

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levotiroxina Sanofi 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 514 microgramos de levotiroxina sódica (equivalente a 500 microgramos de levotiroxina).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco.

Disolvente: solución incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en:

- la terapia de reemplazo o sustitución cuando la función tiroidea está disminuida o falta por completo, así está indicado en:
 - Coma mixedematoso (hipotiroideo).
 - Cretinismo.
 - Mixedema.
 - Bocio no tóxico.
 - Hipotiroidismo en general (incluyendo estados hipotiroideos en el niño, durante el embarazo o en la vejez).
 - Hipotiroidismo resultante de la extirpación quirúrgica de la glándula, o de la deficiente función, como resultado de la aplicación de radiación o tratamiento con agentes antitiroideos.
- supresión de la secreción de tirotrópina (TSH) que se requiere en el tratamiento del bocio simple no endémico y en la tiroiditis linfocítica.
- tratamiento de la tirotoxicosis, en combinación con los agentes antitiroideos, para prevenir el hipotiroidismo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El coma mixedematoso (hipotiroideo) aparece generalmente en los pacientes hipotiroideos a causa de la enfermedad intercurrente o por interacción de determinados medicamentos, tales como sedantes y anestésicos; el cuadro general es grave, lo que obliga a una actuación terapéutica enérgica. La terapia estará dirigida a corregir las alteraciones electrolíticas y posible infección que conlleve la administración de hormonas del tiroides.

Tratamiento del coma mixedematoso (hipotiroideo):

Levotiroxina Sanofi puede ser administrada inicialmente por vía IV, durante un periodo de 2-3 minutos a una dosis de 500 microgramos de levotiroxina dado que el tiempo de arranque de la acción, incluso con la administración IV, puede aparecer después de varias horas.

También es posible administrarse en perfusión, utilizando una jeringa para perfusión de 50 ml con una solución isotónica de cloruro de sodio, durante 30-60 minutos.

Desde el segundo día, se debe administrar 100 microgramos al día de levotiroxina, hasta el final del coma mixedematoso (hipotiroideo).

- En pacientes con alteración cardiaca grave, el riesgo inherente a un aumento rápido del metabolismo tendría que evaluarse frente al peligro de prolongar el estado hipotiroideo grave. En estos casos se recomienda iniciar el tratamiento con menores dosis de las indicadas.

- En pacientes de edad avanzada también se debe iniciar el tratamiento con precaución, por ejemplo, si es necesario se fijará una dosis inicial baja y se aumentará gradualmente a intervalos largos, con un control frecuente de las hormonas tiroideas.

La experiencia ha demostrado que son suficientes dosis bajas en pacientes con un bajo peso.

En todos los casos, la dosis debe ajustarse a los requerimientos individuales.

Forma de administración

Para uso por vía intravenosa o por perfusión únicamente.

Administración por vía intravenosa después de la reconstitución.

El polvo se debe disolver en 5 ml de agua para preparaciones inyectables (incluidos en el envase).

Para el uso en perfusión intermitente o de corta duración (no más de dos horas), se deberá añadir una solución isotónica de cloruro de sodio (50 ml-250 ml).

Se debe administrar el tratamiento teniendo en cuenta las circunstancias individuales durante el periodo en el que no sea posible la administración de hormonas por vía oral. Igualmente, se debe considerar la administración de formulaciones orales disponibles en indicaciones no relacionadas con el coma mixedematoso (hipotiroideo), teniendo en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente.

La pauta posológica puede adaptarse en función de la valoración médica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tirotoxicosis no tratada.
- Hipertiroidismo no tratado.
- Insuficiencia hipofisaria no tratada.
- Insuficiencia adrenal no tratada, ya que el organismo requiere unos niveles superiores de hormona adrenocorticotropa y puede provocarse una crisis adrenal aguda. La insuficiencia adrenal debe tratarse con corticoesteroides antes de establecer la terapéutica con Levotiroxina Sanofi.
- No se debe iniciar el tratamiento con Levotiroxina Sanofi en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda y pancarditis aguda.

El tratamiento combinado del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicado durante el embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Antes de comenzar el tratamiento con Levotiroxina Sanofi es preciso descartar o tratar las siguientes enfermedades:

- la levotiroxina debe usarse con extrema precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho, arterioesclerosis e hipertensión; Si es necesario, se deben usar dosis iniciales más bajas, incrementos más pequeños, e intervalos más largos de tiempo entre los incrementos. Cualquier agravamiento del cuadro clínico cardiovascular requiere inmediatamente la reducción de la dosis de Levotiroxina Sanofi.
Es imprescindible evitar un hipertiroidismo farmacológico, aunque sea leve, en los pacientes con cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca, taquiarritmias, miocarditis no aguda, hipotiroidismo crónico. En estos casos, se deberá monitorizar de forma más frecuente y particularmente cuidadosa las concentraciones de hormona tiroidea,
- pacientes de edad avanzada con bocio y con la función tiroidea normal, que hayan sufrido un infarto de miocardio o que presenten insuficiencia cardiaca, angina de pecho o arritmias con taquicardias,
- insuficiencia hipofisaria,
- la terapia de reemplazo tiroideo puede desencadenar una crisis suprarrenal aguda en pacientes con insuficiencia suprarrenal o insuficiencia pituitaria sin una adecuada cobertura de corticoides.
En casos de hipotiroidismo secundario, deberá descartarse una insuficiencia suprarrenal simultánea. Si ésta existiera, la sustitución con hidrocortisona debe preceder al tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea,
- en caso de disfunción adrenocortical, esta se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina mediante un tratamiento de reemplazo adecuado para prevenir la insuficiencia suprarrenal aguda (ver sección 4.3),
- autonomía tiroidea: si se sospecha de un caso de autonomía tiroidea, se recomienda la práctica de una prueba de TRH o una gammagrafía de supresión antes del tratamiento,
- intolerancia al yodo,
- tuberculosis evolutiva,
- insuficiencia renal,
- estados anoréxicos,
- en recién nacidos prematuros con un peso bajo al nacer, se debe extremar la precaución al iniciar el tratamiento con levotiroxina dado que puede ocurrir un colapso circulatorio debido a la inmadurez de la función suprarrenal (ver sección 4.8). Se deben vigilar los parámetros hemodinámicos cuando se inicie el tratamiento con levotiroxina en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer debido a que puede producirse un colapso circulatorio debido a la inmadurez de la función suprarrenal,
- Se aconseja precaución cuando se administra levotiroxina a pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia dado que hay un aumento del riesgo de convulsiones en estos pacientes.

Precauciones especiales de empleo

- En los pacientes hipotiroideos y especialmente aquellos con mixedema, ya que son muy sensibles a levotiroxina. Por esta razón, la dosis inicial debe ser baja, para luego incrementarse de forma gradual. La respuesta del paciente debe comprobarse mediante pruebas de laboratorio como son la determinación en suero de L-tiroxina, L-triyodotironina, índice de L-tiroxina libre y niveles en sangre de tirotrópina.
- En pacientes de edad avanzada y en aquellos con un hipotiroidismo de larga duración, el tratamiento con levotiroxina debe iniciarse muy gradualmente para evitar un repentino incremento en la demanda metabólica.
- Las hormonas tiroideas no se deben usar para la reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis importantes pueden causar efectos adversos graves o incluso amenazantes para la vida, particularmente en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso, y especialmente con amins simpaticomiméticas.
- Durante el tratamiento con levotiroxina en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de osteoporosis, se debe ajustar la dosis de levotiroxina sódica al nivel efectivo más bajo posible (ver

sección 4.8 Reacciones adversas). Se monitorizará la función tiroidea con mayor frecuencia para evitar que las concentraciones de levotiroxina superen los límites fisiológicos.

- No se administrará levotiroxina en los estados hipertireotóxicos, excepto como suplemento concomitante durante el tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos.
- Se aconseja interrumpir el tratamiento en casos de intervención quirúrgica, que necesitan una anestesia general.
- Se requiere precaución cuando se administra levotiroxina en pacientes con diabetes mellitus o diabetes insípida (glucosa en sangre aumentada). (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Una vez establecido un tratamiento con levotiroxina, si se requiere un cambio a otro medicamento que contenga levotiroxina, es necesario realizar una monitorización estrecha que incluya una monitorización clínica y biológica durante el periodo de transición debido a un riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes, podría ser necesario un ajuste de dosis.
- La posología se debe adaptar de acuerdo a los tests de la función tiroidea (TSH+/-L-T4). La monitorización de los pacientes se debe realizar de acuerdo a los síntomas clínicos así como a los tests de la función tiroidea.
- Se requiere monitorización en pacientes en los que se administre de forma concomitante levotiroxina y otros medicamentos (tales como amiodarona, inhibidores de tirosina quinasa, salicilatos y furosemida a altas dosis) que puedan afectar a la función tiroidea (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Situaciones de pérdidas proteicas, síndrome nefrótico, pueden aumentar las necesidades de levotiroxina.
- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluido angioedema), a veces graves, con el uso de Levotiroxina Sanofi. Si aparecen signos y síntomas de reacciones alérgicas, se debe interrumpir el tratamiento con Levotiroxina Sanofi e iniciar un tratamiento sintomático apropiado (ver secciones 4.3 y 4.8).

Otras advertencias

El coma mixedematoso se desarrolla solo después de varios años de hipotiroidismo no tratado o tratado de forma inadecuada, particularmente si se produce un trauma o una infección o si se ha realizado una cirugía tiroidea sin la consiguiente terapia de sustitución con hormona tiroidea. Junto con la hipotermia, la hipoventilación conduce a narcosis por CO₂. Se deben tomar en consideración la historia del paciente y los valores obtenidos en el laboratorio además de la situación clínica, para confirmar el diagnóstico de “coma hipotiroideo”.

En este caso, se debe tener en cuenta que un nivel en suero muy bajo de T₃ se observa también en otras enfermedades generales graves, incluso si no presenta hipotiroidismo. La elevación rápida de niveles séricos de TSH es considerada como un parámetro relativamente fiable.

Se debe controlar la condición comatosa antes que nada antes de iniciar la terapia de sustitución para tratar la deficiencia de hormona tiroidea.

Tratamiento del coma:

- Calentamiento.
Un moderado aumento de la temperatura con una lámpara de calor, botellas de agua caliente o una manta eléctrica (no más de 1°C por hora).
- Glucocorticoides.
Hidrocortisona intravenosa (hasta 200 mg).
- Ventilación mecánica (con monitorización de gasometría).
- Administración parenteral de fluidos (precaución: edema pulmonar) y sustitución electrolítica; en casos de hipoglucemia, con glucosa IV adyuvante.

- Sustitución con hormona tiroidea.
Se puede dar hormonas tiroideas como L-T3 metabólicamente activa o como levotiroxina sódica de acción prolongada (Levotiroxina sódica por vía IV).
- Antibióticos.
Se recomienda los antibióticos como profilaxis frente a infecciones.
- Administración de glucósidos cardíacos en casos de fallo cardíaco.

A pesar de este procedimiento intensivo, la mortalidad en casos de coma mixedematoso es relativamente alta (aprox. 40%). Si se sobrevive al estado comatoso, se continúa el tratamiento con sustitución de levotiroxina oral como en el tratamiento de hipotiroidismo.

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, debe tenerse en cuenta la posible interferencia con la biotina, especialmente si se observa falta de coherencia con las manifestaciones clínicas.

Si un paciente toma productos con biotina, se debe informar al personal de laboratorio cuando se solicite una prueba de la función tiroidea de ese paciente. En ese caso deberán utilizarse pruebas alternativas que no sean sensibles a la interferencia con biotina, si se dispone de ellas. (ver sección 4.5)

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 ml de solución inyectable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Catecolaminas:

Levotiroxina Sanofi potencia también los efectos de las catecolaminas, por lo cual deberían tomarse cuidados extremos en los pacientes que siendo tratados con Levotiroxina Sanofi pudieran requerir tratamiento con epinefrina o similares.

Antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos orales tales como metformina, glibenclamida y glibemipirida, así como insulina. Se recomienda monitorizar los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con hormona tiroidea, y se debe ajustar la dosis del antidiabético si es necesario.

Anticoagulantes orales, warfarina, bishidroxicumarina, derivados cumarínicos:

Las hormonas tiroideas potencian los efectos de los anticoagulantes orales administrados de forma concomitante, puesto que la levotiroxina desplaza a los anticoagulantes de su unión a las proteínas plasmáticas. Por tanto, en pacientes con terapia anticoagulante se requiere una monitorización cuidadosa al iniciar o alterar el tratamiento con agentes tiroideos dado que puede ser necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante oral (reducción de la dosis).

Propiltiouracilo, glucocorticoides, beta-simpaticolíticos (especialmente propranolol):

Inhiben la conversión periférica de levotiroxina (T4) a T3 y pueden dar lugar a una reducción sérica de la concentración de T3. Por lo tanto, dichos fármacos se deben administrar con al menos tres horas de diferencia con la levotiroxina.

Amiodarona y medios de contraste que contienen yodo:

La amiodarona inhibe la conversión periférica de T4 (levotiroxina) a T3 dando lugar a una reducción de la concentración sérica de T3 y a un aumento del nivel sérico de TSH.

Debido a su alto contenido en yodo, amiodarona puede provocar hipertiroidismo o hipotiroidismo. Se requiere una especial precaución en los casos de bocio nodular en los que no se haya descartado una autonomía.

Salicilatos, dicumarol, furosemida, clofibrato:

Los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día, al igual que altas dosis de furosemida (250 mg), pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas con las proteínas transportadoras y de este modo llevar a un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres y seguido de un descenso general de los niveles de las hormonas tiroideas totales (ver sección 4.4).

Salicilatos, dicumarol, dosis altas de furosemida (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar la levotiroxina sódica de las proteínas plasmáticas, dando lugar a una elevación de la fracción de T4 libre (fT4).

Sertralina, cloroquina, proguanilo:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan la concentración sérica de TSH.

Efectos de los fármacos inductores del citocromo P-450:

Los fármacos inductores enzimáticos como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos y los productos que contienen hipérico (*Hypericum perforatum L.*) pueden aumentar el aclaramiento hepático de la levotiroxina, dando lugar a una reducción de las concentraciones séricas de hormona tiroidea.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden precisar un aumento de la dosis de hormona tiroidea si estos productos se administran simultáneamente.

Inhibidores de la proteasa:

Se han notificado casos de pérdida de efecto terapéutico de la levotiroxina cuando se administra concomitantemente con lopinavir/ritonavir. Por tanto, se deben monitorizar minuciosamente los síntomas clínicos así como las pruebas de la función tiroidea en pacientes que reciben levotiroxina junto con lopinavir/ritonavir.

Inhibidores de la tirosina quinasa tales como imatinib, sunitinib, sorafenib o motesanib:

Pueden disminuir la eficacia de levotiroxina. Por tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los síntomas clínicos así como la función tiroidea en pacientes que reciben de forma concomitante levotiroxina y un inhibidor de tirosina quinasa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Estrógenos:

Por ejemplo en anticonceptivos orales, el aumento de unión de tiroxina puede llevar a errores diagnósticos y terapéuticos.

Los requerimientos de levotiroxina pueden aumentar durante el tratamiento con anticonceptivos que contienen estrógenos o durante la terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica.

Medicamentos que administrados oralmente puede disminuir la absorción de levotiroxina (T4)

Resinas de intercambio iónico como colestiramina y colestipol, sevelámero, sulfonato cálcico de poliestireno y sales de sodio:

Reducen la absorción de levotiroxina ingerida por unirse a hormonas tiroideas en el tracto gastrointestinal. Por tanto, estos fármacos se deben administrar de la forma más separada posible a levotiroxina, no deben

administrarse hasta que hayan transcurrido, como mínimo, 4-5 horas desde la administración de levotiroxina.

Secuestrante de ácidos biliares:

Colesevelam se une a levotiroxina y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal. No se observó interacción alguna cuando levotiroxina se tomó al menos 4 horas antes de colesevelam. Por tanto, levotiroxina se debe administrar al menos cuatro horas antes que colesevelam.

Fármacos que actúan a nivel gastrointestinal tales como carbonato cálcico, sucralfato y antiácidos:

Los fármacos que actúan a nivel gastrointestinal reducen la absorción de levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Por tanto, los fármacos que actúan a nivel gastrointestinal y los que contengan levotiroxina deberán administrarse de la forma más separada posible.

Sales de hierro:

El sulfato ferroso reduce la absorción de levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Por tanto, se debe separar cuanto más sea posible la administración de sales de hierro y levotiroxina.

Soja:

En bebés con una dieta de soja y tratados con levotiroxina para el tratamiento de hipotiroidismo congénito, se ha notificado un incremento en los niveles de TSH. Inusualmente se pueden requerir altas dosis de levotiroxina para alcanzar los niveles séricos normales de TSH y T₄. Durante y después de una dieta de soja, se requiere una estrecha monitorización de los niveles séricos de T₄ y TSH, con un posible ajuste de la dosis de levotiroxina.

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las hormonas tiroideas no pasan fácilmente a través de la barrera placentaria y la experiencia clínica no ha mostrado anomalías fetales.

Hasta la fecha, a pesar del uso extenso durante el embarazo, no se han identificado efectos adversos de levotiroxina en el embarazo o en la salud del feto/neonato.

Es vital mantener los niveles de hormona tiroidea dentro de los valores normales en mujeres embarazadas, para asegurar la salud óptima de la madre y el feto.

El tratamiento con Levotiroxina Sanofi en mujeres hipotiroideas no debería interrumpirse durante el embarazo, ya que los niveles de T₄ permanecerán normales y la L-tiroxina exógena no afectará la función tiroidea fetal. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Por tanto, los niveles tanto de TSH como de hormona tiroidea deberían monitorizarse periódicamente ajustando el tratamiento cuando sea necesario. La función tiroidea debe controlarse tanto durante como después del embarazo.

Durante el embarazo está contraindicado el empleo de levotiroxina sódica como complemento al tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos. La administración adicional de levotiroxina puede aumentar el requerimiento posológico de fármacos antitiroideos.

Los fármacos antitiroideos, a diferencia de levotiroxina, atraviesan la barrera placentaria en dosis eficaces y, por tanto, pueden dar lugar a hipotiroidismo en el feto. Por tanto, el hipertiroidismo durante el embarazo se deberá tratar con un fármaco antitiroideo en monoterapia y en dosis baja.

Durante el embarazo, no se debe realizar la prueba de supresión.

Lactancia

Puesto que en la leche materna se distribuyen cantidades mínimas de hormonas tiroideas, se puede continuar con la lactancia durante la administración de levotiroxina.

A las dosis recomendadas, no se alcanzan en la leche materna concentraciones de levotiroxina superiores a las presentes en una mujer normal.

Incluso durante el tratamiento con dosis altas de levotiroxina, la cantidad de hormona tiroidea secretada en la leche materna no es suficiente para provocar hipertiroidismo o supresión de la secreción de TSH en el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información que indique que levotiroxina afecta a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos de levotiroxina están asociados generalmente con una dosis excesiva y corresponden a los síntomas de hipertiroidismo.

Pueden ser:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: se han observado casos de leucopenia.

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: hipertiroidismo.

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes: insomnio,

Frecuentes: nerviosismo,

Frecuencia no conocida: excitabilidad.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefaleas,

Frecuencia no conocida: temblores, hipertensión intracraneal benigna especialmente en niños.

Trastornos cardiacos:

Muy frecuentes: palpitaciones,
Frecuentes: taquicardia,
Frecuencia no conocida: dolor anginoso, arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: sofocos, colapso circulatorio en recién nacidos pretérmino con un peso bajo al nacer (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: vómitos y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: angioedema, erupción cutánea, urticaria, sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: debilidad muscular y calambres, osteoporosis a dosis supresoras de levotiroxina, especialmente en mujeres posmenopáusicas, principalmente cuando son tratadas durante un largo periodo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: irregularidades menstruales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: fiebre, intolerancia al calor.

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida: pérdida de peso.

Todas estas reacciones suelen desaparecer al reducirse la dosis o suspender temporalmente el tratamiento.

Si la dosis inicial de levotiroxina es demasiado alta, puede precipitarse fibrilación atrial o ventricular especialmente en pacientes sensibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El nivel elevado de T3 es un indicador de sobredosis más fiable que los niveles elevados de T4 y T4 libre. En los casos de sobredosis e intoxicación, se producen síntomas de un incremento en el metabolismo, de moderado a grave (ver sección 4.8).

En casos de intoxicación (intentos de suicidio) en humanos, se han tolerado sin complicación dosis hasta de 10 mg de levotiroxina. No son de esperar complicaciones graves con amenaza para las funciones vitales (respiración y circulación) excepto en casos de enfermedad coronaria.

Se ha notificado “crisis tiroidea” en casos de intoxicación crónica o masiva y convulsiones, calambres, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca, coma e incluso muerte.

También se han notificado casos de muerte cardiaca súbita en pacientes después de muchos años de abuso de levotiroxina.

El tratamiento suele ser sintomático y de soporte.

La sobredosis puede ser tratada mediante la prevención de los efectos periféricos y cerebrales. Si el shock se ha producido, está indicada la administración de oxígeno y ventilación asistida. Pueden aparecer también los siguientes síntomas: nerviosismo, alteraciones cardíacas e hipertensión aplicándose un tratamiento sintomático en cada caso.

Si aparecen síntomas beta-simpaticomiméticos graves, como taquicardia, ansiedad, agitación e hipercinesia, pueden administrarse beta-bloqueantes. Los fármacos antitiroideos no son adecuados debido a la inactivación completa previa del tiroides.

En casos de intoxicación con dosis extremadamente altas (intento de suicidio) puede resultar útil la plasmaféresis.

La sobredosis de levotiroxina requiere realizar un periodo de seguimiento extenso, ya que los síntomas pueden retrasarse hasta 6 días debido a una conversión gradual periférica de levotiroxina a tri-yodotironina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas tiroideas; código ATC: H03A A01

La levotiroxina (L-tiroxina, L-tetrayodotironina o T4) y la L-triyodotironina (T3) son hormonas secretadas por las células foliculares del tiroides, en condiciones fisiológicas normales. Su secreción está regulada por la TSH (hormona tireotropa hipofisaria), que a su vez está controlada por los niveles circulantes de T4 y T3 y por el factor hipotalámico liberador de la TSH.

La acción más importante de estas hormonas es el incremento metabólico de los tejidos, cuyos mecanismos fisiológicos son conocidos. Los efectos fisiológicos están mediados a nivel celular por la T3, que procede en su mayor parte de la desyodización de la T4. La levotiroxina es, no obstante, el principal componente de la secreción tiroidea y la que determina el normal funcionamiento de la función tiroidea. La administración de levotiroxina produce sus efectos metabólicos lentamente, dentro de las 48 horas de la administración, alcanzando el máximo a los 8 o 10 días, aunque, en los casos tributarios de administración continuada, los efectos pueden no ser evidentes hasta transcurridas varias semanas. Por todo ello es la hormona de elección en la terapia sustitutiva del hipotiroidismo, frente a la triyodotironina, de acción más rápida pero más fugaz y con picos plasmáticos elevados y recurrentes, lo que no es adecuado para un mantenimiento conveniente de la acción terapéutica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La levotiroxina (T4) se combina con proteínas plasmáticas prácticamente en su totalidad, lo que supone un reservorio en equilibrio reversible con una pequeña cantidad de hormona libre. La fracción libre se difunde, mantiene los niveles tisulares y parte de ella se transforma en triyodotironina (T3) que es la hormona principalmente responsable de la acción celular. Se difunde por la casi totalidad de los órganos, siendo mínimo el paso a través de la placenta. La difusión determina una nueva liberación de la combinación proteica en el plasma, cuyos niveles normales se sitúan entre 40 y 100 ng/ml, pudiendo elevarse hasta 150 ng/ml después de la administración de la hormona. El volumen de distribución es de 0,7 l/kg.

La desyodización de la T4 en T3 ocurre principalmente en el hígado, tejidos periféricos y leucocitos. La levotriyodotironina (T3) sufre nuevas desyodizaciones hasta la formación de complejos con sulfatos y ácido glucurónico solubles que se excretan en su mayor parte por la bilis y son reabsorbidos después de sufrir diversas alteraciones por las enzimas del intestino. Por orina y heces se excretan pequeñas cantidades

de levotiroxina inalterada. Aproximadamente el 10 % del medicamento administrado se excreta por vía fecal.

La vida media de la levotiroxina es de 6 a 7 días, aumentando en los estados hipotiroideos y disminuyendo en los estados hipertiroideos. Hay que tener en cuenta que aunque la vida media biológica de la T4 es de unos siete días, su efecto terapéutico se mantiene al menos dos semanas después de su supresión.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad fetal y teratogénesis. La experiencia acumulada no ha detectado daño fetal, muy improbable por el mínimo paso placentario. Durante la lactancia, a las dosis recomendadas, no se alcanzan en la leche materna concentraciones superiores a las presentes en una mujer normal.

Se ha sugerido una relación entre la administración de preparados de tiroides y cáncer de mama que no se ha podido confirmar. Tampoco se ha descrito relación con otros tumores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato,
cloruro de sodio,
manitol (E-421),
ácido fosfórico,
hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez de la solución reconstituida:

- para vía intravenosa: 24 horas a temperatura ambiente
- para perfusión: 2 horas a temperatura ambiente

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Proteger de la luz directa, la solución preparada para su uso.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:
- un vial de vidrio incoloro de 10 ml que contiene el polvo, con un tapón de goma y una cápsula de aluminio
- una ampolla de vidrio transparente de 5 ml que contiene el disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

77114

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07/02/2013
Fecha de la última renovación: 07/02/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)