

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eferox Jod 100 Mikrogramm/100 Mikrogramm Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 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

Weißer, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen (Hälften) 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.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Initial:

½ Tablette Eferox Jod einmal 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 einmal täglich.

Während der Gravidität 1–1½ Tabletten einmal täglich.

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

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

#### Art der Anwendung

Die Einnahme von Eferox Jod sollte als einmalige Tagesdosis morgens nüchtern mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit (z. B. einem halben Glas Wasser), erfolgen.

#### 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.

#### Hinweis zur leichteren Teilbarkeit:



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

#### Dauer der Anwendung

Die Anwendung erfolgt für einige Monate bis lebenslang.

Da nach einer maximal 1- bis 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.

### 4.3 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 Nebenniereninsuffizienz
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat)
- akuter Myokardinfarkt
- akute Myokarditis
- akute Pankarditis
- hypokomplementämische Vaskulitis
- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Während einer Schwangerschaft ist eine Kombinationstherapie bei einer Hyperthyreose mit Levothyroxin und Thyreostatika nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- koronare Herzkrankheit
- Angina Pectoris
- Hypertonie
- Arteriosklerose
- Hypophysen- und/oder 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 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 einer Nebennierenrindenfunktionsstörung muss diese vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin durch eine angemessene Substitutionstherapie behandelt werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei sekundärer Hypothyreose muss geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist dies der Fall, so muss zunächst substituiert werden (Hydrocortison).

Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

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

Bei der Anwendung von Levothyroxin bei Patienten mit Epilepsien in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen.

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

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

Bei der Levothyroxin-Therapie postmenopausaler Frauen, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte eine Dosisstärkung von Levothyroxin-Natrium auf die niedrigste wirksame Dosis erfolgen und zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel von Levothyroxin die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten bewirken normale Dosen keine Gewichtsreduktion. Höhere Dosen können schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Mitteln zur Gewichtsreduktion, vor allem mit Sympathomimetika (siehe Abschnitt 4.9).

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-haltiges Präparat notwendig ist, ist während der Übergangszeit eine engmaschige Überwachung, einschließlich klinischer und labordiagnostischer Parameter, erforderlich, da ein potenzielles Risiko einer Schilddrüsenstörung besteht. Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

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.

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.

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

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

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

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

#### 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).

#### Eferox Jod enthält Natrium

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### 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 ggf. anzupassen.

#### Cumarinderivate

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

#### Ionenaustauscherharze

Ionenaustauscherharze wie Colestyramin, Colestipol, Sevelamer oder Calcium- und Natriumsalze der Polystyrolsulfonsäure hemmen die Resorption von Levothyroxin durch Bindung von Schilddrüsenhormonen im Gastrointestinaltrakt und sollten deshalb erst 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme von Eferox Jod 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 Eferox Jod mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

#### Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat

Die Resorption von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida, Sucralfat), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Eferox Jod mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

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

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von  $T_4$  in  $T_3$  und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von  $T_3$  führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel können – bedingt durch ihren hohen Iod-

gehalt – 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  $T_3$ , mit der Folge einer erniedrigten Serumkonzentration von  $T_3$  und eines erhöhten TSH-Serumspiegels. Durch diese Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion kann eine Dosisanpassung von Eferox Jod notwendig werden.

#### Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat

Levothyroxin kann durch Salicylate (im Besonderen in Dosen höher als 2,0 g/Tag), Dicumarol, Furosemid in hohen Dosen (250 mg), Clofibrat und andere Substanzen aus der Plasma-Eiweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

#### Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution

Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonersatztherapie kann der Levothyroxin-Bedarf steigen. Es kann zu einer vermehrten Bindung von Levothyroxin kommen, was zu diagnostischen und therapeutischen Fehlern führen kann.

#### Sertralin, Chloroquin/Proguanil, Lithium

Sertralin und Chloroquin/Proguanil vermindern die Wirksamkeit von Levothyroxin und erhöhen den Serum-TSH-Spiegel. Lithium reduziert die Hormonfreisetzung.

#### Wirkungen von Cytochrom-P-450-induzierenden Arzneimitteln

Enzyminduzierende Arzneimittel, wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate und Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum L.*) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin erhöhen, was zu reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons führen kann.

Deswegen kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten, eine Erhöhung der Dosis des Schilddrüsenhormons erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

#### Protease-Inhibitoren

Es liegen Berichte vor, dass es zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Levothyroxin kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

#### Tyrosinkinase-Inhibitoren

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

#### 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.

#### Sojaprodukte

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

#### Thyreostatika

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

#### Kaliumsparenden Diuretika

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

#### Thiocyanat, Perchlorat, Quabain

Die thyreoidale Iodaufnahme kann durch Substanzen wie Thiocyanat (bei Konzentrationen über 5 mg/dl), Perchlorat (kompetitive Aufnahme Iodid in die Schilddrüse über „trapping“-Mechanismus und Hemmung der Rezirkulation von Iod innerhalb der Drüse) oder Quabain gehemmt werden.

#### Thyreotropin

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

#### Kaffee

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.

#### Semaglutid

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 Schilddrüsenunterfunktion und/oder eine verminderte Kontrolle der Unterfunktion auftreten. Dies ist möglicherweise auf eine verringerte Absorption von Levothyroxin zurückzuführen.

#### Interferenzen mit Laboruntersuchungen:

Biotin kann Immunoassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, beeinflussen und damit zu fälschlicherweise verringerten oder fälschlicherweise erhöhten Testergebnissen führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

#### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Levothyroxin als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert.

Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen. Bisher sind trotz umfangreicher Anwendungen während der Gravidität keine unerwünschten Wirkungen von Levothyroxin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden.

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

Bereits in der 4. 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 postpartale TSH-Werte mit den Werten vor Schwangerschaftsbeginn vergleichbar sind, sollte die Levothyroxin-Dosis unmittelbar nach der Geburt wieder auf die Dosis vor der Schwangerschaft umgestellt werden. Ein Serum-TSH-Spiegel sollte 6–8 Wochen nach der Geburt bestimmt werden.

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

können beim Fetus zu Hypothyreose und Struma führen.

Iod ist plazentagängig.

#### Stillzeit

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

Iod wird in die Muttermilch ausgeschieden und dort angereichert.

Der Iodgehalt von gleichzeitig verabreichten Nahrungsergänzungsmitteln muss berücksichtigt werden. Eine zusätzliche Iodgabe beim gestillten Säugling ist nicht erforderlich.

#### Fertilität

Hypothyreose oder Hyperthyreose haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Fertilität. Bei der Behandlung einer Hypothyreose mit Eferox Jod 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. 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 vertragen 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.

Die Entwicklung von TPO-Antikörpern ist bei Patienten mit einer Disposition für eine Autoimmunerkrankung möglich.

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

Bei Iodüberempfindlichkeit kann die Einnahme von 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  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:** Hyperthyreoidismus

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

Herzerkrankungen  
**Sehr häufig:** Herzklopfen  
**Häufig:** Tachykardie.  
**Nicht bekannt:** Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

Gefäßerkrankungen  
**Nicht bekannt:** Hitzegefühl

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
**Nicht bekannt:** Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  
**Nicht bekannt:** Angioödem, 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.

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.

Eine Levothyroxin-Überdosierung kann zu einer akuten Psychose auslösen, besonders bei Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen.

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.

Durch den Iodanteil (100 Mikrogramm) wird selbst bei Überdosierung keine akute Intoxikation ausgelöst. Toxische Reaktionen auf Iodid sind nur bei extremen Überdosierungen (im Grammbereich) zu erwarten. Je nach Funktionszustand der Schilddrüse kann Iodexzess zur Senkung der Schilddrüsenhormonproduktion (Wolff-Chaikoff-Effekt) oder – bei latenter Hyperthyreose – zur Steigerung der thyreoidalen Hormonproduktion bis hin zur thyreotoxischen Krise führen.

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

Chronische Überdosierung von Iod führt in seltenen Fällen zu einem „Iodismus“ genannten Phänomen: metallischer Geschmack, Anschwellen und Entzündung von Schleimhäuten (Schnupfen, Konjunktivitis, Gastroenteritis, Bronchitis). Latente Ent-

zündungen wie Tuberkulose können durch Iod aktiviert werden. Entwicklung von Ödemen, Erythemen, akneiformen und bullösen Eruptionen, Hämorrhagien, Fieber und nervöser Irritabilität.

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: Schilddrüsentherapie; Schilddrüsenhormone; ATC-Code: H03AA51

#### a) Levothyroxin

Das in Eferox Jod enthaltene synthetische Levothyroxin ist in seiner Wirkung mit dem von der Schilddrüse vorwiegend gebildeten natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon identisch. Der Körper kann nicht zwischen endogen gebildetem und exogen zugeführtem Levothyroxin unterscheiden.

Thyroxin ( $T_4$ ) wird in der Schilddrüse aus Iodid und der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Nach partieller Umwandlung zu Liothyronin ( $T_3$ ), besonders in Leber und Niere, und Übertritt in die Körperzellen werden durch Aktivierung der  $T_3$ -Rezeptoren die charakteristischen Schilddrüsenhormonwirkungen auf Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel beobachtet.

#### b) Iodid

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

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

Der Iodaufnahme auf elektrochemischem Wege (Iodination) in die Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel folgt eine Oxidation durch das Enzym Iodid-Peroxidase mit  $H_2O_2$  als Cosubstrat, aus dem elementares Iod hervorgeht. Dabei wird ein Teil der Tyrosinreste des Glykoproteins Thyroglobulin in den Positionen 3 und z. T. auch 5 des aromatischen Ringes iodiert (Iodisation).

Die iodierten Tyrosinreste verbinden sich durch oxidative Kondensation zum Thyroningerüst. Hauptprodukte sind Thyroxin ( $T_4$ ) und Triiodthyronin ( $T_3$ ). Der so entstandene Thyronin-Thyroglobulinkomplex wird als Spei-

cherform des Schilddrüsenhormons in das Kolloid der Schilddrüsenfollikel exozytiert. Das fertige Hormon kann auf diese Weise Tage oder Wochen abrufbereit gespeichert werden.

Physiologische Iodmengen (bis etwa 300 Mikrogramm) wirken bei dem in der Bundesrepublik herrschenden Iodmangel substitutiv, d. h., sie beugen der Iodmangelstruma vor, können bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen die Schilddrüsengröße normalisieren, und sie nehmen Einfluss auf eine Reihe gestörter biochemischer Parameter ( $T_3/T_4$ -Quotient, TSH-Spiegel).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### a) Levothyroxin

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

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

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

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

Die metabolische Clearance für Levothyroxin liegt bei ca. 1,2 l Plasma/Tag. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn und Muskel. Die Metaboliten werden mit Urin und Faeces ausgeschieden.

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

Ein Drittel des extrathyreoidalen Levothyroxins findet sich in der Leber, es ist rasch austauschbar mit dem Serum-Levothyroxin.

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

Wegen der hohen Proteinbindung ist Levothyroxin weder der Hämodialyse noch der Hämo-perfusion zugänglich.

### b) Iodid

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

men die Iodaufnahme. Iodverarmte Schilddrüsen nehmen vermehrt Iod auf, bis der endogene Iodpool aufgefüllt ist.

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

### Bioverfügbarkeit

Für Levothyroxin-Natrium wurde aus Euthyrox-100-Tabletten bei Nüchterninnahme eine Bioverfügbarkeit von  $79,6 \pm 3 \%$  ermittelt.

Wie unter „Pharmakokinetik“ (siehe Abschnitt 5.2 „b) Iodid“) ausgeführt, wird Iodid im Dünndarm zu nahezu 100 % resorbiert, unabhängig von seiner Zubereitung.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin und Kaliumiodid ist sehr gering.

### Chronische Toxizität

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

### Mutagenität

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

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

### Karzinogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorverzeugendes Potenzial von Levothyroxin 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.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

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 und Aluminiumfolie  
 Originalpackungen mit 50 Tabletten und 100 Tabletten  
 Klinikpackungen 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. Oktober 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 24. Januar 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin