

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eferox Lösung zum Einnehmen, 100 Mikrogramm/5 ml, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Eferox Lösung zum Einnehmen enthalten 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Natrium-methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219) pro 5 ml Lösung zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eferox ist angezeigt bei:

- Hypothyreose (angeboren oder erworben)
- nichttoxischer diffuser Struma
- Struma lymphomatosa Hashimoto (Hashimoto-Thyreoiditis)
- Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Die Behandlung jeder Schilddrüsenerkrankung sollte unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der Ergebnisse biochemischer Untersuchungen und regelmäßiger Kontrollen individuell festgelegt werden.

Die individuelle Tagesdosis sollte anhand von Laborwerten und klinischen Untersuchungen festgelegt werden. Da eine Reihe von Patienten erhöhte T4- und fT4-Konzentrationen aufweisen, stellt der TSH-Basalwert (Basalkonzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Serum) eine zuverlässigere Basis für die Therapie- bzw. Verlaufskontrolle dar.

Patienten, die von der Lösung zum Einnehmen auf die Tablettenformulierung oder von der Tablettenformulierung auf die Lösung zum Einnehmen umgestellt werden, sollten engmaschig überwacht werden.

Hypothyreose (angeboren oder erworben)

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

Initialdosis:	50–100 Mikrogramm täglich.
Übliche Erhaltungsdosis:	100–200 Mikrogramm täglich.

Die Initialdosis wird alle 3–4 Wochen in Schritten von jeweils 25 bis 50 Mikrogramm so lange angepasst, bis anhand des klinischen Ansprechens und der Messwerte der Thyroxin- und TSH-Plasmaspiegel darauf geschlossen werden kann, dass der Schilddrüsenhormonmangel behoben und der Patient auf seine Erhaltungsdosis eingestellt ist.

Nichttoxische diffuse Struma oder Struma lymphomatosa Hashimoto (Hashimoto-Thyreoiditis)

Die empfohlene Dosis beträgt 50–200 Mikrogramm/Tag.

Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 150–300 Mikrogramm/Tag.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sowie bei Patienten mit schwerer oder bereits seit langem bestehender Hypothyreose ist zu Beginn der Therapie mit Schilddrüsenhormonen besondere Vorsicht geboten, d. h. es ist mit einer niedrigen Initialdosis (zum Beispiel 12,5 Mikrogramm/Tag) zu beginnen, welche anschließend langsam und in längeren Zeitabständen (z. B. durch allmähliche Dosissteigerung um 12,5 Mikrogramm/Tag alle 14 Tage) unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormone zu erhöhen ist. Daher ist eine Dosierung unterhalb der zur Erzielung einer vollständigen Schilddrüsenhormonsubstitution erforderlichen optimalen Dosierung in Erwägung zu ziehen, mit der sich dann jedoch keine vollständige Korrektur des TSH-Spiegels erzielen lässt.

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt bei angeborener und erworbener Hypothyreose im Allgemeinen bei 100–150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/m² Körperoberfläche pro Tag.

Bei Neugeborenen und Kindern mit angeborener Hypothyreose, die eine rasche Substitution erfordert, wird eine Anfangsdosis von 10 bis 15 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium/kg Körpergewicht pro Tag für die ersten 3 Monate empfohlen. Anschließend sollte die Dosis individuell anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte angepasst werden.

Bei Kindern mit erworbener Hypothyreose wird eine Anfangsdosis von 12,5–50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium pro Tag empfohlen. Die Dosis sollte anhand der klinischen Befunde und der Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden, bis die zur kompletten Substitution erforderliche Dosis erreicht ist.

Art der Anwendung

Levothyroxin-Natrium wird vorzugsweise als Einmalgabe auf nüchternen Magen, in der Regel vor dem Frühstück, eingenommen. Kinder erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit.

Dauer der Anwendung

Bei Hypothyreose, nichttoxischer diffuser Struma und Struma lymphomatosa Hashimoto (Hashimoto-Thyreoiditis) erfolgt die Behandlung in der Regel lebenslanglich.

Bei Patienten mit nichttoxischer diffuser Struma und normalen T4- und TSH-Spiegeln kann die Behandlung mit Levothyroxin-Natrium erwogen werden. Wenn nach 6 bis 12 Monaten keine nennenswerte Größenabnahme der Struma festgestellt wird, sollte die Thyroxin-Behandlung abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandelte Hyperthyreose
- unbehandelte Nebenniereninsuffizienz
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat)
- eine Behandlung mit Eferox darf nicht bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis eingeleitet werden
- während einer Schwangerschaft ist eine Kombinationstherapie bei einer Hyperthyreose mit Levothyroxin-Natrium und Thyreostatika nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.6).

Während einer Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin und einem Thyreostatikum kontraindiziert. Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit 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,
- Hypophysen- und/oder Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schilddrüsenautonomie.

Vor der Durchführung eines Schilddrüsen-suppressionstests sind diese Krankheiten bzw. Zustände ebenfalls auszuschließen bzw. zu behandeln, mit Ausnahme der Schilddrüsenautonomie, die der Grund für die Durchführung des Suppressionstests sein kann.

Bei Einleitung einer Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei Patienten mit Risiko für psychotische Störungen wird empfohlen, mit einer niedrigen Levothyroxin-Natrium-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-Natrium-Dosierung in Betracht zu ziehen.

Eine Schilddrüsenhormonsubstitution sollte bei älteren Patienten und bei Patienten mit schwerer, bereits seit langem bestehender Hypothyreose einschleichend begonnen werden. Bei Vorliegen von Symptomen einer Myokardinsuffizienz oder bei EKG-Hinweisen auf einen Myokardinfarkt ist besondere Vorsicht geboten und aus ähnlichen Gründen sollte die Behandlung der Hypothyreose auch bei älteren Patienten vorsichtig begonnen werden.

Bei einer Nebennierenrindenfunktionsstörung sollte diese vor Beginn der Therapie mit Levothyroxin-Natrium durch eine angemessene Substitutionstherapie behandelt werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei sekundärer Hypothyreose muss die Ursache vor der Durchführung einer Schild-

drüsenhormonsubstitution abgeklärt werden; gegebenenfalls ist beim Vorliegen einer kompensierten Nebenniereninsuffizienz mit einer entsprechenden Substitutionstherapie zu beginnen.

Vorsicht ist auch bei der Anwendung von Levothyroxin-Natrium bei Diabetikern oder Patienten, die mit Glykosiden behandelt werden, geboten.

Eine subklinische Hyperthyreose kann mit einem Verlust an Knochenmasse einhergehen. Zur Minimierung des Osteoporoserisikos sollte die Dosierung von Levothyroxin-Natrium auf die niedrigst mögliche wirksame Konzentration titriert werden.

Die Eltern von Kindern, die ein Schilddrüsenmittel erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass es in den ersten Behandlungsmonaten zu einem teilweisen Haarverlust kommen kann. Dieser Effekt ist jedoch in der Regel nur vorübergehend, so dass die Haare normalerweise wieder nachwachsen.

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. Bei einer Schilddrüsenhormontherapie sind bei diesen Patienten häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Die hämodynamischen Parameter sind zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Levothyroxin-Natrium bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht begonnen wird, da es aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion zu einem Kreislaufkollaps kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf Schilddrüsenautonomie ist vor der Behandlung ein TRH-Test oder eine Suppressionsszintigraphie durchzuführen.

Außer als begleitende Substitutionsbehandlung während einer thyreostatischen Therapie wegen Hyperthyreose sollte Levothyroxin-Natrium bei hyperthyreoten Zuständen nicht angewendet werden.

Schilddrüsenhormone dürfen nicht zur Gewichtsreduktion gegeben werden. Bei euthyreoten Patienten führt eine Behandlung mit Levothyroxin-Natrium nicht zu einer 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).

Ein vor Therapiebeginn geschriebenes EKG ist sinnvoll, da hypothyreosebedingte Veränderungen als Hinweise auf eine Ischämie fehlinterpretiert werden können. Wird eine zu starke Beschleunigung des Stoffwechsels ausgelöst (mit den Folgeerscheinungen Durchfall, Nervosität, Herzrasen, Schlaflosigkeit, Tremor sowie in manchen Fällen beim Vorliegen einer latenten Myokardischämie auch pektanginöse Beschwerden), ist die Dosis zu reduzieren oder das Arzneimittel für 1–2 Tage abzusetzen und anschließend

in einer geringeren Dosis wieder anzusetzen.

Wenn eine Umstellung auf ein anderes Levothyroxin-Natrium-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.

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

Hinweise zu Patienten mit Diabetes und zu Patienten unter Antikoagulantien finden sich in 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 enthält Natrium

Eferox enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Lösung zum Einnehmen, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antidiabetika

Levothyroxin-Natrium kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Insulin) vermindern. Bei Diabetikern ist des-

halb vor allem zu Beginn und zum Ende einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist gegebenenfalls anzupassen.

Cumarinderivate

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

Digoxin

Wird bei digitalisierten Patienten mit der Behandlung mit Levothyroxin-Natrium begonnen, dann ist bei Digoxin möglicherweise eine Dosisanpassung vorzunehmen. Bei hyperthyreoten Patienten ist mit zunehmender Behandlungsdauer eventuell eine allmähliche Steigerung der Digoxindosierung erforderlich, da die Patienten initial gegenüber Digoxin relativ empfindlich sind.

Arzneimittel mit bekannter Beeinflussung der Herzfunktion (z. B. Sympathomimetika)

Schilddrüsenmittel erhöhen den Stoffwechselbedarf und sollten daher zusammen mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Beeinflussung der Herzfunktion, wie z. B. Sympathomimetika, nur mit Vorsicht angewendet werden, da diese eine Verstärkung dieser Wirkung bedingen können. Darüber hinaus können Schilddrüsenhormone die Rezeptorempfindlichkeit gegenüber Katecholaminen erhöhen.

Ketamin

Bei gleichzeitiger Ketamingabe liegen Einzelfallmeldungen über einen ausgeprägten Blutdruckanstieg und Tachykardie vor.

Trizyklische Antidepressiva

Das Anschlagen von Imipramin, Amitriptylin und möglicherweise auch von anderen trizyklischen Antidepressiva kann durch die gleichzeitige Anwendung von Levothyroxin-Natrium beschleunigt werden.

Ionenaustauscherharze

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

Gallensäurenkomplexbildner

Colesevelam bindet Levothyroxin-Natrium und verringert so die Resorption von Levothyroxin-Natrium aus dem Gastrointestinaltrakt. Wenn Levothyroxin-Natrium mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde, wurde keine Interaktion beobachtet. Daher sollte Eferox mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

Aluminiumhaltige magensäurebindende Arzneimittel, eisenhaltige Arzneimittel, Calciumcarbonat

Die Resorption von Levothyroxin-Natrium kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminiumhaltigen magensäurebindenden

Arzneimitteln (Antazida, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Eferox 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 und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T3 führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel

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, 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 notwendig werden.

Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat

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

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution

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

Sertralin, Chloroquin/Proguanil

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

Wirkungen von Cytochrom-P-450-induzierenden Arzneimitteln

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) enthalten, können die hepatische Clearance von Levothyroxin-Natrium erhöhen, was zu

reduzierten Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons führen kann. Deswegen kann bei Patienten, die eine Schilddrüsenersatztherapie 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-Natrium kommt, wenn dieses gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin-Natrium und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Orlistat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Levothyroxin-Natrium und Orlistat kann eine Hypothyreose und/oder eine verminderte Kontrolle der Hypothyreose auftreten. Dies könnte an der verminderten Resorption von Levothyroxin und/oder Jodsalzen liegen. Siehe Abschnitt 4.4.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

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

Sojaprodukte

können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin-Natrium vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumspiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahlaltige Ernährung erhielten und aufgrund einer kongenitalen Hypothyreose mit Levothyroxin-Natrium behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin-Natrium können erforderlich sein, um normale Serumspiegel von T4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahlaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin-Natrium erforderlich sein.

Interferenzen mit Laboruntersuchungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Levothy-

roxin-Natrium auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden.

Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter Therapie mit Levothyroxin-Natrium in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormonmenge reicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus.

Während der Schwangerschaft kann der Levothyroxin-Natrium-Bedarf 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 Levothyroxin-Natrium als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Levothyroxin-Natrium kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Levothyroxin-Natrium 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.

Während einer Schwangerschaft und der Stillzeit ist auf die Durchführung eines Suppressionstests zu verzichten.

Stillzeit

Levothyroxin-Natrium geht während der Stillzeit in die Muttermilch über, jedoch reichen die im empfohlenen therapeutischen Dosisbereich erreichten Konzentrationen nicht aus, um die Entwicklung einer Hyperthyreose oder die Suppression der TSH-Ausschüttung beim Säugling hervorzurufen. Levothyroxin-Natrium kann während der Stillzeit angewendet werden.

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. Über Schilddrüsenkrisen wurde nach massiver oder chronischer Intoxikation gelegentlich berichtet und es kam zu Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Koma und Tod.

Im Falle der Überempfindlichkeit gegen Levothyroxin-Natrium oder einen der sonsti-

gen Bestandteile von Eferox kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Ödeme) und im Bereich der Atemwege kommen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$);

Sehr selten ($< 1/10.000$);

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Eferox enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 T3-Spiegel zuverlässiger als erhöhte T4- oder fT4-Spiegel.

Bei Überdosierung und Intoxikationen treten Symptome einer mäßigen bis schweren Stoffwechselsteigerung auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Einnahme und eine Kontrolluntersuchung werden in Abhängigkeit von der Höhe der Überdosierung empfohlen.

Anlässlich von Vergiftungsunfällen (Suizidversuchen) beim Menschen wurden Dosen bis 10 mg Levothyroxin-Natrium 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-Natrium-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 Hyperkinesie können die Beschwerden durch Beta-rezeptorenblocker gemildert werden. Thyreostatika sind nicht angebracht, da die Schilddrüse bereits völlig ruhiggestellt ist.

Bei extrem hohen Dosen (Suizidversuch) kann eine Plasmapherese hilfreich sein.

Tabelle 1

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
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Herzklopfen
Häufig	Tachykardie
Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Diarrhö, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Nicht bekannt	Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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, Fieberanfälle
Untersuchungen	
Nicht bekannt	Gewichtsabnahme

Eine Levothyroxin-Natrium-Überdosierung erfordert eine längere Überwachungsperiode. Durch die graduelle Umwandlung von Levothyroxin-Natrium in Liothyronin können Symptome bis zu 6 Tage verzögert auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsenhormone,
ATC-Code: H03AA01

Thyroxin (T4) ist ein natürliches jodhaltiges Hormon, das in der Schilddrüse gebildet wird. In den peripheren Geweben wird T4 in das wirksamere Trijodthyronin (T3) umgewandelt. Rezeptoren für T3 finden sich auf Zellmembranen, Mitochondrien und Zellkernen. Schilddrüsenhormone werden für das normale Wachstum und die normale Entwicklung des Körpers, insbesondere des Nervensystems, benötigt. Sie steigern den Grundumsatz des gesamten Organismus und wirken stimulierend auf Herz, Skelettmuskulatur, Leber und Niere.

Das in Eferox enthaltene synthetische Levothyroxin-Natrium ist mit dem von der Schild-

drüse natürlicherweise ausgeschütteten Thyroxin wirkidentisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levothyroxin-Natrium wird im Magen-Darm-Trakt unvollständig und in unterschiedlichem Ausmaß resorbiert. Levothyroxin-Natrium wird in der Schilddrüse, der Leber, der Niere und im Hypophysenvorderlappen umfangreich verstoffwechselt. Levothyroxin-Natrium unterliegt in gewissem Umfang einem enterohepatischen Kreislauf. Levothyroxin-Natrium wird teilweise zu Trijodthyronin metabolisiert. Levothyroxin-Natrium wird mit dem Urin und mit den Fäzes ausgeschieden, teilweise als freier Wirkstoff und teilweise in Form von Konjugaten und dejodierten Metaboliten. Es besitzt eine Halbwertszeit von 7 Tagen, diese kann jedoch in Abhängigkeit vom Krankheitsbild verkürzt oder verlängert sein. Levothyroxin-Natrium liegt fast vollständig an Plasmaproteine, vor allem Thyroxin-bindendes Globulin, gebunden vor; etwa 0,03 % einer Levothyroxindosis liegen ungebunden vor. Das ungebundene Levothyroxin-Natrium wird in Trijodthyronin umgewandelt. Es gibt vier Hauptstoffwechselwege:

1) Dejodierung zu Trijodthyronin (aktiv) – T3 – oder zu Reverse-Trijodthyronin (in-

aktiv). Die weitere Dejodierung von T3 führt zur Bildung von Thyroessigsäure.

- 2) Deaminierung zum Tetron.
- 3) Konjugation zum Glukuronid oder Sulfat.
- 4) Spaltung der Etherbindung mit Bildung von Dijodtyrosinen.

Der wichtigste Stoffwechselweg ist die Dejodierung. Zwischen 30 und 55 % der Levothyroxindosis werden mit dem Urin und 20 bis 40 % mit den Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht zutreffend, weil Levothyroxin-Natrium seit vielen Jahren in der klinischen Praxis eingesetzt wird und seine Wirkungen beim Menschen gut bekannt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
 Citronensäure-Monohydrat
 Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219)
 Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
 Nach Anbruch: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnet im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

Braune (Typ III) Glasflaschen

Verschlüsse: Kindergesicherter Verschluss und Originalitätssiegel

Es sind Packungen zu 100 ml Lösung zum Einnehmen erhältlich. Bündelverpackung umfasst 3 × 100 ml Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Packung enthält außerdem eine 5 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1 ml Einteilung und ein passendes Spritzenansatzstück für die Flasche.

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(N)

88487.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 12. Dezember 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 20. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin