

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levotiroxina Aristo 25 microgramos comprimidos EFG
Levotiroxina Aristo 50 microgramos comprimidos EFG
Levotiroxina Aristo 75 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 88 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 100 microgramos comprimidos EFG
Levotiroxina Aristo 112 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 125 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 137 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 150 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 175 microgramos comprimidos
Levotiroxina Aristo 200 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levotiroxina Aristo 25 microgramos comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 25 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 50 microgramos comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 50 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 75 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 75 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 88 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 88 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 100 microgramos comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 100 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 112 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 112 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 125 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 125 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 137 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 137 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 150 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 150 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 175 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 175 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

Levotiroxina Aristo 200 microgramos comprimidos

Cada comprimido contiene 200 microgramos de levotiroxina sódica anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos, sin recubrimiento, abovedados (pestaña a presión) con una marca de rotura en un lado y grabadas con 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 o 200 en el otro lado. Los comprimidos tienen un diámetro aproximadamente de 7 mm y altura aproximadamente de 3 mm.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Levotiroxina Aristo 25-200 microgramos comprimidos:

- Hipotiroidismo
- Profilaxis contra la recurrencia del bocio después de la resección del bocio eutiroideo,
- Bocio eutiroideo benigno.
- Terapia de supresión y reemplazo en neoplasias tiroideas, especialmente post tiroidectomía

Levotiroxina Aristo 25-100 microgramos comprimidos:

- Co-terapia en el tratamiento antitiroideo del hipertiroidismo, una vez alcanzado el estado eutiroideo

Levotiroxina 100/150/200 microgramos comprimidos:

- prueba de supresión tiroidea.

4.2 Posología y forma de administración

Terapia/reemplazo de hormona tiroidea

Posología

La información de dosificación sirve 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 (por ejemplo, 12,5 microgramos/día) y se aumentará lentamente y a intervalos prolongados (por ejemplo, un incremento gradual de 12,5 microgramos/día quincenalmente), 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 nodular extenso.

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.

Población pediátrica

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.

La dosis de mantenimiento es generalmente de 100 a 150 microgramos de levotiroxina sódica por m² de superficie corporal por día.

Hipotiroidismo congénito en lactantes y neoantos.

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.

Indicación		Dosis recomendada (microgramos de levotiroxina sódica/día)
Hipotiroidismo en adultos - dosis inicial - dosis de mantenimiento (aumentado en intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 25–50 microgramos)		25–50 100–200
Hipotiroidismo en niños - dosis inicial - dosis de mantenimiento (aumentado en intervalos de 2 a 4 semanas)		12,5–50 100–150/m ² superficie del cuerpo
Hipotiroidismo en recién nacidos y lactantes - dosis inicial durante los 3 primeros meses - dosis de mantenimiento		10–15 microgramos por kg Ajuste individual según los hallazgos clínicos y los valores de hormonas tiroideas y TSH
Profilaxis contra la recurrencia del bocio		75–200
Bocio eutiroideo benigno		75–200
Terapia de supresión y reemplazo en el cáncer de tiroides		150–300
Coterapia en el tratamiento antitiroideo del hipertiroidismo		50–100
Gammagrafía de supresión tiroidea	Levotiroxina Aristo comprimidos de 100 microgramos	200 microgramos (equivalente a 2 comprimidos)/día (durante 14 días hasta realizar la gammagrafía)
	Levotiroxina Aristo comprimidos de 150 microgramos	150 microgramos (equivalente a 1 comprimido)/día (durante 14 días hasta realizar la gammagrafía)
	Levotiroxina Aristo comprimidos de 200 microgramos	200 microgramos (equivalente a 1 comprimido)/día (durante 14 días hasta realizar la gammagrafía)

Forma de administración

Los comprimidos se toman por vía oral como una dosis única por la mañana, al menos media hora antes del desayuno, tragándose entera, preferiblemente con un poco de líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los lactantes recibirán la dosis diaria total al menos media hora antes de la primera comida del día, preferiblemente con un poco de agua para facilitar la deglución. Si es necesario, puede dividir el comprimido. No se recomienda que se triture ni disuelva los comprimidos en agua u otros líquidos, ya que podría causar una inexactitud de la dosificación.

Aviso sobre divisibilidad.

Coloque el comprimido con la ranura hacia arriba

Sobre una superficie plana y dura

Para dividirlo, empuje con el pulgar recto en el centro del comprimido.



Duración de la administración.

En la mayoría de los casos, el tratamiento es de por vida cuando se usa en hipotiroidismo y tiroidectomía por neoplasia tiroidea, varios meses o años e incluso de por vida cuando se usa para el bocio eutiroideo y profilaxis contra la recurrencia del bocio, o depende de la duración del medicamento antitiroideo cuando se usa como co-terapia en el tratamiento del hipertiroidismo.

Para el tratamiento del bocio eutiroideo es necesario un período de tratamiento de 6 meses a 2 años. Si el tratamiento con levotiroxina no logra el éxito deseado dentro de este tiempo, se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Para realizar pruebas de supresión tiroidea, se toman 150 o 200 microgramos de levotiroxina diariamente durante 14 días.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertiroidismo no tratado.
- Tirotoxicosis subclínica no tratada (nivel de TSH en suero suprimido con niveles normales de T3 y T4 de cualquier etiología) o tirotoxicosis manifiesta.
- Insuficiencia adrenal no tratada.
- Insuficiencia hipofisaria no tratada.
- El tratamiento con levotiroxina no debe iniciarse en caso de infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda y pancarditis aguda.
- La terapia combinada de levotiroxina y un medicamento antitiroideo contra el hipertiroidismo no está indicada durante el embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente (como síntomas de hipertiroidismo ver sección 4.9), particularmente en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso, y especialmente con aminas simpaticomiméticas (ver sección 4.5).

En combinación con ciertos agentes para la reducción de peso, como orlistat, puede producirse un control reducido del hipotiroidismo (ver sección 4.5). Esto podría deberse a una disminución de la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina. Para evitar esto, la levotiroxina y los agentes reductores de peso como el orlistat deben administrarse con al menos 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea

Si se requiere un cambio a otro medicamento que contenga levotiroxina, es necesario realizar un seguimiento estrecho incluyendo 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 la dosis.

Se requiere precaución en las siguientes circunstancias para mantener el equilibrio de la tiroides, a saber:

- mujeres embarazadas o que están planeando la concepción (ver sección 4.6),
- hipotiroidismo, congénito o adquirido en la infancia,
- terapia de supresión en pacientes con cáncer de tiroides anterior, especialmente si son frágiles o ancianos,
- pacientes con hipotiroidismo central,
- pacientes con síntomas cardíacos,

- pacientes con diabetes mellitus o insípida, así como para pacientes tratados con anticoagulantes (ver sección 4.5).

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

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

Previamente a la realización de pruebas de supresión tiroidea, estas enfermedades o condiciones también deben ser excluidas o tratadas, a excepción de la autonomía tiroidea, que puede ser el motivo de la realización de la prueba de supresión.

En caso de disfunción adrenocortical, ésta debe ser tratada con un tratamiento de reemplazo adecuado para prevenir una insuficiencia adrenal aguda antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina (ver sección 4.3). El tratamiento con levotiroxina en pacientes con insuficiencia suprarrenal puede causar reacciones, como mareos, debilidad, malestar, pérdida de peso, hipotensión y crisis suprarrenal. Es recomendable iniciar la terapia con corticosteroides antes de administrar levotiroxina en estos casos.

La terapia de reemplazo de tiroides puede causar un aumento en los requerimientos de dosis de insulina u otra terapia antidiabética (ver sección 4.5). Se necesita cuidado para pacientes con *diabetes mellitus* y *diabetes insipidus*.

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

Es esencial que se evite el hipertiroidismo inducido por fármaco, incluso leve, en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, hipotiroidismo crónico o en los pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio.

Tanto la dosis inicial como cualquier incremento de dosis se debe elegir con cuidado. Una dosis inicial demasiado alta o demasiado rápida puede causar o agravar los síntomas de angina, arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o aumento repentino de la presión arterial.

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 personas con sospecha de tener enfermedad cardiovascular o de alto riesgo, es importante realizar un ECG antes de comenzar el tratamiento con levotiroxina para detectar cambios compatibles con isquemia, en cuyo caso, debe iniciarse el tratamiento con levotiroxina con una dosis baja, seguida de aumento progresivo de la dosis para evitar el empeoramiento de la isquemia o precipitación de un infarto.

La terapia con levotiroxina a largo plazo se ha asociado con un aumento de la reabsorción ósea, lo que disminuye la densidad mineral ósea.

Cuando se administra la terapia con levotiroxina a mujeres posmenopáusicas con hipotiroidismo y con riesgo aumentado de osteoporosis, deben evitarse los niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina y por ello monitorizarse cuidadosamente la función tiroidea. La dosis de levotiroxina debe ajustarse al nivel más bajo posible (ver sección 4.8.).

Se aconseja precaución cuando se administra levotiroxina a pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia. Raramente se han informado convulsiones asociadas con el inicio de la terapia con levotiroxina o cuando la dosis de levotiroxina se aumenta rápidamente, y pueden estar relacionadas con el efecto de las hormonas tiroideas en el umbral convulsivo.

Cuando se inicia la terapia con levotiroxina en pacientes con riesgo de desórdenes psicóticos, se recomienda empezar con una dosis baja de levotiroxina para ir incrementando lentamente la dosis al principio de la terapia. Se recomienda monitorizar al paciente. Si aparecen signos de desórdenes psicóticos, debe considerarse un ajuste de la dosis de levotiroxina.

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 debe advertir a los parientes de niños en tratamiento tiroideo de la pérdida parcial de pelo en los primeros meses de tratamiento. Normalmente este efecto es transitorio y el pelo vuelve a crecer.

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.

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).

Levotiroxina Aristo contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan a la disminución de la absorción de Levotiroxina

Resinas de intercambio iónico

La colestiramina, calcio, aluminio, magnesio, suplementos de hierro, sulfonatos de poliestireno, sucralfato, lantano, secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., colestipol), resinas de intercambio aniónico/catión (p. ej., kayexelato, sevelamer), cimetidina e inhibidores de la bomba de protones reducen la absorción de levotiroxina. Separe las dosis de levotiroxina y los medicamentos mencionados anteriormente tanto como sea posible, es decir, al menos 4 a 5 horas, para evitar la interacción en el estómago o 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 levotiroxina. En niños, ha habido informes de un aumento en el nivel de TSH en suero cuando se les dio una dieta que contenía soja y tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo congénito. Es posible que se requieran dosis inusualmente altas de levotiroxina para lograr niveles séricos normales de T4 y TSH. Durante y después de la finalización de una dieta que contenga soja, es necesaria una estrecha vigilancia de los niveles séricos de T4 y TSH; puede ser necesario un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Medicamentos contra la obesidad (incluido orlistat)

Los medicamentos contra la obesidad como el orlistat pueden disminuir la absorción de levotiroxina y/o sales de yodo, lo que puede provocar hipotiroidismo. Para evitar esto, la levotiroxina y los agentes reductores de peso como el orlistat deben administrarse con al menos 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea. Ver Sección 4.4

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.

Interacciones que afectan a la levotiroxina

Propiltiouracilo, glucocorticoides, propranolol, litio, yoduro, agentes de contraste orales y bloqueantes de los receptores beta.

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

Amiodarona y medios de contraste yodados

Por su alto contenido en yodo pueden iniciarse tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo. Se debe tener especial precaución en pacientes con bocio nodular con autonomía posiblemente no detectada. Como resultado del efecto de la amiodarona sobre la función tiroidea, puede ser necesario un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Medicamentos antiinflamatorios, furosemida, clofibrato

La levotiroxina puede ser desplazada de la unión a proteínas plasmáticas por salicilatos, fenilbutazona, dosis altas (250 mg) de furosemida, clofibrato y otras sustancias. Esto conduce a un aumento en el nivel plasmático de tiroxina libre (fT4).

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos, como la carbamazepina y la fenitoína, mejoran el metabolismo de las hormonas tiroideas y pueden desplazarlas de las proteínas plasmáticas. El inicio o la interrupción de la terapia anticonvulsiva puede alterar los requisitos de dosificación de levotiroxina.

Anticonceptivos a base de estrógenos, medicamentos utilizados en el reemplazo hormonal postmenopáusico

Los requerimientos de levotiroxina pueden aumentar durante la ingesta de anticonceptivos a base de estrógenos o durante la terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica.

Andrógenos

Los andrógenos pueden disminuir las concentraciones séricas de globulinas transportadoras de levotiroxina.

Estatinas

Los informes indican que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), como la simvastatina y la lovastatina, pueden aumentar los requisitos de hormona tiroidea en pacientes que reciben terapia con levotiroxina. Se desconoce si esto ocurre con todas las estatinas. Puede ser necesario un estrecho control de la función tiroidea y ajustes adecuados de la dosis de levotiroxina cuando se prescriban conjuntamente levotiroxina y estatinas.

Sertralina, cloroquina/proguanil

Estas sustancias reducen la eficacia de la levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Inhibidores de la tirosina quinasa

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de los requisitos de dosificación de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo.

Efectos de los fármacos inductores del citocromo P-450

Los fármacos inductores enzimáticos como 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 posteriores a la comercialización que indican una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y la levotiroxina. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) debe controlarse en pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes después de comenzar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Metadona, 5-fluorouracilo

Estas sustancias pueden aumentar la concentración sérica de globulina transportadora de tiroxina y, por lo tanto, aumentar los requisitos de dosificación de levotiroxina.

Interacciones que afectan a otros fármacos

Agentes antidiabéticos

La levotiroxina puede reducir el efecto antihiper glucémico de los antidiabéticos. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben controlarse regularmente en pacientes con diabetes, particularmente al comienzo de la terapia con hormona tiroidea. La dosis de antihiper glucemiante debe ajustarse según sea necesario. Reducir la dosis de levotiroxina puede causar hipoglucemia si la dosis de insulina o de antidiabéticos orales no cambia.

Derivados de la cumarina

La levotiroxina puede potenciar el efecto de los derivados de la cumarina debido al desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Con el tratamiento concomitante, se requiere un control regular de la coagulación de la sangre y se debe ajustar la dosis del anticoagulante según sea necesario (reducción de la dosis).

Preparación digital

Si se inicia la terapia con levotiroxina en pacientes digitalizados, la dosis de digitálicos puede requerir un ajuste. Los pacientes con hipertiroidismo pueden necesitar un aumento gradual de la dosis de digoxina a medida que avanza el tratamiento porque inicialmente los pacientes son relativamente sensibles a la digoxina.

Antidepresivos tricíclicos

La respuesta de los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, imipramina, dosulepina) puede acelerarse porque la levotiroxina aumenta la sensibilidad del receptor a las catecolaminas; el uso concomitante puede precipitar arritmias cardíacas.

Agentes simpaticomiméticos

Se potencian los efectos de los agentes simpaticomiméticos (p. ej., adrenalina o fenilefrina).

Fenitoína

Los niveles de fenitoína pueden aumentar con la levotiroxina

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

Ciertos fármacos pueden alterar las pruebas de la función tiroidea y esto debe tenerse en cuenta al monitorizar a un paciente en tratamiento con levotiroxina.

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.

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

El tratamiento con levotiroxina debe continuarse durante el embarazo. Puede ser incluso necesario incrementar la dosis durante el embarazo debido al incremento en los niveles de estrógenos.

Como el aumento de TSH en suero puede tener lugar a las 4 semanas de gestación, debe controlarse la TSH de las mujeres embarazadas que toman levotiroxina en cada trimestre, con el fin de comprobar que los valores de TSH en suero están dentro de los valores de referencia específicos para cada trimestre del embarazo. Debido a que los niveles de TSH durante el post-parto son similares a los valores anteriores al embarazo, la dosis de levotiroxina debe volver a ser la misma que la anterior al embarazo inmediatamente después del parto. Entre 6 y 8 semanas después del parto, deben obtenerse datos de los niveles de TSH en suero.

La experiencia ha demostrado que no hay evidencia de teratogenia y/o fetotoxicidad en humanos en las dosis terapéuticas recomendadas. Dosis excesivamente altas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener efectos negativos en el feto y en el desarrollo postnatal.

El tratamiento del hipertiroidismo con levotiroxina en combinación con medicamentos antitiroideos no está indicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Esta combinación podría requerir dosis más elevadas de medicamentos antitiroideos, de los cuales se conoce que atraviesan la placenta y provocan hipotiroidismo en el feto.

No se deben realizar pruebas de supresión durante el embarazo.

Lactancia

El tratamiento con levotiroxina debe administrarse sistemáticamente durante la lactancia. La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas al nivel de dosis terapéutica recomendada no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o la supresión de la secreción de TSH en el bebé. Sin embargo, puede ser suficiente para interferir con el cribado neonatal para el hipotiroidismo.

No se deben realizar pruebas de supresión durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios disponibles sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que la levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que la levotiroxina tenga ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos secundarios suelen ser indicativos de una dosis excesiva y, por lo general, desaparecen con la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento durante unos días.

Durante los estudios clínicos y/o durante la comercialización se han observado las reacciones adversas que se enumeran a continuación y se basan en datos de ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas- MedDRA.

Las frecuencias se definen como:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de los siguientes efectos adversos (**frecuencia no conocida**):

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen exantema, prurito y edema. En el caso de hipersensibilidad a levotiroxina o a alguno de los excipientes, pueden ocurrir reacciones alérgicas de la piel (eritema) y de la región de las vías respiratorias (disnea).
Trastornos endocrinos	Crisis tirotóxica ¹ , hipertiroidismo (ver sección 4.9)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo, insomnio, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Temblor, convulsiones, dolor de cabeza.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	Rubor, hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, angioedema, erupción, urticaria, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, osteoporosis (a dosis supresora, de levotiroxina, especialmente en mujeres posmenopáusicas, especialmente cuando se trata durante un período prolongado)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Menstruación irregular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, malestar, edema.
Exploraciones complementarias	Disminución del peso.

--	--

¹ Algunos pacientes pueden experimentar una reacción adversa grave a niveles altos de hormona tiroidea. Esto se denomina "crisis tiroidea" con cualquiera de los siguientes síntomas: Hipertirexia, taquicardia, arritmia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, ictericia, confusión, convulsiones y coma.

Población pediátrica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	raras	hipertensión intracraneal benigna
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuencia no conocida	pérdida transitoria del cabello
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuencia no conocida	cierre prematuro de la epífisis en niños
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	frecuencia no conocida	craneoestenosis en lactantes.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	intolerancia a la temperatura en los niños.

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 de notificación nacional enumerado en el apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

El hipertiroidismo puede resultar de un desequilibrio en el tratamiento o de una sobredosis de levotiroxina. El aumento de la concentración de T₃ es un signo más fiable de sobredosis que el aumento de las concentraciones de T₄ o fT₄.

Los signos de una sobredosis pueden incluir (además de la exageración de los efectos secundarios): agitación, confusión, irritabilidad, fiebre, dolor de pecho (angina), ritmo cardíaco acelerado o irregular, taquipnea, calambres musculares, cefalea, inquietud, hiperactividad, sofocos, sudoración, midriasis, diarrea, temblor, insomnio, hipertirexia, labilidad, fatiga, ansiedad y nerviosismo.. En pacientes predispuestos se notificaron casos aislados de convulsiones cuando se excedió el límite de tolerancia a la dosis. individual..

En casos de incidencia de intoxicaciones (intentos de suicidio) en humanos, se han tolerado sin complicaciones dosis de hasta 10 mg de levotiroxina. Complicaciones graves, como una amenaza para las funciones vitales(respiración y circulación), no se prevén a menos que haya enfermedad coronaria.

No obstante, se han notificado ocasionalmente casos de crisis tiorotóxica tras intoxicaciones masivas o crónicas, que han dado lugar a convulsiones, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y coma. Se han informado casos individuales de muerte cardíaca súbita en pacientes con muchos años de abuso de levotiroxina.

Puede demorarse hasta seis días la aparición del hipertiroidismo clínico.

Tratamiento

El tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo.

El objetivo de la terapia es la restauración del estado eutiroideo clínico y bioquímico al omitir o reducir la dosis de levotiroxina y otras medidas según sea necesario según el estado clínico.

En caso de sobredosis aguda, se puede reducir la absorción gastrointestinal administrando carbón medicinal. Para efectos beta simpaticomiméticos graves como taquicardia, estado de ansiedad, agitación e hipercinesia, los síntomas pueden aliviarse con bloqueantes de los receptores beta (propranolol), diazepam y/o clorpromazina.

Los agentes antitiroideos no están indicados, ya que la tiroides ya está completamente inactiva.

Después de dosis extremadamente altas (intento de suicidio), la plasmaféresis puede ser útil.

Una sobredosis de levotiroxina exige un período prolongado de seguimiento. El inicio de los síntomas puede retrasarse hasta 6 días, debido a la conversión gradual de levotiroxina en 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 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, levotiroxina no se presta bien a la hemodiálisis ni a la hemoperfusión.

Población especial de pacientes

Insuficiencia renal

La enfermedad renal no parece tener ningún efecto significativo sobre la disposición de la levotiroxina.

Deterioro hepático

Debido a la alteración de la función hepática, la conversión a T₃ puede disminuir y la disposición de levotiroxina puede verse alterada, 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 han observado en las ratas signos de hepatopatía, aumento de los casos de nefrosis espontánea y cambios en el peso de los órganos ha sido observado en ratas. No se han observado ninguna reacción adversa significativa en los perros.

Mutagenicidad

No se dispone 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.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para investigar el potencial tumorigenico 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 teratogénesis en cobayas y conejos no revelaron aumentos en las anomalías congénitas.

Se dispone de datos limitados sobre los efectos sobre la fertilidad. Los estudios en animales con ratones a altas dosis de levotiroxina han mostrado una reducción en la actividad sexual masculina y la lactancia femenina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Óxido de magnesio pesado
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

25 microgramos, 50 microgramos, 75 microgramos, 88 microgramos, 112 microgramos, 125 microgramos, 137 microgramos, 150 microgramos y 175 microgramos: 24 meses

100 microgramos y 200 microgramos: 27 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Aluminio.

Levotiroxina Aristo 25 microgramos, 50 microgramos, 100 microgramos y 200 microgramos se presenta en envases de 15, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90 y 100 comprimidos.

Levotiroxina Aristo 75 microgramos, 125 microgramos y 150 microgramos se presenta en envases de 20, 25, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Levotiroxina Aristo 88 microgramos, 112 microgramos, 137 microgramos y 175 microgramos se presenta en envases de 25, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No presenta requerimientos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levotiroxina Aristo 25 microgramos comprimidos EFG (Nº reg. 84482)
Levotiroxina Aristo 50 microgramos comprimidos EFG (Nº reg. 84481)
Levotiroxina Aristo 75 microgramos comprimidos (Nº reg. 86545)
Levotiroxina Aristo 88 microgramos comprimidos (Nº reg. 89303)
Levotiroxina Aristo 100 microgramos comprimidos EFG (Nº reg. 84484)
Levotiroxina Aristo 112 microgramos comprimidos (Nº reg. 89304)
Levotiroxina Aristo 125 microgramos comprimidos (Nº reg. 86546)
Levotiroxina Aristo 137 microgramos comprimidos (Nº reg. 89301)
Levotiroxina Aristo 150 microgramos comprimidos (Nº reg. 86547)
Levotiroxina Aristo 175 microgramos comprimidos (Nº reg. 89302)
Levotiroxina Aristo 200 microgramos comprimidos (Nº reg. 84483)

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

Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023

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/>