

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thevier 25 microgramos comprimidos

Thevier 50 microgramos comprimidos

Thevier 75 microgramos comprimidos

Thevier 100 microgramos comprimidos

Thevier 125 microgramos comprimidos

Thevier 150 microgramos comprimidos

Thevier 175 microgramos comprimidos

Thevier 200 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Thevier 25 microgramos contiene 27,8 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 25 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 50 microgramos contiene 55,6 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 50 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 75 microgramos contiene 83,4 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 75 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 100 microgramos contiene 111,3 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 100 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 125 microgramos contiene 139,1 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 125 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 150 microgramos contiene 166,9 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 150 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 175 microgramos contiene 194,7 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 175 microgramos de levotiroxina sódica.

Cada comprimido de Thevier 200 microgramos contiene 222,5 microgramos de levotiroxina sódica pentahidratada, equivalente a 200 microgramos de levotiroxina sódica.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Thevier 25 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «25» grabado en una cara y una línea para ruptura en la otra. El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

Los comprimidos de Thevier 50 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «50» grabado en una cara y «L01» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 75 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «75» grabado en una cara y «L02» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 100 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «100» grabado en una cara y «L10» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 125 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «125» grabado en una cara y «L12» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 150 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «150» grabado en una cara y «L17» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 175 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «175» grabado en una cara y «L20» en la otra.

Los comprimidos de Thevier 200 microgramos son comprimidos redondos, de 6,5 mm de diámetro, de color blanco, planos y biselados con un «200» grabado en una cara y «L21» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levotiroxina 25 – 200 microgramos

- Hipotiroidismo,
- Profilaxis contra la recurrencia del bocio después de la resección del bocio eutiroides,
- Bocio benigno, eutiroides,
- Tratamiento de supresión y restitución en los tumores tiroideos malignos, especialmente después de una tiroidectomía.

Levotiroxina 25 – 100 microgramos

- Cotratamiento en el tratamiento antitiroideo del hipertiroidismo, una vez se ha conseguido el estado eutiroides.

Levotiroxina 100/150/200 microgramos

- Prueba de supresión tiroidea.

4.2. Posología y forma de administración

Hormonoterapia tiroidea/restitutiva

Posología

La información sobre posología sirve como pauta. La dosis diaria individual debe determinarse mediante pruebas diagnósticas de laboratorio y exploraciones clínicas. Si continúa habiendo función tiroidea residual, puede ser suficiente una dosis de restitución inferior.

En los pacientes ancianos, pacientes con cardiopatía coronaria y pacientes con hipotiroidismo grave o crónico, la hormonoterapia tiroidea debe iniciarse con precaución especial, es decir, seleccionando una dosis inicial baja y aumentándola con lentitud y a intervalos más largos, con controles frecuentes de las hormonas tiroideas. La experiencia ha mostrado que una dosis menor es también suficiente en pacientes

con peso corporal bajo y con bocio. Puesto que los comprimidos de levotiroxina 25 microgramos pueden dividirse en mitades iguales, puede usarse una dosis inicial de 12,5 microgramos.

Puesto que es posible que las concentraciones de T₄ o fT₄ estén elevadas en algunos pacientes, para el control del régimen de tratamiento es más adecuado usar la determinación de la concentración de la TSH sérica.

Pacientes pediátricos

La dosis de mantenimiento suele ser de entre 100 y 150 microgramos por m² de superficie corporal al día. En el caso de los neonatos y los lactantes con hipotiroidismo congénito, en los que resulta importante la restitución rápida, la dosis inicial recomendada es de 10 a 15 microgramos por kg de peso corporal al día durante los primeros 3 meses. A partir de entonces, la dosis debe ajustarse de forma individual conforme a los hallazgos clínicos y a los valores de hormona tiroidea y TSH.

En el caso de los niños con hipotiroidismo adquirido, la dosis inicial recomendada es de entre 12,5 y 50 microgramos al día. La dosis debe aumentarse de forma gradual cada 2 a 4 semanas, conforme a los hallazgos clínicos y a los valores de hormona tiroidea y TSH hasta que se alcance la dosis de restitución completa.

Debe darse a los lactantes la dosis diaria total al menos media hora antes de la primera comida del día.

Forma de administración

La dosis diaria total se toma por la mañana con el estómago vacío al menos media hora antes del desayuno. Los comprimidos se tragan enteros, sin masticar, con un poco de líquido.

Debe darse a los lactantes la dosis diaria total al menos media hora antes de la primera comida del día. Para ello, se permite que el comprimido se disuelva en un poco de agua (10-15 ml) y se administra la dispersión fina resultante (nota: debe prepararse de nuevo con cada dosis) con un poco más de líquido (5-10 ml).

Indicación		Dosis (microgramos de levotiroxina sódica/día)
Hipotiroidismo:		
Adultos	inicialmente	25-50
	seguida de	100-200
(aumentada a intervalos de entre 2 y 4 semanas en aumentos de 25-50 microgramos)		
Profilaxis contra la recurrencia del bocio:		75-200
Bocio benigno, eutiroides:		75-200
Cotratamiento en el tratamiento antitiroideo del hipertiroidismo:		50-100
Posttiroidectomía debido a tumor tiroideo maligno:		150-300
Gammagrafía de supresión tiroidea:	Levotiroxina 100 microgramos, comprimidos	200 microgramos (equivalente a 2 comprimidos)/día (durante 14 días hasta que se realice la gammagrafía)
	Levotiroxina 150 microgramos, comprimidos	150 microgramos (equivalente a 1 comprimido)/día (durante 14 días hasta que se realice la gammagrafía)
	Levotiroxina 200 microgramos, comprimidos	200 microgramos (equivalente a 1 comprimido)/día (durante 14 días hasta que se realice la gammagrafía)

Duración de la administración

En la mayoría de los casos, el tratamiento dura toda la vida cuando se usa en casos de hipotiroidismo y tiroidectomía debido a tumor tiroideo maligno; varios meses o años, o incluso durante toda la vida cuando se usa en casos de bocio eutiroideo y profilaxis contra la recurrencia del bocio; o depende de la duración del medicamento antitiroideo cuando se usa como cotratamiento del hipertiroidismo.

Para el tratamiento del bocio eutiroideo, es necesario un periodo de tratamiento de entre 6 meses y 2 años. Si el tratamiento con levotiroxina sódica no ha conseguido obtener el éxito deseado en ese plazo, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Prueba de supresión tiroidea

Para realizar las pruebas de supresión tiroidea, deben tomarse cada día de 150 a 200 microgramos de levotiroxina sódica durante 14 días.

Pacientes ancianos

En los casos individuales, por ejemplo, en presencia de problemas cardiacos, debe preferirse el ajuste al alza lento de la dosis de levotiroxina sódica en los pacientes ancianos, junto con el control periódico de la concentración de TSH.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Hipertiroidismo no tratado,
- Tirotoxicosis subclínica (concentración sérica de TSH suprimida con concentraciones de T₃ y T₄ normales de cualquier etiología) o patente sin tratar,
- Insuficiencia suprarrenal sin tratar,
- Insuficiencia pituitaria sin tratar,
- Infarto agudo de miocardio,
- Miocarditis aguda,
- Pancarditis aguda.

Durante el embarazo está contraindicada la ingesta concomitante de levotiroxina y un agente antitiroideo.

Para su uso durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No deben darse hormonas tiroideas para la reducción del peso. En pacientes eutiroideos, las dosis normales no causan ninguna reducción del peso. Las dosis más altas pueden provocar efectos indeseables graves o incluso posiblemente mortales tales como síntomas de hipotiroidismo (ver sección 4.9)

En combinación con determinados agentes de reducción del peso, como orlistat, puede producirse una reducción del control del hipotiroidismo. Esto puede deberse a la reducción de la absorción de las sales de yodo o de levotiroxina. Para evitarlo, la levotiroxina y los agentes para la pérdida de peso tales como orlistat deben administrarse con un intervalo mínimo de 4 horas. Se debe realizar un control regular de la función tiroidea.

Cuando se cambia de otro producto de levotiroxina a este, deben medirse después de entre cuatro y seis semanas los valores de TSH y T₄. Se recomienda que se ajuste la dosis conforme a la respuesta clínica del paciente y a los valores de laboratorio.

Para mantener el equilibrio tiroideo se requiere precaución en las circunstancias siguientes, a saber:

- Mujeres embarazadas o que prevén quedar embarazadas(ver sección 4.6);
- Hipotiroidismo, congénito o adquirido en la infancia;
- Tratamiento supresivo en pacientes con cáncer tiroideo anterior, especialmente si son frágiles o ancianos;
- Pacientes con hipotiroidismo central,
- Pacientes con síntomas cardíacos o diabetes mellitus o insípida

Antes de comenzar la hormonoterapia tiroidea, deben excluirse o tratarse las enfermedades o los trastornos que se indican a continuación:

- Cardiopatía coronaria
- Angina de pecho
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia pituitaria o corticosuprarrenal
- Autonomía tiroidea

Antes de realizar las pruebas de supresión tiroidea, deben excluirse o tratarse asimismo estas enfermedades o trastornos, con la excepción de la autonomía tiroidea, que pudiera ser la razón para la realización de la prueba de supresión.

Debe evitarse estrictamente en los casos de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, hipotiroidismo crónico o en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio la función hipertiroidea inducida por medicamentos, incluso si es relativamente leve. La dosis inicial y cualquier aumento de la dosis deben elegirse cuidadosamente, dado que una dosis inicial muy alta o un aumento muy rápido pueden causar o agravar los síntomas de angina, arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o aumento repentino de la tensión arterial. En la hormonoterapia tiroidea, debe realizarse en estos pacientes un control de los parámetros de la hormona tiroidea más frecuente (ver sección 4.2).

En el hipotiroidismo secundario o panhipopituitarismo, debe establecerse si también existe insuficiencia corticosuprarrenal. El tratamiento con levotiroxina en pacientes con insuficiencia suprarrenal puede causar reacciones, incluidos mareos, debilidad, malestar general, pérdida de peso, hipotensión e insuficiencia suprarrenal aguda. En estos casos se recomienda iniciar el tratamiento con corticoesteroides antes de administrar la levotiroxina sódica.

Si se sospecha autonomía tiroidea, se recomienda que se realice una gammagrafía de supresión o una prueba de TRH.

En las mujeres, el tratamiento con levotiroxina sódica a largo plazo se ha asociado con un aumento en la resorción ósea, lo cual reduce así la densidad mineral ósea. Cuando se administra el tratamiento con levotiroxina a mujeres posmenopáusicas, que presentan un aumento del riesgo de osteoporosis, debe controlarse la función tiroidea con más frecuencia para evitar las concentraciones sanguíneas suprafisiológicas de levotiroxina y la dosis de levotiroxina debe ajustarse al nivel más bajo posible.

El tratamiento reconstitutivo tiroideo puede provocar un aumento de los requisitos de la dosis de insulina u otro tratamiento antidiabético (ver sección 4.5). Se necesita cuidado en el caso de los pacientes con diabetes mellitus y diabetes insípida.

Debe advertirse a los padres de los niños que reciben algún agente tiroideo de que puede ocurrir alopecia parcial durante los primeros meses de tratamiento, pero este efecto suele ser transitorio y el pelo suele volver a crecer con posterioridad.

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.

Es necesario tener precaución cuando se administra levotiroxina a pacientes con antecedentes de epilepsia conocidos. Se han comunicado en raras ocasiones crisis convulsivas en asociación con el inicio del tratamiento con levotiroxina sódica, y puede estar relacionado con el efecto de la hormona tiroidea sobre el umbral de las convulsiones.

En el caso de los pacientes que usan un tratamiento anticoagulante, ver la sección 4.5.

Los pacientes con maxedema tienen una sensibilidad mayor a las hormonas tiroideas; en estos pacientes la dosis inicial debe ser baja y deben realizarse incrementos lentos.

Los pacientes con síndromes de hipoabsorción absorben la levotiroxina en menor medida. Se aconseja tratar el trastorno de hipoabsorción para garantizar un tratamiento efectivo con una dosis regular de levotiroxina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que disminuyen la absorción de la levotiroxina

Resinas de intercambio de iones:

La colestiramina, los suplementos de calcio, aluminio, magnesio, y de hierro, los sulfonatos de poliestireno, el sucralfato, el lantano, los secuestradores del ácido biliar (p. ej., colestipol), las resinas de intercambio aniónico/catiónico (p. ej. Kayexelate, sevelamero) y los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la absorción de la levotiroxina. Debe separarse la administración de levotiroxina y de los medicamentos anteriormente mencionados todo lo posible para evitar la interacción en el estómago o en el intestino delgado.

Productos de soja y dietas ricas en fibra

Los productos de soja y las dietas ricas en fibra pueden reducir la absorción intestinal de la levotiroxina. Ha habido informes en niños de un aumento de la concentración sérica de TSH cuando se les administró una alimentación que contenía soja y el tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo congénito. Puede ser necesario administrar unas dosis inusualmente elevadas de levotiroxina para alcanzar unas concentraciones séricas normales de T4 y TSH. Durante y al terminar una alimentación que contenga soja, es necesario controlar estrechamente las concentraciones séricas de T4 y TSH, puesto que puede resultar necesario ajustar la dosis de levotiroxina.

Agentes para la pérdida de peso (incluido orlistat):

En combinación con ciertos agentes para la reducción del peso, como orlistat, puede producirse una reducción del control del hipotiroidismo. Esto puede deberse a la reducción de la absorción de las sales de yodo o de levotiroxina. Para evitarlo, la levotiroxina y los agentes para la pérdida de peso tales como orlistat deben administrarse con un intervalo mínimo de 4 horas. Se debe realizar un control regular de la función tiroidea.

Interacciones que afectan a la levotiroxina

Propiltiouracilo, glucocorticoides, propranolol, litio, yoduro, medios de contraste orales y bloqueantes de los receptores β :

Estas sustancias inhiben la conversión de T₄ a T₃ y, por lo tanto, también disminuyen el efecto terapéutico.

Amiodarona y medios de contraste yodados:

Debido a su elevado contenido en yodo, los medios pueden iniciar el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. Debe tenerse cuidado especial en los pacientes con bocios nodulares con posible autonomía no detectada. Como resultado de este efecto de la amiodarona sobre la función tiroidea, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina sódica.

Salicilatos, furosemida y clofibrato:

La levotiroxina puede verse desplazada de la fijación a las proteínas plasmáticas por los salicilatos, las dosis elevadas (250 mg) de furosemida, el clofibrato y otras sustancias. Esto lleva a un aumento en la concentración plasmática de la tiroxina libre (FT₄).

Anticonvulsivos:

Los anticonvulsivos como la carbamacepina y la fenitoína potencian el metabolismo de las hormonas tiroideas y pueden desplazarlas de las proteínas plasmáticas. El inicio o la interrupción del tratamiento con anticonvulsivos pueden alterar la dosis necesaria de levotiroxina de sodio.

Anticonceptivos estrogénicos, medicamentos usados en la hormonoterapia restitutiva posmenopáusica:

Los requisitos de levotiroxina pueden aumentar durante la ingesta de anticonceptivos basados en estrógenos o durante la hormonoterapia restitutiva postmenopáusica.

Estatinas:

Los estudios indican que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), como la simvastatina y la lovastatina, pueden aumentar los requisitos de la hormona tiroidea en pacientes que reciben tratamiento con levotiroxina. Se desconoce si esto sucede con todas las estatinas. Puede ser necesaria una estrecha supervisión de la función tiroidea y un apropiado ajuste de la dosis de levotiroxina cuando se prescriban simultáneamente levotiroxina y estatinas.

Sertralina, cloroquina/proguanilo:

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

Inhibidores de la tirosina cinasa:

El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de la dosis de levotiroxina necesaria en pacientes hipotiroideos.

Medicamentos inductores de enzimas:

Los barbitúricos, la rifampicina y otros medicamentos con propiedades inductoras de las enzimas hepáticas pueden aumentar la eliminación hepática de la levotiroxina.

Inhibidores de las proteasas:

Se han notificado casos poscomercialización que indican una posible interacción entre los medicamentos que contienen ritonavir y levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante del tiroides (TSH), en los pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes tras el inicio y/o el final del tratamiento con ritonavir.

La metadona y el 5-fluorouracilo pueden aumentar la concentración sérica de globulina fijadora de levotiroxina y, por lo tanto, aumentar la dosis necesaria de levotiroxina.

Interacciones que afectan a otros fármacos

Agentes antidiabéticos:

La levotiroxina puede reducir el efecto antihiper glucémico de los antidiabéticos. Por consiguiente, debe controlarse la glucemia periódicamente en los pacientes con diabetes, especialmente al inicio de su tratamiento con hormonoterapia tiroidea. La dosis antihiper glucémica debe ajustarse según sea necesario. La disminución de la dosis de levotiroxina puede causar hipoglucemia si no se cambia la dosis de la insulina o del antidiabético oral.

Derivativos de la cumarina:

La levotiroxina puede potenciar el efecto de los derivados de la cumarina debido al desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas. Con tratamiento concomitante, se necesita por tanto un control periódico

de la coagulación sanguínea y debe ajustarse la dosis de anticoagulante según sea necesario (reducción de la dosis).

Preparados de digitalis

Si se inicia el tratamiento con levotiroxina en pacientes que utilizan digitalina, la dosis de esta puede necesitar ajuste. Los pacientes hipertiroides pueden necesitar el aumento gradual de la dosis de digoxina a medida que continúa el tratamiento porque, en un principio, los pacientes son relativamente sensibles a la digoxina.

Antidepresivos tricíclicos

La levotiroxina aumenta la sensibilidad de los receptores a las catecolaminas y acelera con ello la respuesta a los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina, la imipramina).

Agentes simpatomiméticos

Los efectos de los agentes simpatomiméticos (como la adrenalina) se ven aumentados.

Fenitoína

La levotiroxina puede aumentar los niveles de fenitoína.

Interacciones con las pruebas analíticas

Ciertos fármacos pueden disminuir la concentración sérica de la globulina fijadora de levotiroxina y, por lo tanto, disminuir la dosis de levotiroxina necesaria, incluidos los andrógenos y los esteroides anabólicos.

Se han observado falsas concentraciones bajas de plasma con el tratamiento simultáneo con antiinflamatorios, como fenilbutazona o ácido acetilsalicílico, y levotiroxina. La administración de ácido acetilsalicílico junto con tirosina causa un aumento temporal inicial en el suero T4 libre. La continuación de la administración provoca concentraciones normales de T4 libre y TSH y, por lo tanto, los pacientes se vuelven clínicamente eutiroides.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Un gran número de mujeres embarazadas y en edad fértil ha tomado levotiroxina sin que se haya apreciado hasta el momento ningún tipo de trastorno definido en el proceso reproductivo. Sin embargo, la hipoactividad o hiperactividad tiroidea en la madre puede influir de forma negativa al desenlace o bienestar del feto.

Los requisitos de levotiroxina pueden aumentar durante el embarazo debido al aumento de los niveles de estrógeno. Por ello, debería vigilarse la función tiroidea durante y después del embarazo, y ajustarse la dosis de hormonas tiroideas según proceda. A las pacientes que tomen levotiroxina deberá medírseles el TSH durante cada trimestre. Un nivel elevado de TSH sérico debe corregirse por medio del aumento de la dosis de levotiroxina. Dado que los niveles séricos de TSH posparto son similares a los valores preconcepcionales, la dosis de levotiroxina puede reducirse a la dosis previa al embarazo.

El tratamiento con hormonas tiroideas debería administrarse de forma uniforme, especialmente durante el embarazo y la lactancia.

Ver la sección 4.3 para obtener información sobre la ingesta concomitante de levotiroxina y agentes antitiroideos durante el embarazo.

Lactancia

Incluso durante el tratamiento con levotiroxina en dosis elevadas, la cantidad de hormona tiroidea segregada en la leche materna durante la lactancia resulta insuficiente para provocar la aparición de hipertiroidismo o la supresión de la secreción de TSH en el lactante. Sin embargo, podría ser suficiente para interferir con el cribado neonatal de hipotiroidismo.

No deben realizarse pruebas de supresión durante el embarazo y la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea que se produce de forma natural, no se prevé que la levotiroxina sódica influya de ningún modo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Todas las reacciones adversas se enumeran por órgano, aparato o sistema y por frecuencia; raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen exantema, prurito y edema. En el caso de hipersensibilidad a la levotiroxina o a alguno de los excipientes de los comprimidos de Thevier, pueden ocurrir reacciones alérgicas de la piel (eritema) y de la región de las vías respiratorias (disnea).
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Hipertiroidismo (ver la sección 4.9).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Aumento del apetito, osteoporosis a dosis supresivas de levotiroxina, especialmente en mujeres posmenopáusicas, principalmente cuando reciben tratamiento durante un periodo largo (ver la sección 4.9).
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Nerviosismo, insomnio, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Hipertensión craneal benigna en niños.
	Frecuencia no conocida	Temblor, convulsiones, dolor de cabeza.
Trastornos cardiacos	Frecuencia no conocida	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Rubor, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Alopecia en niños, hiperhidrosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Espasmos musculares, debilidad muscular, cierre prematuro de la epífisis en niños.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Menstruación irregular.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Frecuencia no conocida	Craneoestenosis en lactantes.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Pirexia, Intolerancia a la temperatura en los niños.
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Disminución del peso.

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

Síntomas

La sobredosis de levotiroxina o el tratamiento de un desequilibrio pueden causar hipertiroidismo. El aumento de la concentración de T_3 es un signo más fiable de sobredosis que el aumento de las concentraciones de T_4 o fT_4 .

Además de la exageración de los efectos secundarios, pueden observarse los síntomas que se indican a continuación: agitación, confusión, irritabilidad, hiperactividad, cefalea, sudoración, midriasis, taquicardia, arritmias, taquiapnea, pirexia, aumento de la defecación y convulsiones. También pueden producirse síntomas psiquiátricos asociados al hipertiroidismo, como inestabilidad emocional, cansancio, ansiedad y nerviosismo. Puede demorarse hasta cinco días la aparición del hipertiroidismo clínico.

Se recomienda la interrupción del tratamiento y una exploración de seguimiento, dependiendo de la medida de la sobredosis.

En los casos de incidencia de intoxicación (intentos de suicidio) en los seres humanos, se han tolerado dosis de hasta 10 mg de levotiroxina sin complicaciones. No se prevén complicaciones graves, como una amenaza a las funciones vitales (respiración y circulación) a menos que se presente cardiopatía coronaria. No obstante, se han notificado ocasionalmente casos de crisis tirotóxicas tras una intoxicación masiva o crónica que dio lugar a crisis convulsivas, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y coma. Se han notificado casos individuales de muerte cardíaca súbita en pacientes con muchos años de abuso de levotiroxina.

Se han notificado casos excepcionales de crisis convulsivas en pacientes epilépticos cuando se ha iniciado el tratamiento con levotiroxina, especialmente cuando se aumenta con rapidez la dosis de levotiroxina.

El uso excesivo de levotiroxina puede causar una disminución de la densidad mineral ósea, particularmente en las mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento

El tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo.

El objetivo del tratamiento es restaurar el estado eutiroides clínico y bioquímico omitiendo o reduciendo las dosis de levotiroxina, y otras medidas según sea necesario dependiendo del estado clínico.

En el caso de una sobredosis aguda, puede reducirse la absorción gastrointestinal mediante la administración de carbón medicinal. En el caso de los efectos β -simpatomiméticos intensos, como taquicardia, estado de ansiedad, agitación e hipercinesia, estos síntomas pueden aliviarse mediante bloqueantes de los receptores β (propranolol), diazepam o clorpromacina. No están indicados los agentes antitiroideos, ya que esta glándula ya está completamente inactiva.

A dosis extremadamente elevadas (intento de suicidio), puede resultar de ayuda la plasmaféresis.

Una sobredosis de levotiroxina exige un periodo prolongado de control. El inicio de los síntomas puede demorarse hasta en 6 días, debido a la conversión gradual de levotiroxina a liotironina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: tratamiento tiroideo; hormonas tiroideas. ATC: H03AA01

Mecanismo de acción

La acción de la levotiroxina sintética contenida en la levotiroxina sódica es idéntica a la de la hormona tiroidea natural, que produce principalmente la glándula tiroidea. El cuerpo no puede diferenciar entre la levotiroxina de producción endógena o exógena.

Efectos farmacodinámicos

Después de la conversión parcial a liotironina (T_3) especialmente en el hígado y en el riñón, y del paso a las células del organismo, se observan los efectos característicos de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo, el crecimiento y el metabolismo, mediados por la activación de los receptores de T_3 .

La hormonoterapia reconstitutiva de las hormonas tiroideas lleva a la normalización de los procesos metabólicos. Por consiguiente, por ejemplo, la administración de levotiroxina reduce de forma significativa la elevación del colesterol debida al hipotiroidismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dependiendo en gran medida del tipo de formulación galénica, se absorbe hasta el ≤ 80 % de la levotiroxina administrada por vía oral cuando se toma en ayunas, principalmente de la parte superior del intestino delgado. La absorción se reduce de forma significativa si el producto se administra con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente entre 2 y 3 horas después de la ingesta.

Al inicio del tratamiento por vía oral, se produce el inicio de la acción después de 3 a 5 días.

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución es de aproximadamente de 10 a 12 l. La levotiroxina se fija en aproximadamente un 99,97 % a proteínas de transporte específicas. Puesto que esta fijación hormonal a las proteínas no es covalente, hay un intercambio constante y muy rápido entre la hormona libre y fija.

Biotransformación

La eliminación metabólica de la levotiroxina es de aproximadamente 1,2 l de plasma/día. Se degrada principalmente en el hígado, los riñones, el cerebro y los músculos.

Eliminación

La semivida de la levotiroxina es de aproximadamente 7 días, aunque es más breve en los casos de hipertiroidismo (de 3 a 4 días) y más larga en el hipotiroidismo (unos 9 a 10 días). En el ser humano, aproximadamente del 20 al 40 % de la levotiroxina se excreta en las heces y aproximadamente del 30 al 55 % de la dosis de levotiroxina se excreta en la orina.

La levotiroxina cruza la placenta únicamente en pequeñas cantidades. Durante el tratamiento con la dosis normal, se excretan en la leche materna únicamente cantidades pequeñas de levotiroxina.

Debido a su gran fijación proteínica, la levotiroxina no se presta bien a la hemodiálisis ni a la hemoperfusión.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no parece tener ningún efecto significativo en la disponibilidad de la levotiroxina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debido a la insuficiencia hepática la conversión en T3 puede disminuir y la disponibilidad de levotiroxina puede alterarse, dependiendo de la gravedad de la disminución de la función hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en los estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas se produjeron únicamente en dosis elevadas.

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de la levotiroxina es muy baja.

Toxicidad crónica

Se realizaron estudios de toxicidad crónica en diferentes especies animales (ratas, perros). A dosis elevadas, se observaron en las ratas signos de hepatopatía, aumento de los casos de nefrosis espontánea y cambios en el peso de los órganos. No se observó ninguna reacción adversa significativa en los perros.

Mutagenia

No disponemos de datos en relación con el potencial mutagénico de la levotiroxina. Hasta la fecha no ha habido ninguna sospecha ni prueba de daños a la descendencia debido a cambios genómicos causados por las hormonas tiroideas.

La levotiroxina no resultó mutágena en la prueba de micronúcleos en ratones.

Carcinogenia

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para investigar el potencial tumorigénico de la levotiroxina.

Toxicidad para la reproducción

Las hormonas tiroideas cruzan la placenta en cantidades muy pequeñas.

Al administrar levotiroxina durante las etapas tempranas del embarazo en ratas, los efectos adversos, que incluyeron muerte fetal y neonatal, únicamente ocurrieron en dosis muy elevadas. Se notificaron algunos efectos sobre la formación de las extremidades en ratones y efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso central en las chinchillas, pero los estudios de teratología en cobayas y conejos no revelaron aumentos en las anomalías congénitas.

No se sabe de ningún estudio en animales sobre los efectos sobre la fertilidad. No se dispone de datos sobre el trastorno de la fertilidad masculina ni femenina. No se sospecha ni hay prueba alguna de que esto pudiera ocurrir.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina PH101 (E460)

Almidón de maíz pregelatinizado

Talco (E553b)

Sílice anhidra coloidal (E551)

Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Los comprimidos deben usarse en los 2 meses siguientes a la apertura del envase de HDPE.

6.4. Precauciones especiales de conservación

En el caso de los comprimidos de Thevier de 25 y 125 microgramos:

Conservar por debajo de 25 °C

En el caso de los comprimidos de Thevier de 50 y 100 microgramos:

Conservar por debajo de 30 °C

En el caso de los comprimidos de Thevier de 75 y 150-200 microgramos:

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE), cerrados con tapas de rosca de polipropileno (PP) blanco con sellos de inducción por calor de aluminio y con un recipiente de polipropileno blanco de 1,0 g que contiene absorbente de oxígeno. El recipiente (absorbente de oxígeno) debe permanecer en el interior del frasco durante el periodo de uso.

Tamaños de los envases: 28, 50, 60, 84, 90, 100, 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake drive, Citywest Campus
24 Dublin, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Thevier 25 microgramos comprimidos:	79524
Thevier 50 microgramos comprimidos:	79522
Thevier 75 microgramos comprimidos:	79523
Thevier 100 microgramos comprimidos:	79517
Thevier 125 microgramos comprimidos:	79518
Thevier 150 microgramos comprimidos:	79519
Thevier 175 microgramos comprimidos:	79520
Thevier 200 microgramos comprimidos:	79521

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

Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020

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