

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Thyroxin SERB 200 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levothyroxin-Natrium 200 Mikrogramm in einer Ampulle zu 1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Myxödemkoma.
- Hypothyreose zentralen oder peripheren Ursprungs bei Patienten, für die eine orale Therapie wegen Schluckschwierigkeiten oder Malabsorption nicht möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Vor der Behandlung und bei Dosisanpassungen wird empfohlen, Tests bezüglich der T₃-, T₄- und TSH-Spiegel durchzuführen.
- Die zu verabreichenden Dosen richten sich nach dem Grad der Hypothyreose, dem Alter des Patienten und der individuellen Verträglichkeit.
- Die tägliche Anwendung der Levothyroxin-Injektion sollte fortgesetzt werden, bis der Patient eine orale Dosis verträgt und klinisch stabil ist.

Erwachsene

Myxödemkoma:

Am ersten Tag wird eine initiale Sättigungsdosis von 200 bis 500 Mikrogramm empfohlen.

Aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende Herz-Kreislauf-Ereignisse oder Tod darf diese Sättigungsdosis 500 Mikrogramm nicht überschreiten. Die orale tägliche Erhaltungsdosis beträgt 1,6 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht (100–120 Mikrogramm); sie wird bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auf 75 % reduziert.

Hypothyreose, bei der eine orale Therapie nicht möglich ist:

Die gastrointestinale Resorption von Levothyroxin in Tablettenform beträgt bei gesunden, nüchternen Erwachsenen etwa 70–80 % (vgl. Abschnitt 5.2). Daher sollte parenterales Levothyroxin in einer Anfangsdosis verabreicht werden, die 70–80 % der oralen Dosis entspricht, die zur Erreichung einer Euthyreose notwendig ist.

- Für eine vollständige Hormonsubstitutionstherapie bei Erwachsenen sind durchschnittlich 100 bis 150 Mikrogramm als tägliche Einmalgabe erforderlich.

Diese Dosis wird schrittweise und mit Vorsicht aufgebaut: Es wird mit 25 Mikrogramm täglich begonnen, danach wird die Tagesdosis in wöchentlichen Intervallen um jeweils 25 Mikrogramm erhöht.

- Wenn die Dosierung über einen ausreichend langen Zeitraum stabil ist, werden die Schilddrüsenhormonspiegel erneut getestet. Die T₃- und T₄-Spiegel sind zu kontrollieren um zu gewährleisten, dass keine Überdosierung vorliegt, und bei peripherer Hypothyreose ist die Normalisierung der TSH-Spiegel zu überwachen.

Ältere Patienten

Unter Umständen sind Dosierungsschemata mit langsamerer Steigerung zu wählen, insbesondere bei älteren Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4), bei denen die Behandlung mit geringeren Dosen begonnen werden sollte und in kleineren Schritten gesteigert wird. Eine Erhaltungsdosis, die niedriger als die zur Erreichung normaler TSH-Spiegel erforderliche Dosis ist, kann in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vor.

Kinder und Jugendliche

Myxödemkoma:

Die Erfahrungen zur Behandlung von Kindern mit Myxödemkoma sind sehr begrenzt; es könnte jedoch eine empfohlene Sättigungsdosis von 10 Mikrogramm/kg angewendet werden, gefolgt von geringeren Dosen zur Erhaltungstherapie.

Hypothyreose, bei der eine orale Therapie nicht möglich ist:

Wenn eine intravenöse oder intramuskuläre Behandlung erforderlich ist, sollte die Anfangsdosis nicht mehr als 80 % der oralen Dosis betragen, die zur Erreichung einer Euthyreose notwendig ist. In allen Fällen sollte die Dosis auf der Grundlage der individuellen Bedürfnisse und des Alters angepasst werden, bestimmt durch regelmäßige Messungen von TSH und/oder T₄.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Jahr mit angeborener oder erworbener Hypothyreose beträgt die empfohlene orale Anfangsdosis 10-15 µg/kg/Tag, je nach Schwere der Hypothyreose.

Bei Kindern mit angeborener oder erworbener Hypothyreose nimmt die gewichtsabhängige orale Schilddrüsenhormonersatzdosis im Laufe der Kindheit wie im Folgenden beschrieben ab.

Alter	Orale Schilddrüsenhormonersatzdosis (µg/kg/Tag)
1-3 Jahre	4 – 6
3-10 Jahre	3 – 5
10-16 Jahre	2 – 4
>16 Jahre	1,6

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion.

Eine intramuskuläre Injektion ist möglich.

Bei der Behandlung des Myxödemkomas sollte die initiale Sättigungsdosis in 100-250 ml Kochsalzlösung verdünnt werden, um eine Konzentration von 2 Mikrogramm/ml zu erreichen, und als langsame intravenöse Infusion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Dekompensierte Herzerkrankungen (z. B. akuter Myokardinfarkt, akute Myokarditis, akute Pankarditis).

Unbehandelte Nebenniereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Unbehandelte Hyperthyreose.

Unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat).

Eine Kombination von Levothyroxin und Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Koronare Herzkrankheit,
- Angina pectoris,
- Hypertonie,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie.

Bei Patienten mit 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 arzneimittelinduzierte Hyperthyreose unbedingt zu vermeiden. Bei diesen Patienten sind während der Schilddrüsenhormontherapie häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenhormone dürfen 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, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, vor allem Sympathomimetika.

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-haltiges Produkt notwendig ist, muss während der Umstellungsphase aufgrund des möglichen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone eine engmaschige klinische und labordiagnostische Überwachung stattfinden. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit bei oraler und intravenöser Anwendung sollte die Dosis bei einem Wechsel von der einen zur anderen Form sorgfältig angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit bestehenden oder anamnestisch bekannten kardiovaskulären Erkrankungen

Levothyroxin, das intravenös/intramuskulär verabreicht wird, kann bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz) mit kardialer Toxizität (insbesondere Arrhythmien, Tachykardie, Myokardischämie, Myokardinfarkt oder einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz und Tod) einhergehen.

Aufgrund der erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei älteren Patienten ist bei der Anwendung von Levothyroxin Injektions-/Infusionslösung bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten kardialen Risikofaktoren Vorsicht geboten. Bei diesen Populationen muss die Anwendung vorsichtig erfolgen, auch bei Dosen am unteren Ende des empfohlenen Dosisbereichs (siehe Abschnitt 4.2).

Zu Beginn und während der Behandlung ist eine regelmäßige und sorgfältige Überwachung der Herzerkrankung erforderlich.

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Bei einer Funktionsstörung der Nebennierenrinde sollten die Patienten vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin mit einer adäquaten Glucocorticoidbehandlung behandelt werden, um eine akute Nebenniereninsuffizienz zu verhindern (siehe Abschnitt 4.3).

Da eine Nebenniereninsuffizienz in Verbindung mit einem Myxödemkoma auftreten kann, sollte eine empirische intravenöse Glucocorticoidbehandlung in Verbindung mit Levothyroxin verabreicht werden, bis eine Nebenniereninsuffizienz bestätigt oder ausgeschlossen ist.

Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht

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

Diabetes

Die Anwendung von Levothyroxin zusätzlich zu einer Therapie mit Antidiabetika oder Insulin kann zu einem gesteigerten Bedarf an Insulin oder Antidiabetika führen. Bei Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Kontrolle der metabolischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Epilepsien in der Anamnese

Aufgrund des Krampfanfallrisikos bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese wird während der Behandlung dieser Patienten mit Levothyroxin eine Überwachung empfohlen.

Überempfindlichkeit

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

Schwangere Frauen

Bei schwangeren Frauen muss eine klinische und labordiagnostische Überwachung so früh wie möglich stattfinden, insbesondere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, um die Behandlung bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.6).

Osteoporose

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosistitration 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).

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).

Levothyroxin und andere Behandlungen:

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

Zu Patienten mit Diabetes und Patienten mit einer Antikoagulanzenztherapie siehe Abschnitt 4.5.

Es wurde über Hypothyreose bei Selpercatinib-Patienten berichtet. Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn empfohlen, eine Laborkontrolle der Schilddrüsenfunktion durchzuführen. Patienten mit bereits bestehender Hypothyreose sollten vor Beginn der Selpercatinib-Behandlung gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Selpercatinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Patienten, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung entwickeln, sollten gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Gegebenenfalls sprechen Patienten jedoch nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin (T₄) an, da Selpercatinib die Umwandlung von Levothyroxin in Triiodthyronin (T₃) hemmen kann und eine Ergänzung mit Triiodthyronin erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.)

Es besteht das Risiko einer erhöhten hepatischen Clearance von Levothyroxin, was zu reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons und dem Risiko verringerter klinischer Wirkungen der Schilddrüsenhormone führen kann. Deswegen kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Dosis des Schilddrüsenhormons erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist**Antidiabetika**

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

Cumarinderivate

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

Propylthiouracil, Glucocorticoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol)

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T4 zu T3 und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T3 führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

Diese Substanzen können – bedingt durch ihren 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 zu T3, mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von T3 und eines erhöhten TSH-Serumspiegels.

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

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

Enzyminduzierende Arzneimittel

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und andere Arzneimittel mit Leberenzym-induzierenden Eigenschaften können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen und somit zu erniedrigten Plasmakonzentrationen führen.

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

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib)

Diese Arzneimittel 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.

Selpercatinib

Levothyroxin könnte bei gleichzeitiger Selpercatinib-Gabe weniger wirksam sein.

Selpercatinib könnte die D2-Deiodinase hemmen und dadurch die Umwandlung von Levothyroxin (T4) in Triiodthyronin (T3) verringern. Die Patienten könnten daher nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin ansprechen und eine Ergänzung mit Triiodthyronin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Levothyroxin-Injektionen bei schwangeren Frauen vor. Levothyroxin passiert die Plazenta nur in geringen Mengen und seine Anwendung in adäquaten Dosen hat keine Auswirkungen auf den Fetus. Tierstudien ergaben keine ausreichenden Daten bezüglich einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist wichtig, die Schilddrüsenhormonbehandlung während der gesamten Schwangerschaft fortzusetzen, um das für die Mutter erforderliche Hormongleichgewicht zur Gewährleistung einer gesunden Schwangerschaft aufrechtzuerhalten (und insbesondere um das Risiko einer Hypothyreose des Fetus zu reduzieren). Eine klinische und labordiagnostische Überwachung muss so bald wie möglich durchgeführt werden, insbesondere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, sodass die Behandlung bei Bedarf angepasst werden kann. In jedem Fall wird empfohlen, eine Untersuchung der Schilddrüse des Neugeborenen durchzuführen.

Während der Schwangerschaft darf Levothyroxin nicht mit Thyreostatika zur Behandlung einer Hyperthyreose kombiniert werden.

Nur geringe Mengen Levothyroxin passieren die Plazentaschranke, wohingegen große Mengen Thyreostatika von der Mutter zum Ungeborenen übergehen. Dies kann eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen.

Stillzeit

Bei stillenden Frauen mit ausgewogenen T4-Spiegeln wird Levothyroxin in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher ist eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin während der Stillzeit möglich.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Eine Hypothyreose oder Hyperthyreose kann die Fertilität beeinträchtigen.

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

L-Thyroxin SERB hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Wenn der Patient die angewendete Dosierung nicht verträgt oder eine Überdosierung vorliegt, können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, die typischen Symptome einer Hyperthyreose auftreten. In diesen Fällen sollte die Tagesdosis reduziert oder die Medikation für mehrere Tage unterbrochen werden. Sobald die Nebenwirkungen abgeklungen sind, kann die Behandlung unter vorsichtiger Dosisanpassung wiederaufgenommen werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von L-Thyroxin SERB kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Angioödem, Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperthyreose

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Nicht bekannt: Agitation

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Pseudotumor cerebri, besonders bei Kindern

Nicht bekannt: Tremor

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Palpitationen

Häufig: Tachykardie

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierli-

che Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

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

Diese äußert sich bei Erwachsenen durch eine Thyreotoxikose. Im Falle einer thyreotoxischen Krise sind die Dosen erheblich zu senken oder die Behandlung für einige Tage auszusetzen und dann nach labor diagnostischer Überwachung mit geringeren Dosen wieder aufzunehmen.

Im Falle einer schweren Überdosierung muss die Behandlung mit Levothyroxin Injektions-/Infusionslösung angepasst werden (Dosisreduktion oder vorübergehende Unterbrechung). Darüber hinaus sollten je nach dem klinischen Zustand des Patienten geeignete unterstützende Maßnahmen, einschließlich insbesondere Anwendung von Betablockern, eingeleitet werden. 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 Untersuchung werden in Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung empfohlen.

Anlässlich von Vergiftungsunfällen beim Menschen wurden orale Dosen von 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, Herzinsuffizienz und Koma. Einzelne Fälle von plötzlichem Herztod wurden bei Patienten mit jahrelangem Levothyroxin-Abusus berichtet.

Bei akuter Überdosierung erfolgt die Behandlung meist symptomatisch und unterstützend. Bei starken betasympathomimetischen Symptomen wie Tachykardie, Angstzustand, Agitation und Hyperkinesie können Betarezeptorenblocker gegeben werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

Bei Vergiftung mit extrem hohen Dosen kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01

Wirkmechanismus

Schilddrüsenhormone üben ihre physiologischen Wirkungen über die Steuerung der DNA-Transkription und Proteinsynthese aus. Triiodthyronin (T3) diffundiert in den Zellkern und bindet an Schilddrüsenhormonrezeptoren, die an die DNA gebunden sind. Dieser im Zellkern vorhandene Hormon-Rezeptor-Komplex aktiviert die Transkription von Genen und die Synthese von messenger-RNA und cytoplasmatischen Proteinen. Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone beruhen hauptsächlich auf T3, das überwiegend (zu ca. 80 %) aus T4 durch Deiodierung in den peripheren Geweben gebildet wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die primäre pharmakodynamische Reaktion auf die Levothyroxin Injektions-/Infusionslösung war Gegenstand von Studien an Patienten mit Myxödemkoma oder Hypothyreose; hierbei wurde die Fähigkeit von intravenös verabreichtem Levothyroxin nachgewiesen, bei diesen Arten von Patienten die Blutkonzentrationen von T4 zu erhöhen und gleichzeitig die TSH-Spiegel zu senken.

Die sekundäre pharmakokinetische Reaktion war Gegenstand von *In-vitro*-Studien, die gemeinsame Bindungsstellen von Levothyroxin und Estradiol-17 β -Glucuronid (E₂17 β G), einem konjugierten Sterol, in den OATP 1C1-Transportern der Blut-Hirn-Schranke aufzeigten; dies weist auf eine Konkurrenz zwischen Levothyroxin und anderen Substanzen beim Passieren der Blut-Hirn-Schranke hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach parenteraler Anwendung ist synthetisches Levothyroxin nicht von dem natürlichen, endogen sezernierten Hormon zu unterscheiden.

Verteilung

Mehr als 99 % der zirkulierenden Schilddrüsenhormone sind an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Thyroxin bindendes Präalbumin (TBPA) und Albumin, deren Bindungskapazitäten und Affinitäten je nach Hormon variieren. Zwischen den Konzentrationen der an Plasmaproteine gebundenen Schilddrüsenhormone und den niedrigen Konzentrationen der freien Hormone besteht eine negative Korrelation. Nur die freien Hormone sind metabolisch aktiv.

Nach intravenöser Gabe beträgt das Verteilungsvolumen bei gesunden Probanden schätzungsweise 11,6 Liter und bei Patienten mit Hypothyreose 14,7 Liter.

Biotransformation

Der wichtigste Stoffwechselweg für Schilddrüsenhormone ist eine sequenzielle Deiodierung. Ungefähr 80 % des zirkulierenden T3 stammt von peripherem T4 durch Monodeiodierung. Die Leber ist der Hauptort für den Abbau von T4 und T3, wobei die Deiodierung von T4 auch an bestimmten anderen Stellen stattfindet, insbesondere in den Nieren und anderen Geweben. Ungefähr 80 % der Tagesdosis von T4 wird deiodiert, dabei entstehen gleiche Mengen von T3 und rT3 (reverses T3). T3 und rT3 werden dann deiodiert und in Diiodthyronin (T2) umgewandelt. Schilddrüsenhormone werden außerdem durch Konjugation mit Sulfat und Glucuronsäure metabolisiert und direkt in die Galle und den Darm ausgeschieden, wo sie einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen.

Elimination

Die Clearance von Levothyroxin beträgt bei euthyreoten Patienten schätzungsweise etwa 0,050 Liter/Stunde und ist bei Patienten mit Hypothyreose geringfügig höher (0,053 Liter/Stunde). Die Eliminationshalbwertszeit von Levothyroxin beträgt bei gesunden Probanden schätzungsweise 6 bis 7 Tage und bei Patienten mit Myxödemkoma 9 bis 10 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien waren die Nebenwirkungen einer Behandlung mit hohen Dosen von T4 auf die übermäßig starke pharmakologische Wirkung des Hormons zurückzuführen. Daher ist nicht zu erwarten, dass sie bei therapeutischen Dosen auftreten.

Die tierexperimentellen Daten in der wissenschaftlichen Literatur zur Toxizität bei wiederholter Gabe ergaben kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Konventionelle Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität wurden mit Levothyroxin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung (4 %)

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch und/oder Verdünnung muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Ampulle (Glas). Umkarton mit 6 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Brüssel

BELGIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland: 7008146.00.00

Österreich: Z. Nr.: 141600

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Deutschland: 28. November 2022

Österreich: 05. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig