

## FACHINFORMATION

### 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:

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219), Glycerol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Flüssigkeit

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Eferox® Lösung zum Einnehmen 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 vor dem Frühstück.
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 µg/Tag.

### Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 150 – 300 µg/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/m<sup>2</sup> 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 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 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 adrenale Insuffizienz,
- unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat),
- akuter Myokardinfarkt,
- akute Myokarditis,
- akute Pankarditis.

Während einer Schwangerschaft ist die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin 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-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.

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.

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz können auf die Behandlung mit Levothyroxin ungünstig reagieren. Daher empfiehlt es sich, vor der Levothyroxingabe mit einer Kortikosteroidtherapie zu beginnen. Ohne ausreichende Versorgung mit Kortikosteroiden kann die Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder hypophysärer Insuffizienz eine Addison-Krise auslösen.

Vorsicht ist auch bei der Anwendung von Levothyroxin 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).

Bei sekundärer Hypothyreose muss die Ursache vor der Durchführung einer Schilddrüsenhormonsubstitution abgeklärt werden; gegebenenfalls ist beim Vorliegen einer kompensierten Nebenniereninsuffizienz mit einer entsprechenden Substitutionstherapie zu beginnen.

Bei Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht ist, aufgrund der nicht ausgereiften Nebennierenfunktion, zu Beginn der Levothyroxin-Therapie äußerste Vorsicht geboten, da es 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 bei hyperthyreoten Zuständen nicht angewendet werden.

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

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.

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

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

Hinweise zu Patienten mit Diabetes und zu Patienten unter Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.5.

Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antidiabetika:

Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika (z. B. Metformin, Glimperid, Glibenclamid sowie Insulin) vermindern. Bei Diabetikern ist deshalb vor allem zu Beginn und zum Ende einer Schilddrüsenhormontherapie der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierung des blutzuckersenkenden Arzneimittels ist gegebenenfalls anzupassen.

### Cumarinderivate:

Levothyroxin kann die Wirkung von Cumarinderivaten durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung 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 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 beschleunigt werden.

### 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® verabreicht werden.

### Gallensaurenkomplexbildner:

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® 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, Sucralfate), eisenhaltigen Arzneimitteln und Calciumcarbonat vermindert werden. Deshalb sollte die Einnahme von Eferox® mindestens zwei Stunden vor diesen erfolgen.

### Propylthiouracil, Glukokortikoide und Betarezeptorenblocker (insbesondere Propranolol):

Diese Substanzen inhibieren die Umwandlung von T4 in T3 und können zu einer erniedrigten Serumkonzentration von T3 führen.

Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel:

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 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 Plasmaeweißbindung verdrängt werden. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels.

Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonsubstitution:

Während der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder während einer postmenopausalen Hormonerersatztherapie 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:

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

Enzyminduzierende Arzneimittel:

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

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.

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 Iodsalzen und/oder Levothyroxin zurückzuführen.

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.

Sojaprodukte:

können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin 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 behandelt wurden. Ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin 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 erforderlich sein.

#### **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 Levothyroxin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen bekannt geworden.

Die während der Laktation selbst bei hoch dosierter Therapie mit Levothyroxin 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-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 als Begleittherapie bei Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Eine Zusatzmedikation mit Levothyroxin kann eine höhere Dosierung der Thyreostatika erforderlich machen. Im Gegensatz zu Levothyroxin 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 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 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 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. 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 oder einen der sonstigen Bestandteile

von Eferox® kann es zu allergischen Reaktionen an der Haut (z. B. 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: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

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

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

#### Herzerkrankungen

Sehr häufig: Herzklopfen

Häufig: Tachykardie

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Nervosität

Nicht bekannt: innere Unruhe

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum

#### Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Diarrhö, Erbrechen

#### Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern)

Nicht bekannt: Tremor

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Hitzeunverträglichkeit, Fieber, Fieberanfälle

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](http://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 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.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 ist mit dem von der Schilddrüse natürlicherweise ausgeschütteten Thyroxin wirkidentisch.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Levothyroxin wird im Magen-Darm-Trakt unvollständig und in unterschiedlichem Ausmaß resorbiert. Levothyroxin wird in der Schilddrüse, der Leber, der Niere und im Hypophysenvorderlappen umfangreich verstoffwechselt. Levothyroxin unterliegt in gewissem Umfang einem enterohepatischen

Kreislauf. Levothyroxin wird teilweise zu Trijodthyronin metabolisiert. Levothyroxin 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 liegt fast vollständig an Plasmaproteine, vor allem Thyroxin-bindendes Globulin, gebunden vor; etwa 0,03 % einer Levothyroxindosis liegen ungebunden vor. Das ungebundene Levothyroxin wird in Trijodthyronin umgewandelt.

Es gibt vier Hauptstoffwechselwege:

- 1) Dejodierung zu Trijodthyronin (aktiv) – T<sub>3</sub> – oder zu Reverse-Trijodthyronin (inaktiv). Die weitere Dejodierung von T<sub>3</sub> 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 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  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate vor Anbruch  
Nach Anbruch: 8 Wochen

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

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

Braune (Typ III) Glasflaschen

Verschlüsse: Kindergesicherter Verschluss und Originalitätssiegel

Packungsgröße: 100 ml

Eine 5 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Dosierungspipette aus Kunststoff) 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  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

88487.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.12.2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2017

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig