

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.

Weißer, 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 Anwendung

Dosierung

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 Be-

stimmung 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),
- akuter Myokardinfarkt,

- akute Myokarditis,
- akute 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).

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 Dosisstratifikation 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. In euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebens-

bedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion.

Ist ein Behandlungsschema einmal festgelegt, sollte die Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges Arzneimittel nur unter Überwachung der labor diagnostischen und klinischen Parameter erfolgen.

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.

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 Plasmaeweißbindung 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:

Die Resorption von Schilddrüsenhormonen kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Ein-

nahme von Prothyrid mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

Propylthiouracil, Glukokortikoide und Beta-rezeptorenblocker (insbesondere Propranolol):

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T_4 in T_3 .

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 T_4 in T_3 . 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 Plasmaeweißbindung 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.

Enzyminduzierende Arzneimittel:

Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und andere Arzneimittel mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften können die hepatische Clearance von Schilddrüsenhormonen erhöhen und zu erniedrigten Plasmaspiegeln führen.

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 vermin-

dern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumsiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahlaltige Ernährung erhielten und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin können erforderlich sein, um normale Serumsiegel von T_4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumsiegel von T_4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Schilddrüsenhormonen erforderlich sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. 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 Schilddrüsenhormonen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden. Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter Therapie mit Schilddrüsenhormonen in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

Während der Schwangerschaft kann der Schilddrüsenhormonbedarf östrogenbedingt steigen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher sowohl während als auch nach einer Schwangerschaft kontrolliert und die Schilddrüsenhormondosis gegebenenfalls angepasst werden.

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Schilddrüsenhormonen als Begleittherapie bei der Behandlung einer Hyperthyreose 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.

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. 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: Herzklappen.
Häufig: Tachykardie.
Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: 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.

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 kontinuier-

liche 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 ersten 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 Hyperkinese 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 stoffwechsellinaktive „reverse T_3 “ umgewandelt. Liothyronin stellt somit das eigentliche Wirkprinzip der Schilddrüse dar, während Levothyroxin als Prähormon angesehen werden muss (Levothyroxin ist ca. fünf Mal 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 Nüchtereinnahme 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 Veränderungen 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.

Erkenntnismaterial 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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Tel.: 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

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt