

1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

Eferox® Jod® 100 µg/100 µg Tabletten

Wirkstoffe: Levothyroxin-Natrium und Iodid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Eferox® Jod enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium und 130,8 Mikrogramm Kaliumiodid, entsprechend 100 Mikrogramm Iodid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Hinweis:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initial:

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

Erhaltungsdosis:

Erwachsene und Jugendliche: 1 Tablette täglich.

Während der Gravidität 1–1½ Tabletten täglich.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Eferox® Jod sollte als einmalige Tagesdosis morgens nüchtern ½ Stunde vor dem Frühstück, möglichst

mit etwas Flüssigkeit (z. B. einem halben Glas Wasser), erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Anwendung erfolgt für einige Monate bis lebenslang.

Hinweis zur leichteren Teilbarkeit:



Legen Sie die Tablette mit der Bruchrille nach oben auf eine feste ebene Unterlage. Drücken Sie mit dem Daumen von oben mittig auf die Tablette, um die Tablette zu teilen.

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)
- akuter Myokardinfarkt
- akute Myokarditis
- akute 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 sollten folgende Krankheiten ausgeschlossen bzw. behandelt werden:

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

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

Bei Koronarinsuffizienz, Herzinsuffizienz, 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.

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennieren-

rindeninsuffizienz 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.

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

Autonomien in der Schilddrüse sind durch eine gezielte Diagnostik vor Beginn der Therapie mit Eferox® Jod auszuschließen.

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

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. In euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion.

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

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

Bei bestehender, eingestellter Eferox® Jod-Therapie wird empfohlen, bei Präparatewechsel, die Dosierung entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten und der Laborwerte anzupassen.

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

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 Iod Dosen 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Levothyroxin

Protease-Inhibitoren

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

Phenytoin

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

Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf andere Arzneimittel

Antidiabetika

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

Cumarinderivate

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

Die folgenden Arzneimittel verstärken die Wirkung der Schilddrüsenhormone

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat

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

Die folgenden Arzneimittel vermindern die Wirkung der Schilddrüsenhormone

Orlistat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Orlistat und Levothyroxin kann eine Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Jodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen.

Sevelamer

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

Tyrosinkinase-Inhibitoren

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

Colestyramin, Colestipol

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

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 Eferox® Jod mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminium-haltige Präparate, eisenhaltige Präparate, Calciumcarbonat

In der Literatur wird berichtet, dass aluminiumhaltige Präparate (Antazida, Sucralfat) zur Wirkungsabschwächung einer Levothyroxingabe führen können. Deshalb sollte die Einnahme von Eferox® Jod mindestens zwei Stunden vor der Gabe aluminiumhaltiger Präparate erfolgen. Entsprechendes gilt für eisenhaltige Präparate und Calciumcarbonat.

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 Autonomen 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 Eferox® Jod notwendig werden.

Sertralin, Chloroquin/Proguanil

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

Arzneimittel mit Enzym-induzierender Wirkung

Arzneimittel, die das Enzymsystem der Leber induzieren können, wie z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin oder Phenytoin können die hepatische Clearance von Levothyroxin steigern und zu einem erniedrigtem Plasmaspiegel führen.

Östrogene

Bei Frauen, die Östrogen-haltige Kontrazeptiva einnehmen oder bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf ansteigen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Sojaprodukte

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

Kaliumiodid

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Eferox® Jod ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Eine Erhöhung der Dosis kann während der Schwangerschaft erforderlich werden.

Schwangerschaft

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es keine Anhaltspunkte für eine Substanz-induzierte Teratogenität und/oder Fetotoxizität beim Menschen im empfohlenen Dosierungsbereich gibt. Exzessiv hohe Schilddrüsenhormon-Dosen während der Schwangerschaft können sich negativ auf die fetale und postnatale Entwicklung auswirken.

Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Wird im Einzelfall die Dosisstärke nicht getragen oder liegt eine Überdosierung vor, so können, besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung, 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
 Selten (≥ 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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Nicht bekannt: innere Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)

Nicht bekannt: Tremor

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklappen

Häufig: Tachykardie

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hitzegefühl

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis

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.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber.

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme.

Im Falle der Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin oder einen der sonstigen Bestandteile von Eferox® Jod kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Ausschlag, Urtikaria) und im Bereich der Atemwege kommen.

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

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

Ein erhöhter T3-Wert stellt im Vergleich zu erhöhten T4- oder fT4-Werten einen zuverlässigeren Indikator für eine Überdosierung dar.

Bei Überdosierung treten Symptome einer ausgeprägten Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Abhängig vom Grad der Überdosierung werden eine Unterbrechung der Tabletteneinnahme und eine Kontrolluntersuchung empfohlen.

Symptome können sich äußern als starke betasympathomimetische Wirkungen, wie Tachykardie, Angstzustände, Erregung und

Hyperkinese. Die Beschwerden können durch Betarezeptorenblocker gemildert werden. Bei extremen Dosen kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Bei Überschreiten der individuellen Dosisoleranzgrenze wurde in Einzelfällen bei prädisponierten Patienten über Krampfanfälle berichtet.

Eine Überdosierung von Levothyroxin kann zu Symptomen einer Hyperthyreose führen und eine akute Psychose auslösen, besonders bei Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenpräparate; Levothyroxin und Kaliumiodid
 ATC-Code: H03AA51

Das in Eferox® Jod enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse bevorzugt gebildeten, natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Es wird in den peripheren Organen in T3 umgewandelt und zeigt, wie das natürliche Hormon, seine charakteristischen Wirkungen an den T3-Rezeptoren. Der Körper kann nicht zwischen endogenem und exogen zugeführtem Levothyroxin unterscheiden.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levothyroxin

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

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Beginn einer oralen Therapie nach 3–5 Tagen. Levothyroxin weist eine extrem hohe Plasmaeiweißbindung von 99,97% auf. Es liegt keine kovalente Bindung vor, aus diesem Grunde

findet zwischen im Plasma an Proteine gebundenem Hormon und freiem Hormonanteil ein kontinuierlicher und sehr rascher Austausch statt.

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Levothyroxin beträgt im Mittel 7 Tage. Bei Hyperthyreose ist sie verkürzt (3–4 Tage) und bei Hypothyreose verlängert (auf ca. 9–10 Tage). Das Verteilungsvolumen liegt bei 10–12 l. Ein Drittel des extrathyreoidalen Levothyroxins findet sich in der Leber, es ist rasch austauschbar mit dem Serum-Levothyroxin. Schilddrüsenhormone werden vornehmlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskeln metabolisiert. Die Metaboliten werden über Urin und Faeces ausgeschieden. Die metabolische Clearance liegt bei etwa 1,2 l Plasma pro Tag.

Iodid

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

Bioverfügbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Levothyroxin

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Levothyroxin ist sehr gering.

Chronische Toxizität:

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

Reproduktionstoxizität:

Reproduktionstoxikologische Studien am Tier wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität:

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

Karzinogenität:

Langzeituntersuchungen am Tier wurden mit Levothyroxin nicht durchgeführt.

Kaliumiodid

Akute Toxizität/chronische Toxizität:

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

Reproduktionstoxizität:

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

Mutagenität, Kanzerogenität:

Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor. In-vitro-Untersuchungen zur Mutagenität zeigten negative Ergebnisse.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.) mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackung aus PVC-Folie (Farbe: weiß opak) und Aluminiumfolie
Originalpackungen mit 50 Tabletten [N 2]
und 100 Tabletten [N 3]
Anstaltspackung mit 500 Tabletten (10 × 50 bzw. 5 × 100 Tabletten)

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

53902.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.10.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin