nahezu 100 % resorbiert, unabhängig von seiner Zubereitung. Zur Bioverfügbarkeit von Levothyroxin aus L-Thyroxin Jod Winthrop liegen mehrere Studien vor. Signifikante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den getesteten Präparaten L-Thyroxin Jod Winthrop 75 µg/150 µg, 100 µg/150 µg, 125 µg/150 µg, Tabletten, und den Referenzpräparaten mit gleicher Wirkstärke von Levothyroxin (L-Thyroxin Henning, Tabletten) waren in keiner Studie festzustellen. In zwei der Studien konnte für den Wirkstoff Levothyroxin aus L-Thyroxin Jod Winthrop, Tabletten, im Vergleich zur Verfügbarkeit aus L-Thyroxin Henning die Bioäquivalenz statistisch abgesichert werden.

Die im Studiendesign verwendeten Prüfparameter entsprachen im Wesentlichen den Messwerten, die zur Überprüfung einer Strumabehandlung beim Patienten allgemein Anwendung finden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin und Kaliumiodid ist sehr gering.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Levothyroxin wurden an verschiedenen Tierarten (Ratte, Hund) durchgeführt. In hohen Dosen wurden Anzeichen einer Hepatopathie, erhöhtes Auftreten von spontanen Nephrosen sowie veränderten Organengewichten bei der Ratte gesehen. Beim Hund wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Levothyroxin wurden nicht durchgeführt. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potenzial von Iod sind nicht bekannt.

In-vitro-Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Iod verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Hinweise auf teratogene Effekte von Iodid vor. Iodid ist plazentagängig und kann in inadäquat dosierter Gabe an die Mutter beim Fetus zu Hypothyreose und/oder Struma führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Leichtes, basisches Magnesiumcarbonat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Silliciumdioxid
hydriertes Rizinusöl
Natriumthiosulfat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit
25 Tabletten (Musterpackung)
28 Tabletten
50 Tabletten
98 Tabletten
100 Tabletten

280 Tabletten (Klinikpackung)
500 Tabletten (Klinikpackung)

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

L-Thyroxin Jod Winthrop 50 µg/150 µg
75612.00.00
L-Thyroxin Jod Winthrop 75 µg/150 µg
75613.00.00
L-Thyroxin Jod Winthrop 100 µg/150 µg
75614.00.00
L-Thyroxin Jod Winthrop 125 µg/150 µg
75615.00.00
L-Thyroxin Jod Winthrop 150 µg/150 µg
75616.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023_2

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt