

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prothyrid
100 Mikrogramm/10 Mikrogramm, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Prothyrid enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium und 10 Mikrogramm Liothyroninhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „1 P“ auf beiden Seiten.
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Substitutionstherapie einer Hypothyreose jeglicher Genese.
Die Kombination aus Levothyroxin und Liothyronin kann bei jeder Art von Schilddrüsenhormonmangel eingesetzt werden. Prothyrid kann sowohl bei verminderter oder fehlender Hormonproduktion infolge erworbener oder vererbter primärer oder sekundärer Schilddrüsenhormonbildungsschwäche angewendet werden als auch bei Schilddrüsenhormonmangel, der durch chirurgische Eingriffe, Bestrahlung oder Arzneimittel verursacht wurde.
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage.
- Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage.
- Suppressions- und Substitutionstherapie beim Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Bei erhaltener Restfunktion der Schilddrüse kann eine geringere Substitutionsdosis ausreichend sein.

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.

Da bei einigen Patienten die T_4 - oder fT_4 -Werte erhöht sein können, ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet.

Die Einzeldosen entsprechen den Tagesdosen.

Schilddrüsenunterfunktion:

Kinder:

½ bis 1 Tablette Prothyrid täglich.

Jugendliche:

1 bis 2 Tabletten Prothyrid täglich.

Erwachsene:

1 bis 2 Tabletten Prothyrid täglich.

Schilddrüsenmalignom:

2 Tabletten Prothyrid täglich.

Euthyreote Struma:

Kinder:

½ Tablette Prothyrid täglich.

Jugendliche:

½ bis 1 Tablette Prothyrid täglich.

Erwachsene:

1 Tablette Prothyrid täglich.

Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion:

½ bis 1 Tablette Prothyrid täglich.

Man beginnt die Behandlung mit Prothyrid mit ½ Tablette täglich. Entsprechend der individuellen Verträglichkeit kann in etwa zweiwöchigem Zeitabstand auf 1 Tablette täglich und – falls notwendig – im gleichen 2-wöchigen Zeitintervall auf höhere Tagesdosen gesteigert werden.

Bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit soll die Behandlung mit Prothyrid besonders sorgfältig überwacht werden und nur mit etwa 12,5 µg Levothyroxin (½ Tablette L-Thyroxin Henning 25) pro Tag begonnen werden. Auch soll die Steigerung in längeren Intervallen erfolgen. Meist benötigt man 3 bis 6 Monate, bis man bei diesen hormonempfindlichen Patienten eine Vollsubstitution, die dann mit Prothyrid erfolgen kann, erreicht hat.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Bei Hypothyreose und Thyreoidektomie wegen Schilddrüsenmalignom meist zeitlebens, bei euthyreoter Struma und Struma-Rezidivprophylaxe einige Monate oder Jahre bis zeitlebens.

Für die Behandlung der euthyreoten Struma ist ein Behandlungszeitraum von 6 Monaten bis zu zwei Jahren notwendig. Falls die Behandlung mit Prothyrid innerhalb dieser Zeit nicht den gewünschten Erfolg erbracht hat, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unbehandelte Hyperthyreose,
- unbehandelte adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat).
- Eine Behandlung mit Prothyrid darf nicht begonnen werden bei Patienten mit aku-

tem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis.

Während einer Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin/Liothyronin und einem Thyreostatikum kontraindiziert.

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,
- Schilddrüsenautonomie.

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 das 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/Liothyronin-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.

Bei Verdacht auf eine Autonomie der Schilddrüse wird empfohlen, einen TRH-Test oder ein Suppressionsszintigramm durchzuführen.

Bei der Levothyroxin/Liothyronin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosistitration von Levothyroxin-Natrium/Liothyroninhydrochlorid auf die niedrigste wirksame Dosis erfolgen und zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin/Liothyronin 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 labordiagnostischen und klinischen Parameter während der Umstellungsphase erfolgen aufgrund des möglichen Risikos eines Ungleichgewichts der Schilddrüsenhormone. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig Schilddrüsenhormone 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.

Prothyrid 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:

Schilddrüsenhormone können 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:

Schilddrüsenhormone können 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).

Ionenaustauscherharze:

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol, Sevelamer oder Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin/Liothyronin durch Bindung von Schilddrüsenhormonen im Gastrointestinaltrakt und sollten deshalb erst 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme von Prothyrid verabreicht werden.

Gallensäurenkomplexbildner:

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 Prothyrid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat, Protonenpumpeninhibitoren:

- Die Absorption von Schilddrüsenhormonen kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Prothyrid 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 klinische 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 Beta-rezeptorenblocker (insbesondere Propranolol):

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T₄ in T₃.

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. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von Prothyrid notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat: Schilddrüsenhormone können 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 Schilddrüsenhormonbedarf steigen. Es kann zu einer vermehrten Bindung von Schilddrüsenhormonen kommen, was zu diagnostischen und therapeutischen Fehlern führen kann.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil:

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

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 Schilddrüsenhormonen 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 Schilddrüsenhormonen kommt, wenn diese gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet werden. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Schilddrüsenhormone und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von Schilddrüsenhormonen verringern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Schilddrüsenhormone und Tyrosinkinase-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Es kann erforderlich sein, die Levothyroxin/Liothyronin-Dosis anzupassen.

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Schilddrüsenhormonen vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumsiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahlige Ernährung erhielten

und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin können erforderlich sein, um normale Serumspiegel von T_4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T_4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Schilddrüsenhormonen erforderlich sein.

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 Levothyroxinspiegel 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.

Schwangerschaft

Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen.

Während der Schwangerschaft sollte eine mütterliche Hypothyreose durch alleinige Gabe von Levothyroxin anstelle von Liothyronin behandelt werden. Ein Überschuss an Liothyronin bei der Mutter könnte durch den negativen Feed-back-Mechanismus zu einer übermäßigen Abnahme des mütterlichen Levothyroxinspiegels führen. Dies

wiederum könnte zu einer Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung beim Fetus führen mit dem Risiko kognitiver Störungen beim Kind.

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 Schilddrüsenhormonbedarf 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.

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Schilddrüsenhormonen als Begleittherapie bei der Behandlung einer Hypothyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Schilddrüsenhormonen kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Schilddrüsenhormonen können Thyreostatika die Plazentaschranke in wirksamen Dosen passieren. Dies kann eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen. In der Gravidität sollte aus diesem Grunde bei Vorliegen einer Hyperthyreose stets eine niedrig dosierte Monotherapie mit thyreostatisch wirksamen Substanzen erfolgen.

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.

Fertilität

Hypothyreose oder Hyperthyreose haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Fertilität. Bei der Behandlung einer Hypothyreose mit Prothyrid 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 oder 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/Liothyronin oder einen der sonstigen Bestandteile von Prothyrid 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

Nicht bekannt: Hyperthyreoidismus.

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklopfen.

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.

Gefäßkrankungen

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 T_3 -Spiegel zuverlässiger als erhöhte T_4 - oder fT_4 -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 betasymptomimetischen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenpräparate, Kombination von Levothyroxin und Liothyronin, ATC-Code: H03AA03.

Die in Prothyrid enthaltenen synthetischen Wirkstoffe Levothyroxin und Liothyronin sind in ihrer Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Der Körper kann nicht zwischen endogen gebildetem und exogenem Levothyroxin/Liothyronin unterscheiden.

Die Hormone Levothyroxin (T_4) und Liothyronin (T_3) werden in der Schilddrüse gebildet und gelangen von dort im Verhältnis von 10 zu 1 (T_4 zu T_3) ins Blut. Mit 80 % liegt der Hauptort der Liothyronin-Bildung jedoch in peripheren Organen (insbesondere Leber und Niere). Hier wird Levothyroxin zu etwa gleichen Teilen in das aktive Liothyronin und das stoffwechselinaktive „reverse T_3 “ umgewandelt. Liothyronin stellt somit das eigentliche Wirkprinzip der Schilddrüse dar, während Levothyroxin als Prähormon angesehen werden muss (Levothyroxin ist ca. fünfmal schwächer wirksam als Liothyronin).

Der primäre Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone als „induzierende Hormone“ liegt in der Induzierung der Transkription des Genoms. Beide Hormone wirken auf

- Glukose-, Fett-, Eiweiß- und Mineralstoffwechsel,
- den Sauerstoffverbrauch,
- den Knochenstoffwechsel, Wachstum und Reifung,
- Herz-, Kreislauf- und Gehirnfunktion sowie
- andere Hormone (hierbei bestehen Wechselwirkungen).

Die Substitution von Schilddrüsenhormon führt zu einer Normalisierung der Stoffwechselvorgänge. So wird z. B. ein durch die Hypothyreose bedingter Cholesterinanstieg durch die Gabe von Levothyroxin signifikant reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral appliziertes Levothyroxin wird bei Nüchterneinnahme in deutlicher Abhängigkeit von der Art der Darreichungsform bis zu maximal 80 %, oral appliziertes Liothyronin zu 78 % bis 95 % resorbiert. Wird das Präparat zu einer Mahlzeit gegeben, so ist die Resorption deutlich vermindert. Beide Hormone werden vorwiegend aus dem Dünndarm resorbiert.

Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Gabe bei Levothyroxin und Liothyronin innerhalb der ersten 24 Stunden. Das Wirkungsmaximum nach einmaliger Gabe von Liothyronin wird nach etwa 2 bis 3 Tagen erreicht. Das Wirkungsmaximum nach einmaliger Gabe von Levothyroxin wird nach etwa 9 Tagen erreicht, wobei die Verzögerung der maximalen Wirkung wahrscheinlich auf der Konversion zu Liothyronin beruht. Bei Beginn einer oralen Dauertherapie mit Levothyroxin allein erfolgt der Wirkungseintritt erst nach 3 bis 5 Tagen.

Die Plasmaeweißbindung beträgt bei Levothyroxin 99,95 % und bei Liothyronin 99,7 %. Levothyroxin wird zu etwa zwei Dritteln an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), zu knapp einem Drittel an das Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) und zu einem kleinen Teil an Albumin gebunden. Liothyronin ist vorwiegend an TBG und nur zu einem kleinen Teil an TBPA und Albumin gebunden.

Durch die hohe Plasmaeweißbindung von Levothyroxin erklären sich die lange Halbwertszeit von einer Woche und die geringe metabolische Clearance von 1,2 l Plasma/Tag/m² Körperoberfläche. Die etwas niedrigere Plasmaeweißbindung von Liothyronin bedingt die kürzere Halbwertszeit von einem Tag und die höhere metabolische Clearance von etwa 15 l Plasma/Tag/m² Körperoberfläche.

Die Plasmahalbwertszeiten von Levothyroxin und Liothyronin sind bei Hypothyreose verlängert und bei Hyperthyreose verkürzt. Bei beiden Hormonen ist eine Zunahme der Bindungskapazität in der Schwangerschaft oder nach Estrogentherapie nachgewiesen. Eine Erniedrigung der Bindungskapazität kann bei ausgeprägter Hypoproteinämie (Leberzirrhose), im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen oder auch durch Medikamenteneinfluss auftreten.

Beide Hormone passieren die Plazenta in geringen Mengen. Unter normaler Dosierung werden nur geringe Mengen in die Muttermilch sezerniert.

Der Abbau von Levothyroxin und Liothyronin erfolgt zum größten Teil in peripheren Organen (besonders in Leber, Niere, Muskel und Gehirn).

Wegen der hohen Proteinbindung sind Levothyroxin und Liothyronin weder der Hämodialyse noch der Hämo-perfusion zugänglich.

Bioverfügbarkeit

Daten zur Bioverfügbarkeit von Liothyronin und Levothyroxin in dieser Kombination liegen nicht vor. Bei einer Umstellung von einer anderen Liothyronin/Levothyroxin-Kombination auf Prothyrid ist das Erfordernis einer veränderten Substitutionsdosis in Betracht zu ziehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin und Liothyronin ist sehr gering.

Chronische Toxizität

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

Mutagenität

Erkenntnismaterial zum mutagenen Potenzial von Levothyroxin/Liothyronin liegt nicht vor. Es haben sich bisher keine Verdachtsmomente oder Anhaltspunkte für eine Schädigung der Nachkommenschaft durch Ver-

änderungen des Genoms durch Schilddrüsenhormone ergeben.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Levothyroxin/Liothyronin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
hydriertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung.

Packungen mit
50 Tabletten
70 Tabletten
100 Tabletten
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. ZULASSUNGSNUMMER

344.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Januar 1980
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023_2

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt