

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irenat Tropfen 300 mg/ml Tropfen zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung (ca. 15 Tropfen) enthält 344,2 mg Natriumperchlorat 1 H₂O (entsprechend 300 mg Natriumperchlorat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion, zur Blockade der Schilddrüse bei szintigraphischen Untersuchungen anderer Organe mit radioaktiv markiertem Iod oder bei Immunszintigraphien zur Tumorsuche mit Radioiod-markierten Antikörpern. Zum Nachweis eines angeborenen Defektes der Iodorganifikation (Perchlorat-Discharge-Test).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene erhalten als Initialdosis in den ersten 1–2 Wochen täglich 4–5 × 10 Irenat Tropfen (entsprechend 800–1000 mg Natriumperchlorat), in Ausnahmefällen täglich 5 × 15 Irenat Tropfen (entsprechend 1500 mg Natriumperchlorat). Die mittlere Erhaltungsdosis liegt bei 4 × 5 Irenat Tropfen (entsprechend 400 mg Natriumperchlorat) pro Tag.

Kinder im Alter von 6–14 Jahren werden mit einer Dauerdosis von 3–6 × 1 oder 4–6 × 2 Irenat Tropfen (entsprechend 60–240 mg Natriumperchlorat) täglich behandelt.

Bei der Verwendung zum sog. Perchlorat-Discharge-Test werden nach Gabe der Radioiod-Tracer-Dosis einmalig 30–50 Irenat Tropfen (entsprechend 600–1000 mg Natriumperchlorat), bei Kindern 300 mg/600 mg/m² Körperfläche verabreicht.

Zur Vorbehandlung bei szintigraphischen Untersuchungen, die nicht die Schilddrüse selbst betreffen und bei denen iod- oder technetiumhaltige, radioaktiv markierte Pharmaka oder Antikörper Verwendung finden, sollen zur Senkung der Strahlenbelastung der Schilddrüse und zur Blockierung der Radionuklidaufnahme in bestimmte Kompartimente Irenat Tropfen in Dosen von 10–20 Tropfen (entsprechend 200–400 mg Natriumperchlorat), in Einzelfällen bis zu 50 Tropfen (entsprechend 1000 mg Natriumperchlorat) verabreicht werden.

Art der Anwendung

Irenat Tropfen sollten wegen möglicher gastrointestinaler Nebenwirkungen mit ausreichend Wasser, am besten nach dem Essen und wegen der kurzen Wirkdauer auf 4–6 Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist indikationsabhängig und richtet sich nach dem klinischen Bild und den therapiebegleitenden Funktionstests.

Wenn nach 2-jähriger thyreostatischer Therapie keine Remission eingetreten ist oder bereits ein Hyperthyreoserezidiv vorliegt, sollte altersentsprechend auf andere Therapiemöglichkeiten (Strumaresektion/Radioiodtherapie) verwiesen werden.

Zur Blockade der Schilddrüse vor Szintigraphie anderer Organe (z. B. Hirnszintigraphie) und wenn radioaktiv markiertes Iod oder Technetium als Tracer benutzt wird, empfiehlt sich zur Absenkung der Strahlenbelastung der Schilddrüse die tägliche Einnahme von Irenat Tropfen 4 Tage vor und, wegen des Rebound-Phänomens, 2 bis 3 Wochen nach Applikation des Nuklids in Kombination mit Thioharnstoffderivaten.

4.3 Gegenanzeigen

Irenat Tropfen dürfen nicht eingenommen werden bei:

- retrosternaler Struma,
- Überempfindlichkeit gegen Perchlorate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei bereits zuvor unter Perchlorat-Gabe aufgetretenen Blutbildveränderungen, insbesondere
- einer Agranulozytose,
- während Plummerung zur Operationsvorbereitung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während einer thyreostatischen Therapie sind regelmäßige und wiederholte Kontrollen der Schilddrüsenfunktion notwendig, um die Dosierungen der Irenat Tropfen an die aktuelle Stoffwechsellage anzupassen und Überbehandlungen zu vermeiden, die zu einem Strumawachstum und einer Hypothyreose-Symptomatik führen könnten. Die Gefahr negativer Auswirkungen einer inadäquat hohen Dosierung ist vor allem bei intrathorakaler Struma groß. Alle Patienten müssen auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Blutbildkontrolle hingewiesen werden.

Durch Interferenz mit der Elektrolytelektrode von Blutgasanalysegeräten können unter Anwendung von Irenat Tropfen falsch niedrige Konzentrationen von ionisiertem Calcium gemessen werden.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von schweren Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch Epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden in Zusammenhang mit der Einnahme von Irenat berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und auf Zeichen oder Symptome von SJS oder TEN (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen) überwacht werden. Die Behandlung muss sofort bei ersten Anzeichen von Haut und/oder Schleimhautreaktionen abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls der Patient SJS oder TEN entwickelt hat, sollte die Behandlung zu

keinem späteren Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Radioiod- bzw. ^{99m}Tc-Perthchnetat-Aufnahme wird dosisabhängig durch Perchlorat gehemmt. Die TSH-Stimulierbarkeit der Radioiodaufnahme wird durch Perchlorat nicht beeinflusst.

Bei gleichzeitiger Gabe von Perchlorat und Propylthiouracil oder Thiamazol bzw. Carbimazol zur thyreostatischen Therapie wird, wegen der unterschiedlichen Angriffspunkte des Natriumperchlorats und der Thioharnstoffderivate, die thyreostatische Wirkung verstärkt.

Die gleichzeitige Thiamazolgabe verursacht einen positiven Perchlorat-Discharge-Test (auch bei Hyperthyreoten und Gesunden) durch Hemmung der Iod-Organifikation.

Eine gleichzeitige Iodgabe (zum Beispiel iodhaltige Arzneistoffe oder Röntgenkontrastmittel, perioperative Plummerung) vermindert die Wirkung von Irenat Tropfen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollten Irenat Tropfen nicht eingenommen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen über ein mögliches Risiko für das Ungeborene vorliegen. Irenat Tropfen treten diaplazentar ungehindert auf den Feten über. Möglicherweise reagiert die fetale Schilddrüse empfindlicher auf Thyreostatika als die Schilddrüse Erwachsener.

Stillzeit

Untersuchungen über die Ausscheidung von Natriumperchlorat in die Muttermilch liegen nicht vor. Ist während der Stillzeit eine Therapie mit Irenat Tropfen erforderlich, sollte abgestellt werden.

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

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt

- Häufig (≥ 1 % bis < 10 %)
- Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %)
- Selten (≥ 0,01 % bis < 0,1 %)
- Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

- Häufig (≥ 1 % bis < 10 %)
 - ein flüchtiges Exanthem,
 - Übelkeit oder Brechreiz,
 - Mundtrockenheit, pharyngitische Reizungen,
 - Lymphadenopathie,
 - Leukopenie,
 - Purpura,
 - fieberhafte Arthralgie,
 - Arzneimittelfieber.

Irenat Tropfen 300 mg/ml Tropfen zum Einnehmen

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$)

- anfänglicher Durchfall,
- leichte Muskelkrämpfe,
- Brennen in den Füßen,
- Schwere im Kopf,
- Eosinophilie,
- Juckreiz,
- Ikterus.

Gelegentlich kann es zu einer Agranulozytose kommen, die sich gewöhnlich nach Absetzen von Irenat Tropfen rasch und folgenlos zurückbildet.

Sehr selten ($< 0,01\%$)

- Agranulozytose mit letalem Ausgang,
- Thrombozytopenie oder aplastische Anämie mit fatalem Ausgang (Inzidenz ca. $0,1\%$),
- minimale Albuminurie,
- nephrotisches Syndrom, partiell oder vollständig reversibel,
- Haarausfall,
- Akne,
- generalisierte Dermatitis,
- Urtikaria,
- Leberschädigung mit akutem Leberversagen,
- Erythema nodosum mit Fieberschüben, antinukleären und antierythrozytären Antikörpern und Eosinophilie,
- Perforation eines Duodenalulkus.

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

- Schwere Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch Epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Zumeist wurden diese extrem seltenen Veränderungen unter einer laufenden Perchlorat-Medikation beobachtet, ohne dass die kausale Verknüpfung zu beweisen war.

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

Die unverdünnte Einnahme der Irenat Tropfen kann, z. B. bei Kindern, eine starke lokale Reizwirkung ausüben mit Symptomen wie Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfall.

Akute tödliche Vergiftungen mit Perchloraten sind nicht bekannt. Natriumperchlorat wird in Mengen bis zu mehreren Gramm vertragen. Über den Wert detoxifizierender Maßnahmen, wie Magenspülung, forcierte Diurese u. a. sind keine Erkenntnisse bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schilddrüsentherapeutikum/Thyreostatikum, ATC-Code: H03BC

Perchlorat hemmt kompetitiv den Iodaufnahme-Mechanismus der Schilddrüse, die Iodination und beeinflusst die Iodisation durch Ausschwemmung von akkumulierendem, aber noch nicht im Thyreoglobulin-Molekül eingebautem Iodid aus der Schilddrüse.

Auch die Reutilisierung des bei der Deiodierung von Schilddrüsenhormon extrathyreoidal freierwerdenden Iodids wird gehemmt.

Ebenso kann die Aufnahme von abgespaltenem Iodid bei Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln durch Perchlorat kompetitiv gehemmt werden. Analoges gilt für die Technetium-Perchnetat-Aufnahme.

Perchlorat entfaltet überall dort seine Wirkung, wo, wie in der Schilddrüse, ein aktiver Iodtransportmechanismus existiert, (z. B. in der Speicheldrüse) und auch die renale Iodidausscheidung wird gesteigert.

Der thyreostatische Effekt beruht auf der eingetretenen Iodverarmung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption des Perchlorats geschieht innerhalb weniger Minuten. Der Wirkungseintritt an der Schilddrüsenzelle ist nach oraler Gabe sehr rasch. Die Iodaufnahmeblockierung hält nach einmaliger Gabe nur einige Stunden an; bei Hyperthyreose ist sie verkürzt, so dass täglich mehrmalige Gaben erforderlich sind, um den wirksamen Serumspiegel konstant zu halten.

Bei der begleitenden Gabe zu Szintigraphien hält die Blockierung der Radionuklidaufnahme über den nachfolgenden Abfall des Perchlorat-Serumspiegels hinaus an.

Die Halbwertszeit des Perchlorats ist beim Menschen nicht genau bekannt. Maximale Gewebe-Spiegel in der Schilddrüse werden nach 4 Std. erreicht.

Perchlorat wird an Albumin gebunden. Es unterliegt *in vivo* keiner Metabolisierung und wird rasch und fast vollständig unverändert renal ausgeschieden; nach 72 Stunden sind $> 95\%$ eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Beim Menschen zeigten 1 oder 2 g per os keine toxischen Auswirkungen.

Die i. v. Injektion von 250 mg Natriumperchlorat bei Kaninchen hatte keine toxischen Effekte, jedoch die intrakardiale Injektion von 500 mg erzeugte eine vorübergehende Lähmung der Hinterbeine.

b) Chronische Toxizität

Dosen von 250 mg/kg Körpergewicht über 40 Wochen erbrachten im Tierversuch keine toxischen Nebenwirkungen. An der Maus wurden bei einer Dosierung ab

1460 mg/kg KG dosisabhängig toxische Erscheinungen wie Lähmungserscheinungen, Skelettveränderungen, Exophthalmus, Reaktionsverminderung und Haarausfall beschrieben.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität liegen für Natriumperchlorat nicht vor.

An Ratten lag die extrathyreoidale Tumorratenrate unter diskontinuierlicher Langzeitbehandlung mit hohen Perchloratdosen im Bereich der spontan erwarteten Tumorraten.

Beschrieben werden polymorphe Veränderungen an Brust- und Schilddrüse, jedoch wurde die Grenze zu malignen Veränderungen im Tierversuch nicht überschritten.

d) Reproduktionstoxikologie

Es gibt keine ausreichenden tierexperimentellen Untersuchungen, um eine mögliche embryo-/fetotoxische Wirkung von Natriumperchlorat ausschließen zu können.

Bei der Ratte wurde durch die orale Gabe einer 1%igen Kaliumperchlorat-Lösung weder die Implantation noch das Überleben des Embryos bis Tag 13 p. c. beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

Sonstige Hinweise

Vor Anfertigung einer Schilddrüsenzintigraphie oder Radionuklidaufnahme sollten Irenat Tropfen mindestens 3 Tage abgesetzt werden.

Zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre. Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 26 Wochen bei Raumtemperatur verwenden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irenat Tropfen sind in einer Flasche mit 40 ml Lösung erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alliance Pharma (Ireland) Ltd
 United Drug House
 Magna Drive
 Dublin
 D24 XOCT
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6044463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 09.10.1996
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 22.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ALL-IR-Lsg-300-FI-3.0

WEITERE ANGABEN (nationale Besonderheiten)

| | Angaben | Angabe im Vergleich zum Vorgänger geändert (x=ja!) |
|-----------------------|---------------|--|
| | Warenzeichen | |
| Version | DE9 | x |
| Stand der Information | November 2016 | x |

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt