

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eferox 175, 175 Mikrogramm, Tabletten

Eferox 200, 200 Mikrogramm, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eferox 175

Jede Tablette enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Eferox 200

Jede Tablette enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Eferox 175

weiße, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe und mit der Prägung „175“ auf einer Seite

Eferox 200

weiße, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe und mit der Prägung „200“ auf einer Seite

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für die Wirkstärken Eferox 175 und Eferox 200 gelten die Indikationen:

- Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose jeglicher Genese
- Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage
- benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage
- Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, vor allem nach Thyreoidektomie

Zusätzlich gilt für die Wirkstärke Eferox 200:

- Schilddrüsen-suppressionstest

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Schilddrüsenhormontherapie/Substitution

Dosierung

Um jeden Patienten individuell nach seinen Bedürfnissen behandeln zu können, stehen Tabletten mit abgestuftem Gehalt von 25 bis 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium zur Verfügung, so dass meist nur eine Tablette täglich genommen werden muss.

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

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

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

Da bei einigen Patienten die T₄- oder fT₄-Werte erhöht sein können, ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet.

Indikation		empfohlene Dosierung (Mikrogramm Levothyroxin- Natrium/Tag)
Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose bei Erwachsenen: (Steigerung in 2- bis 4-wöchigen Abständen um 25-50 Mikrogramm)	initial Erhaltungsdosis	25-50* 100-200
Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose bei Kindern:	initial Erhaltungsdosis	12,5-50* 100-150 Mikrogramm/m ² Körperoberfläche
Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage:		75*-200
Benigne Struma mit euthyreoter Funktionslage:		75*-200
Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom:		150-300
Diagnostische Anwendung im Rahmen des Schilddrüsen-suppressionstest	Eferox 200	200 Mikrogramm (entsprechend 1 Tablette)/Tag (14 Tage lang bis zur Durchführung der Szintigraphie)

* hierfür stehen Darreichungsformen von Eferox mit geringerer Wirkstärke zur Verfügung

Kinder

Die Erhaltungsdosis liegt bei angeborener und erworbener Hypothyreose im Allgemeinen bei 100 bis 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 bis 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

Die gesamte Tagesdosis kann auf einmal eingenommen werden.

Einnahme: Die gesamte Tagesdosis wird morgens nüchtern mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit (z. B. einem halben Glas Wasser) eingenommen.

Kinder erhalten die gesamte Tagesdosis mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit. Hierzu lässt man die Tablette in etwas Wasser zerfallen und verabreicht die entstehende feine Verteilung (sie ist für jede Einnahme frisch zuzubereiten!) mit etwas weiterer Flüssigkeit.

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.

Dauer der Anwendung

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

Bei benigner Struma mit euthyreoter Funktionslage ist eine Therapiedauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren erforderlich. Wenn die medikamentöse Therapie innerhalb dieses Zeitraums nicht ausreichend war, sollte eine Operation oder Radioiodtherapie der Struma in Erwägung gezogen werden.

Schilddrüsen-suppressionstest

Zur Durchführung des Schilddrüsen-suppressionstests werden über 14 Tage täglich 150 bis 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 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).

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.

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).

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 geklärt werden, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Ist das der Fall, so muss zunächst substituiert werden (Hydrocortison). Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

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

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

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

Levothyroxin-Natrium darf bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage nicht gegeben werden, außer zur Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose.

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).

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 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.

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 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 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel 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-Natrium 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-Natrium kann die Wirkung von Cumarinderivaten durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung verstärken. Dies kann, besonders bei älteren Patienten, das Blutungsrisiko erhöhen, z. B. Blutungen im ZNS oder gastrointestinale Blutungen. Bei gleichzeitiger Behandlung sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich, ggf. ist die Dosierung des gerinnungshemmenden Arzneimittels anzupassen (Dosisreduktion).

Phenytoin

Phenytoin kann die Wirkung von Levothyroxin-Natrium durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung beeinflussen, dadurch kommt es zu einer Erhöhung des fT_4 - und fT_3 -Anteils. Andererseits führt Phenytoin zu einer verstärkten Metabolisierung von Levothyroxin-Natrium in der Leber. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Werte wird empfohlen.

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.

Aluminium, Eisen und Calcium

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 Betarezeptorenblocker

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 Iodgehalt – sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose auslösen. Besondere Vorsicht ist bei einer nodösen Struma mit möglicherweise unerkannten Autonomien geboten. Amiodaron inhibiert die Umwandlung von T_4 in T_3 , 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 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.

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.

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 oder Indinavir angewendet wird. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig Levothyroxin-Natrium und Protease-Inhibitoren anwenden, eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion erfolgen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Motesanib) können die Wirksamkeit von 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.

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).

Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin-Natrium vermindern. Bei Kindern wurde über einen Anstieg des Serumspiegels von TSH berichtet, wenn diese eine sojahaltige 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 sojahaltigen Ernährung ist eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T₄ und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung von Levothyroxin-Natrium erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit konsequent durchzuführen. Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich sind wichtig, um eine optimale Gesundheit für Mutter und Fetus sicherzustellen. Bisher sind trotz umfangreicher Anwendungen während der Gravidität keine unerwünschten Wirkungen von Levothyroxin-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 ggf. 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.

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

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 Levothyroxin-Natrium identisch mit dem natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormon ist, ist nicht zu erwarten, dass Eferox 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 wiederaufgenommen werden.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ 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)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Nervosität		innere Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)	Tremor
Herzerkrankungen	Herzklopfen	Tachykardie		Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden
Gefäßerkrankungen				Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Diarrhö, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Natrium- Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Hitzeunverträglichkeit, Fieber
Untersuchungen				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 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 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-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.

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

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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral appliziertes Levothyroxin-Natrium wird in deutlicher Abhängigkeit von der Art der galenischen Zubereitung bis zu maximal 80 % bei Nüchtereinnahme vorwiegend aus dem oberen Dünndarm resorbiert. Wird das Präparat zu einer Mahlzeit gegeben, so ist die Resorption deutlich vermindert.

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.

Verteilung

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

Biotransformation/Elimination

Die metabolische Clearance für Levothyroxin-Natrium 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 Halbwertszeit von Levothyroxin-Natrium beträgt ca. 7 Tage; bei Hyperthyreose ist sie kürzer (3 bis 4 Tage) und bei Hypothyreose länger (ca. 9 bis 10 Tage).

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Levothyroxin-Natrium ist sehr gering.

Chronische Toxizität

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

Mutagenität

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

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Levothyroxin-Natrium wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Schilddrüsenhormone passieren die Plazenta zu einem sehr kleinen Anteil.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
schweres Magnesiumoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Eferox 175

21 Monate

Eferox 200

18 Monate

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungen mit 50 Tabletten, 98 Tabletten und 100 Tabletten
Unverkäufliches Muster mit 25 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(N)

Eferox 175: 53051.03.00
Eferox 200: 51838.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Eferox 175

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2011

Eferox 200

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig