FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levotiroxina Sanofi 25 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 50 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 75 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 100 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 125 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 150 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 175 microgramos comprimidos
Levotiroxina Sanofi 200 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 25 microgramos contiene 25 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 50 microgramos contiene 50 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 75 microgramos contiene 75 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 100 microgramos contiene 100 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 125 microgramos contiene 125 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 150 microgramos contiene 150 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 175 microgramos contiene 175 microgramos de levotiroxina sódica.

1 comprimido de Levotiroxina Sanofi 200 microgramos contiene 200 microgramos de levotiroxina sódica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos
Comprimidos redondos, blancos, con una ranura en una cara y con la inscripción 1L, 2L, 3L, 4L, 5L, 6L, 7L, 8L grabada en las dos caras.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Las siguientes indicaciones son aplicables a todas las dosis de Levotiroxina Sanofi 25 / 50 / 75 / 100 / 125 / 150 / 175 / 200 microgramos:

- Terapia sustitutiva para todas las formas de hipotiroidismo.
- Profilaxis de la recidiva después de la cirugía del bocio eutiroideo, dependiendo del nivel hormonal postoperatorio.
- Tratamiento del bocio eutiroideo benigno.
- Terapia supresora y sustitutiva en pacientes con tumores tiroideos malignos; especialmente tras tiroidectomía.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Además para Levotiroxina Sanofi 25 / 50 / 75 / 100 microgramos:
- Como complemento en el tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos después de conseguir un estado eutiroideo.

Además para Levotiroxina Sanofi 100 / 150 / 200 microgramos:
- Prueba de supresión tiroidea.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La información referente a las dosis se proporciona solamente como guía.

La dosis diaria individual debe determinarse por monitorización clínica y de laboratorio.

Una dosis baja de sustitución puede ser suficiente si queda alguna función tiroidea residual.

En pacientes de edad avanzada, en pacientes con enfermedad coronaria, y en pacientes con hipotiroidismo grave o de larga duración, el tratamiento con hormonas tiroideas deberá iniciarse con precaución, esto es, se empezará con una dosis inicial baja y se aumentará lentamente y a intervalos prolongados, acompañada de una monitorización frecuente de las hormonas tiroideas. La experiencia ha demostrado que una dosis baja es suficiente en pacientes de bajo peso corporal y en pacientes con un bocio de gran tamaño.
Dado que algunos pacientes pueden tener niveles elevados de T4 o T4 libre (fT4.), es más conveniente monitorizar las concentraciones de TSH para el seguimiento del tratamiento.

Indicación	***Dosis (microgramos de levotiroxina sódica/día)***
Hipotiroidismo: Adultos	
• Dosis inicial	25-50
• Dosis de mantenimiento (Aumento de 25-50 microgramos en 2 a 4 semanas de intervalo)	100-200
Profilaxis de la recidiva de bocio	75–200
Bocio eutiroideo benigno:	75-200
Como complemento al tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos:	50–100
Tumor tiroideo maligno (después de la operación):	150 – 300
Test de supresión tiroidea:	
• Levotiroxina Sanofi 100 microgramos	200 microgramos (equivalente a dos comprimidos) /día (durante 14 días antes de la gammagrafía)
• Levotiroxina Sanofi 150 microgramos	150 microgramos (equivalente a un comprimido) /día (durante 14 días antes de la gammagrafía)
• Levotiroxina Sanofi 200 microgramos	200 microgramos (equivalente a un comprimido) /día (durante 14 días antes de la gammagrafía)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

La dosis de mantenimiento es generalmente de 100 a 150 microgramos de levotiroxina sódica por m^2 de superficie corporal.

En el caso de neonatos y lactantes con hipotiroidismo congénito, cuando es importante una sustitución rápida, la dosis inicial recomendada es de 10 a 15 microgramos por kg de peso corporal por día, durante los 3 primeros meses. Por lo tanto, la dosis debería ajustarse de forma individual de acuerdo con los resultados clínicos y de los valores de la hormona tiroidea y de la TSH.

En el caso de niños con hipotiroidismo adquirido, la dosis inicial recomendada es 12,5-50 microgramos por día. La dosis debe de incrementarse gradualmente cada 2 a 4 semanas de acuerdo con los resultados clínicos y de los valores de la hormona tiroidea y de TSH hasta alcanzar la dosis de sustitución total.

Forma de administración

La dosis total diaria deberá tomarse por la mañana, al menos media hora antes del desayuno, tragándose entera, preferiblemente con líquido.

Los lactantes recibirán la dosis diaria total al menos media hora antes de la primera comida del día.
Si es necesario, los comprimidos se disgregarán en un poco de agua (10 a 15 ml) y la suspensión resultante, que se debe preparar en el momento como requerido, se administrará con un poco más de líquido (5 a 10 ml).

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento habitualmente es de por vida en caso de terapia sustitutiva en el hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, así como en la profilaxis de recidivas después de la extirpación de un bocio eutiroideo. El tratamiento concomitante del hipertiroidismo está indicado durante el período en que se administre el fármaco antitiroideo.

En caso de bocio eutiroideo benigno, es necesario un tratamiento de 6 meses a dos años. Si el tratamiento con Levotiroxina Sanofi no fuera suficiente durante este periodo, se deberán considerar otras posibilidades de tratamiento.

Prueba de supresión tiroidea
Se deben tomar para la prueba de supresión tiroidea de 150-200 microgramos de levotiroxina sódica al día durante 14 días.

Dosis para pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, en algunos casos, por ejemplo en aquellos con problemas cardiacos, es mejor administrar levotiroxina sódica con dosis que vayan aumentando de forma gradual mientras se controla los niveles de TSH de forma regular.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- hipertiroidismo no tratado,
- insuficiencia suprarrenal no tratada,
- insuficiencia pituitaria no tratada (cuando conduce a una insuficiencia adrenal que requiera tratamiento),
- no se debe iniciar el tratamiento con Levotiroxina Sanofi en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda y pancarditis aguda.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de levotiroxina y un fármaco antitiroideo no está indicada durante el embarazo.

Uso en embarazo y lactancia, ver sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de comenzar un tratamiento con hormona tiroidea, se debe descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones:

- enfermedad coronaria,
- angina de pecho,
- hipertensión,
- insuficiencia suprarrenal y/o pituitaria,
- autonomía tiroidea.

Estas enfermedades/condiciones también deben ser excluidas o tratadas antes de realizar una prueba de supresión tiroidea, excepto en el caso de autonomía tiroidea, que puede ser la razón de realizar la prueba de supresión.

Es esencial que se evite el hipertiroidismo inducido por fármaco, incluso leve, en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, miocarditis de curso no agudo, hipotiroidismo crónico o en los pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio. En estos pacientes, es esencial una monitorización más frecuente de parámetros de hormona tiroidea durante el tratamiento con hormona tiroidea (ver sección 4.2).

En casos de hipotiroidismo secundario, deberá descartarse la insuficiencia suprarrenal simultánea. Si aparece, una sustitución con hidrocortisona debe preceder a la terapia de sustitución de hormona tiroidea. La terapia de reemplazo tiroideo puede desencadenar una crisis suprarrenal aguda en pacientes con insuficiencia suprarrenal o hipopituitarismo sin una adecuada cobertura de corticoides.

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.

Si se sospecha una autonomía tiroidea, se recomienda la práctica de una prueba de TRH o una gammagrafía de supresión antes del tratamiento.

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 y se debe monitorizar la función tiroidea con mayor frecuencia para evitar que los niveles de levotiroxina superen los límites fisiológicos (ver sección 4.8).

Las hormonas tiroideas no se deben administrar para reducir el peso. Las dosis normales no producen reducción de peso alguna en pacientes eutiroideos. Dosis más altas pueden producir acontecimientos adversos graves o incluso amenazantes para la vida, particularmente en combinación con ciertas sustancias, especialmente aminas simpaticomiméticas, para la reducción de peso.

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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una vez establecido un tratamiento con levotiroxina, el cambio a otro medicamento que contenga hormona tiroidea solo se debe realizar bajo una monitorización estrecha de parámetros clínicos y de laboratorio, durante el periodo de transición debido a un riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes, podría ser necesario un ajuste de dosis.

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 también sección 4.5.

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.

Para pacientes diabéticos y pacientes tratados con anticoagulantes, ver sección 4.5.

Levotiroxina Sanofi contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos antidiabéticos:
Levotiroxina puede reducir los efectos hipoglicemiantes de los fármacos antidiabéticos (como metformina, glimepirida y glibenclamida, así como insulina). Por tanto, en los pacientes diabéticos se deberán monitorizar regularmente los niveles de glucosa en sangre, especialmente al principio y al final del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, ajustando la dosis del medicamento antidiabético, si es necesario.

Derivados cumarínicos:
Levotiroxina puede potenciar la acción de los derivados cumarínicos, puesto que los desplaza de su unión a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es necesaria la monitorización regular de la coagulación en caso de tratamiento concomitante; si es necesario, se tiene que ajustar la posología del anticoagulante (reducción de la dosis).

Resinas de intercambio iónico:
Las resinas de intercambio iónico tales como colestiramina, colestipol, sevelámero o sales de calcio y sodio del ácido sulfónico poliestireno inhiben la absorción de levotiroxina al unirse con las hormonas tiroideas en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, estos fármacos no deben administrarse hasta que hayan transcurrido como mínimo 4 - 5 horas desde la administración de Levotiroxina Sanofi.

Secuestradores de ácidos biliares:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Colesevelam se une a levotiroxina y reduce su absorción desde el tracto gastrointestinal. No se observó interacción cuando se administró levotiroxina al menos 4 horas antes que colesevelam. Por lo tanto, se debe administrar levotiroxina al menos 4 horas antes que colesevelam.

Antiácidos que contienen aluminio, fármacos que contienen hierro, carbonato cálcico, inhibidores de la bomba de protones:

- La absorción de levotiroxina se puede reducir por la ingestión concomitante de agentes que se unen al ácido gástrico que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato), medicamentos que contienen hierro y carbonato cálcico.
  Por lo tanto, Levotiroxina Sanofi se deberá administrar como mínimo 2 horas antes de la administración de estos medicamentos.
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): la administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.
  Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.
  También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

Propiltiouracilo, glucocorticoides y bloqueantes de receptores beta (especialmente propranolol):
Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3 y pueden dar lugar a una reducción de la concentración sérica de T3.

Amiodarona y medios de contraste que contienen yodo:
Debido a su alto contenido en yodo, pueden provocar hipertiroidismo o hipotiroidismo. Se requiere una especial precaución en los casos de bocio nodular en los que no se haya descartado autonomía. 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 este efecto de amiodarona en la función tiroidea, puede ser necesario el ajuste de la dosis de Levotiroxina Sanofi.

Salicilatos, dicumarol, furosemida, clofibrato:
Salicilatos (especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día), dicumarol, dosis altas de furosemida (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar la levotiroxina sódica de las proteínas plasmáticas y por lo tanto dar lugar a un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas totales.

Anticonceptivos basados en estrógenos, medicamentos para la sustitución hormonal posmenopáusica:
Los requerimientos de levotiroxina pueden aumentar durante la administración de anticonceptivos basados en estrógenos o durante el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico. Los estrógenos aumentan la unión de tiroxina llevando a errores diagnósticos y terapéuticos.

Sertralina, cloroquina/proguanil:
Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel sérico 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 registrado notificaciones de pérdida de efecto terapéutico de la levotiroxina cuando se administra concomitantemente con lopinavir/ritonavir. Por tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los síntomas clínicos así como las pruebas de la función tiroidea en pacientes que toman levotiroxina e inhibidores de la proteasa de forma concomitante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inhibidores de la tirosina quinasa (por ej. imatinib, sunitinib, sorafenib o motesanib) pueden disminuir la eficacia de levotiroxina. Por tanto, deben monitorizarse 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.

Productos de soja pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Se ha notificado un aumento del nivel sérico de TSH en niños con dieta a base de soja y en tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo congénito. De forma poco frecuente, pueden ser necesarias dosis altas de levotiroxina para alcanzar niveles séricos normales de T4 y TSH. Se debe monitorizar de cerca los niveles séricos de T4 y TSH durante y después de la dieta a base de soja, si se requiere, puede ser necesario un ajuste de la dosis de levotiroxina.

La ingesta simultánea de levotiroxina con café se debe evitar ya que puede reducir la absorción de levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, se recomienda mantener un intervalo de media hora a una hora entre la toma de levotiroxina y la de café, lo que puede reducir el riesgo de interacción.
Se aconseja a los pacientes con hábito de consumir café y en tratamiento con levotiroxina de no cambiar su "hábito de consumir café" sin que su médico controle y vigile los niveles de levotiroxina.

La administración conjunta de semaglutida puede afectar a la exposición de levotiroxina. La exposición total (AUC) de tiroxina (ajustada por niveles endógenos) aumentó en un 33% después de la administración de una única dosis oral de semaglutida y la exposición máxima (C_{max}) no se modificó. Se debe considerar el control de los parámetros tiroideos y los ajustes de dosis cuando se traten pacientes con levotiroxina al mismo tiempo que semaglutida.

Orlistat:
El hipotiroidismo y / o el control reducido del hipotiroidismo pueden ocurrir cuando se toman levotiroxina y orlistat al mismo tiempo. Esto se podría deber a una disminución de la absorción 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

El tratamiento con hormonas tiroideas debe administrarse regularmente, en particular durante el embarazo y el periodo de lactancia materna.

Durante el embarazo y la lactancia no debe realizarse la prueba de supresión.

Embarazo

Es vital mantener niveles normales de hormona tiroidea dentro de los valores normales en mujeres embarazadas para asegurar la salud óptima de la madre y el feto.
Hasta la fecha, no se han identificado efectos adversos de levotiroxina en el embarazo, o en la salud del feto/recién nacido, a pesar de la amplia utilización durante el embarazo.

Durante el embarazo, los estrógenos pueden aumentar los requerimientos de levotiroxina. Por lo tanto, se deben controlar las funciones tiroideas durante y después del embarazo y se ajustará la dosis de hormona tiroidea si fuera necesario.

Dado que pueden ocurrir elevaciones de TSH sérica a partir de las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben medir sus niveles de TSH durante cada trimestre, para confirmar que los valores de TSH sérica maternal se encuentran dentro del rango de referencia específico del trimestre del embarazo. Se debe corregir un nivel elevado de TSH sérica mediante un aumento de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dosis de levotiroxina. Dado que los niveles de TSH posparto son similares a los valores previos a la concepción, la dosis de levotiroxina debe volver a la dosis previa al embarazo inmediatamente después del parto. Se debe obtener un nivel de TSH sérica 6 a 8 semanas después del parto.

Durante el embarazo está contraindicado el uso de levotiroxina sódica como adyuvante al tratamiento del hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos. La ingesta adicional de levotiroxina puede aumentar la posología requerida de medicamentos antitiroideos.
Los medicamentos 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 deberá tratarse con un medicamento antitiroideo en monoterapia y en dosis baja.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas a nivel de dosis terapéutica recomendada no son suficientes para producir el desarrollo de hipertiroidismo o la supresión de la secreción de TSH en el bebé.

Fertilidad

Es probable que el hipotiroidismo o el hipertiroidismo tenga un efecto sobre la fertilidad. El tratamiento del hipotiroidismo con Levotiroxina Sanofi se debe ajustar en base a la monitorización de los parámetros de laboratorio debido a que una dosis insuficiente es probable que no mejore el hipotiroidismo y una sobredosis puede llevar al hipertiroidismo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Si el paciente no tolera la dosificación que se le ha dado, o se produce un sobredosis, pueden ocurrir los síntomas típicos de hipertiroidismo, especialmente si se aumenta demasiado rápidamente la dosis al inicio del tratamiento. En estos casos, se debe disminuir la posología diaria o suspender la medicación durante varios días. En cuanto los efectos secundarios hayan desaparecido, podrá reiniciarse el tratamiento, ajustando la dosis con precaución.

En el caso de hipersensibilidad a levotiroxina o a cualquiera de los otros componentes de Levotiroxina Sanofi, pueden aparecer reacciones alérgicas en la piel (por ej. angioedema, erupción, urticaria) y en el tracto respiratorio.

Clasificación de las frecuencias esperadas:

muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: hipersensibilidad

Trastornos endocrinos
Frecuentes: hipertiroidismo

Trastornos cardiacos
Muy frecuentes: palpitaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: taquicardia
Frecuencia no conocida: arritmias cardiacas, dolor anginoso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: angioedema, erupción cutánea, urticaria, sudoración

Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes: insomnio
Frecuentes: nerviosismo
Frecuencia no conocida: agitación

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: trastornos menstruales

Trastornos gastrointestinales
Frecuencia no conocida: diarrea, vómitos y náuseas

Exploraciones complementarias:
Frecuencia no conocida: pérdida de peso

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: dolor de cabeza
Raros: hipertensión intracraneal idiopática particularmente en niños
Frecuencia no conocida: temblores

Trastornos generales y en el lugar de administración
Frecuencia no conocida: intolerancia al calor, fiebre

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar 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

Un nivel elevado de T3 es un indicador fiable de sobredosis, más que niveles elevados de T4 o T4 libre (fT4.).

En casos de sobredosis e intoxicación se producen síntomas de incrementos moderados a intensos en el metabolismo (ver sección 4.8).

En función del grado de sobredosis, se recomienda interrumpir el tratamiento y realizar las pruebas pertinentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En casos de intoxicaciones (intentos de suicidio) en humanos, se han tolerado dosis de 10 mg de levotiroxina sin complicaciones. No se espera la aparición de complicaciones graves que amenacen las funciones vitales (respiración y circulación), excepto en caso de enfermedad coronaria. Sin embargo, existen notificaciones de casos de crisis tirotóxicas, calambres, insuficiencia cardiaca y coma. Se han notificado casos aislados de muerte súbita cardíaca en pacientes que habían abusado de levotiroxina durante muchos años.

En casos de sobredosis aguda, se puede reducir la absorción gastrointestinal mediante la administración de carbón activo. El tratamiento es generalmente sintomático y de soporte. Si aparecen síntomas beta-simpaticomiméticos graves como taquicardia, ansiedad, agitación e hipercinesia, puede administrarse beta-bloqueantes. Los medicamentos 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 un periodo de monitorización prolongado. Debido a la transformación gradual de levotiroxina en liotironina, los síntomas pueden aparecer con un retraso de hasta 6 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas tiroideas - Código ATC: H03A A01.

La levotiroxina sintética contenida en Levotiroxina Sanofi posee un efecto idéntico a la principal hormona natural secretada por el tiroides. El organismo no es capaz de diferenciar entre la levotiroxina endógena y exógena.

La conversión parcial en liotironina (T3), particularmente en el hígado y en los riñones, y el paso a las células del cuerpo, los efectos característicos de las hormonas tiroideas en desarrollo, crecimiento y metabolismo, se observan mediante la activación de los receptores T3.

La sustitución de la hormona tiroidea conduce a la normalización de los procesos del metabolismo. Por ejemplo, el aumento del colesterol causado por el hipotiroidismo se reduce de forma significativa por la administración de levotiroxina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La absorción de levotiroxina administrada por vía oral varía enormemente dependiendo de la formulación, pero hasta un 80 % puede ser absorbido - en gran parte en la porción superior del intestino delgado - cuando se toma con el estómago vació. Si se toma el producto durante las comidas, se reduce notablemente la absorción.

Se alcanzan los niveles plasmáticos máximos aprox. de 2 a 3 horas después de la ingestión.

El comienzo de la acción aparece a los 3 a 5 días después del inicio del tratamiento oral.

El volumen de distribución asciende a aprox. 10 a 12 l. Levotiroxina presenta una extremadamente elevada unión a las proteínas específicas de transporte de aprox. el 99.97 %. Esta unión hormona-proteína no es covalente y entonces hay un intercambio de hormona continuo y muy rápido con la fracción de hormona libre.

El aclaramiento metabólico de levotiroxina es aprox. de 1,2 l de plasma/día. El metabolismo ocurre principalmente en el hígado, riñones, cerebro y músculos. Los metabolitos se eliminan por la orina y heces.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La semivida de levotiroxina asciende hasta aprox. 7 días; es más corta (3 a 4 días) en el hipertiroidismo y más larga en hipotiroidismo (aprox. 9 a 10 días).

Solamente atraviesan la placenta pequeñas cantidades de levotiroxina. A dosis normales, solamente se eliminan pequeñas cantidades de levotiroxina en la leche materna.

Debido al alto grado de unión a proteína, levotiroxina no sufre ni hemodiálisis, ni hemoperfusión.

Biodisponibilidad
El estudio de biodisponibilidad realizado en 1998/1999 con diferentes dosis de comprimidos en comparación con una solución oral de referencia produjo una biodisponibilidad comparable con todas las ocho dosis.

Método del estudio
Dosis:
La dosis total era de 600 microgramos de levotiroxina sódica en cada caso para los comprimidos de la dosis de 25, 50, 75, 100, 150, 200 microgramos. La dosis total con los comprimidos de 125 microgramos era 625 microgramos, y 700 microgramos con comprimidos de 175 microgramos.

Los diferentes totales de dosis se deben a los diferentes múltiplos de las diferentes dosis de los comprimidos. La dosis total de la solución oral de referencia fue armonizada para su correspondiente investigación.

Diseño del estudio:
Prospectivo, aleatorizado, abierto, con un único cambio de tratamiento, comparativa intra-individual entre el test de preparación y la solución oral de referencia.

Duración del estudio:
Una dosis única con una fase de lavado de al menos seis semanas antes de una segunda medicación.

Biodisponibilidad de las diferentes dosis de Levotiroxina Sanofi en comparación con una solución oral de referencia

Test preparación (T) Solución oral de referencia (R)	N*	Pico de concentración plasmática (C_{max}) en ng/ml:	Tiempo pico de concentración plasmática (t_{max}) en h:	Área bajo la curva de concentración – tiempo (AUC) en ng x h/ml:
24 x *25 µg* (T) 600 µg (R)	24	50.86 ± 8.94 51.72 ± 7.36	2.17 ± 0.65 1.98 ± 1.42	1389 ± 250 1416 ± 262
12 x *50 µg* (T) 600 µg (R)	24	48.16 ± 8.04 50.38 ± 7.76	2.42 ± 0.89 2.00 ± 0.94	1335 ± 287 1439 ± 207
8 x *75 µg* (T) 600 µg (R)	26	48.43 ± 11.30 50.70 ±11.17	2.55 ± 1.21 2.03 ± 1.29	1387 ± 311 1380 ± 280
6 x *100 µg* (T)	24	51.01 ± 10.38	2.60 ± 1.12	1473 ± 317

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

600 µg (R)		54.53 ± 10.41	1.88 ± 1.11	1532 ± 277
5 x *125 µg* (T) 625 µg (R)	26	54.62 ± 10.7 54.83 ± 13.35	2.63 ± 1.26 2.01 ± 0.856	1541 ± 347 1519 ± 426
4 x *150 µg* (T) 600 µg (R)	24	48.59 ± 10.29 50.60 ± 8.73	2.40 ± 0.86 1.98 ± 1.07	1335 ± 319 1424 ± 251
4 x *175 µg* (T) 700 µg (R)	26	56.53 ± 10.23 57.41 ± 13.88	2.40 ± 1.20 1.85 ± 1.04	1596 ± 336 1641 ± 418
3 x *200 µg* (T) 600 µg (R)	24	45.73 ± 9.67 49.48 ± 8.90	2.21 ± 0.85 1.781 ± 1.140	1297 ± 287 1320 ± 277

Datos facilitados como media y dispersión. N* = número de sujetos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda
La toxicidad aguda de levotiroxina es muy baja.

Toxicidad crónica
Se ha estudiado la toxicidad crónica de levotiroxina en varias especies animales (rata, perro). A dosis altas, se han observado en ratas signos de hepatotoxicidad, aumento de la aparición de nefrosis espontáneas así como variaciones en el peso de los órganos.

En perros no se observaron efectos adversos significativos.

Mutagenicidad
No se dispone de información acerca del potencial mutagénico de levotiroxina. Hasta la fecha, no se han conocido indicios de ningún tipo que sugieran daños sobre la descendencia por variaciones del genoma producidas por las hormonas tiroideas.

Carcinogenicidad
No se han realizado estudios a largo plazo en relación al potencial tumorigénico de levotiroxina en animales.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo
Solo pequeñas cantidades de hormonas tiroideas pasan a través de la placenta. No se dispone de información sobre los efectos nocivos sobre la fertilidad masculina o femenina. No ha habido indicios de ningún tipo sobre esta relación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Almidón pregelatinizado de maíz
Celulosa microcristalina
Carbonato de sodio
Tiosulfato de sodio (Farmacopea Europea)
Silice coloidal anhidra
Aceite de ricino hidrogenado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

Levotiroxina Sanofi 25 microgramos: 18 meses.
Levotiroxina Sanofi 50 microgramos, 75 microgramos, 100 microgramos, 125 microgramos comprimidos: 2 años.
Levotiroxina Sanofi 150 microgramos, 175 microgramos, 200 microgramos comprimidos: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/aluminio (transparente)
Envases de 28, 50, 84, 98, 100 comprimidos
Envase muestra de 25 comprimidos
Envase clínico de 500 (10 x 50) comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levotiroxina Sanofi 25 microgramos: 77799
Levotiroxina Sanofi 50 microgramos: 77800
Levotiroxina Sanofi 75 microgramos: 77801
Levotiroxina Sanofi 100 microgramos: 77802
Levotiroxina Sanofi 125 microgramos: 77803
Levotiroxina Sanofi 150 microgramos: 77804
Levotiroxina Sanofi 175 microgramos: 77805
Levotiroxina Sanofi 200 microgramos: 77806

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

Fecha de la primera autorización: 01/08/2013
Fecha de la última renovación: 23/11/2017

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios