

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	T4 Montpellier® 50 (levotiroxina sódica)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	50 µg
Presentación:	Estuche por 5 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	QUÍMICA MONTEPELLIER S. A, BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Fabricante, país:	QUÍMICA MONTEPELLIER S. A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-06-095-H05
Fecha de Inscripción:	16 de junio de 2006
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Levotirosina sódica	50, 0 µg
Lactosa monohidratada	10,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Como terapia de reemplazo o suplemento en pacientes con hipotiroidismo de cualquier etiología (excepto el hipotiroidismo transitorio durante la fase de recuperación de la tiroiditis subaguda): hipotiroidismo primario resultante de disfunción tiroidea, atrofia primaria, o ausencia parcial o total de la glándula tiroides, efectos de cirugía, radiación o drogas, con o sin la presencia de bocio; hipotiroidismo secundario (pituitario); e hipotiroidismo terciario (hipotalámico).

Como supresora de la secreción pituitaria de Tirotrófina (TSH) en el tratamiento o prevención de diversos tipos de bocios eutiroideos, incluyendo nódulos tiroideos, tiroiditis linfocítica subaguda o crónica (Hashimoto), bocio multinodular, y en conjunción con cirugía y terapia con yodo radiactivo en el manejo del carcinoma papilar tiroideo o folicular bien diferenciado TSH-dependiente.

Contraindicaciones:

Pacientes con tirotoxicosis de cualquier etiología no tratada. Hipersensibilidad a las hormonas tiroideas o a alguno de los componentes del producto. (No hay evidencia bien

documentada de alergia verdadera o reacciones de idiosincrasia a las hormonas tiroideas). Insuficiencia suprarrenal no controlada, ya que las hormonas tiroideas aumentan la demanda de hormonas adrenocorticales y pueden, por lo tanto, precipitar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

El producto debe ser usado con precauciones en pacientes con trastornos cardiovasculares, incluyendo angina, coronariopatía e hipertensión, y en el anciano, que tiene mayor probabilidad de una cardiopatía oculta. La administración concomitante de hormona tiroidea y agentes simpaticomiméticos a pacientes con coronariopatía puede incrementar el riesgo de insuficiencia coronaria. Se han reportado raros casos de convulsiones en asociación con el inicio de la terapia con levotiroxina sódica. Los pacientes con panhipopituitarismo u otras causas que predisponen a la insuficiencia adrenal pueden reaccionar desfavorablemente a la administración de la tiroxina, por lo que en estos casos es aconsejable iniciar previamente el tratamiento con corticoesteroides. En los pacientes diabéticos, al iniciar el tratamiento con T4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales usados. El producto aumenta la respuesta a la terapia anticoagulante, por lo que si se usan conjuntamente ambas terapias debe monitorearse estrechamente el tiempo de protrombina y ajustar de acuerdo a ello la dosis de anticoagulante.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las hormonas tiroideas, ya sean solas o asociadas con otros fármacos, no deben ser utilizadas en el tratamiento de la obesidad. En pacientes eutiroideos, las dosis dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios son inefectivas para la reducción de peso. Dosis mayores pueden provocar manifestaciones tóxicas severas e incluso con compromiso de vida, en particular cuando se administran asociadas con amins simpaticomiméticas con acción anoroxígena (ej.: anfetamina).

Efectos indeseables:

Reacciones adversas diferentes de las indicativas de tirotoxicosis como resultado de sobredosis terapéutica (ya sea inicial o durante el período de mantenimiento), son raras. En infantes que reciben hormona tiroidea como terapia de reemplazo ha sido asociada la craneosinostosis con hipertiroidismo iatrogénico. La dosificación inadecuada del producto puede no resolver los síntomas de hipotiroidismo. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a los excipientes del producto, tales como rash y urticaria. Puede ocurrir una pérdida parcial del cabello durante los meses iniciales de la terapia, aunque es

generalmente transitoria. Se ha reportado pseudotumor cerebral en pacientes pediátricos que recibieron hormona tiroidea como terapia de reemplazo.

Posología y método de administración:

La dosis se ajustará al criterio médico y de acuerdo al cuadro clínico del paciente. Con el objetivo de posibilitar un ajuste posológico adecuado a cada caso en particular, conforme al perfil hormonal y clínico del paciente, la levotiroxina sódica se presenta en comprimidos ranurados. En todos los casos el monitoreo periódico con dosajes de TSH y T4 permitirá optimizar el ajuste posológico. En el caso de los niños, los comprimidos podrán administrarse fraccionando la dosis apropiada y de no poder ser ingeridos en forma sólida, los mismos podrán disolverse con un poco de agua. La suspensión obtenida podrá administrarse con una cuchara o gotero. Para una mejor absorción intestinal del preparado se aconseja ingerirlo 30 minutos antes del desayuno. Deberá evitarse su administración conjuntamente con la colestiramina, sales de hierro, magaldrato, sales de hidróxido de aluminio y/o magnesio, lovastatina, fibras dietéticas y/o laxantes, salvado y soja. De ser necesario el consumo de alguno de estos preparados, se aconseja realizarlo con 4 a 5 horas de diferencia de la ingesta de T4.

Hipotiroidismo: la dosis completa de reemplazo en adultos jóvenes sanos es de aproximadamente 1,6 µg/kg/día, administrada una vez al día. En pacientes ancianos la dosis completa de reemplazo puede verse alterada por disminución en el metabolismo de T4 o disminución en la absorción de levotiroxina. Estos pacientes pueden requerir menos de 1 µg/kg/día. Las embarazadas pueden requerir dosis superiores. En adultos jóvenes sanos, la terapia de reemplazo se inicia con las dosis completas recién mencionadas.

Se realizarán controles de laboratorio a intervalos de 6 a 8 semanas (2 a 3 semanas en casos de hipotiroidismo severo), y se ajustará la dosis con incrementos de 12,5 a 25 µg hasta alcanzar la normalización de los niveles de TSH y la resolución de los signos y síntomas. En pacientes ancianos o en pacientes jóvenes con historias de enfermedad cardiovascular, la dosis de inicio debe ser de 12,5 a 50 µg una vez al día, con incrementos de 12,5 a 25 µg cada 3 a 6 semanas hasta la normalización de la TSH. Si se presentan síntomas cardíacos o estos empeoran se evaluará la enfermedad cardíaca y la dosis de levotiroxina deberá ser reducida. En el tratamiento del hipotiroidismo subclínico, cuando esté indicado, pueden requerirse dosis menores a las dosis completas usuales de reemplazo, por ejemplo 1 µg/kg/día.

Supresión de TSH en cáncer y/o nódulos tiroideos: la reducción de la secreción de TSH puede disminuir el tamaño y la función del tejido tiroideo anormal. La dosis de levotiroxina debe ser la dosis mínima con la que se obtenga la respuesta clínica deseable. Para los carcinomas tiroideos bien diferenciados generalmente se suprime la TSH a niveles menores

a 0,1 mU/L. Generalmente se requieren dosis mayores a 2 µg/kg/día. En caso de nódulos benignos o bocio no tóxico multinodular la supresión de TSH debería estar alrededor de los 0,1 a 0,3 mU/L. Debe administrarse con precaución en caso de sospecha de autonomía tiroidea, ya que la administración de hormona tiroidea exógena se sumaría a la producción endógena de hormonas.

Dosis pediátricas: hipotiroidismo congénito o adquirido: La dosis varía con la edad y el peso corporal. La levotiroxina debe administrarse a una dosis que mantenga los niveles séricos de T4 total o T4 libre en la mitad superior del rango normal y la concentración de TSH dentro del rango normal. La terapia con levotiroxina generalmente se inicia con la dosis completa de reemplazo. Neonatos y lactantes con niveles de T4 muy bajos o indetectables (< 5 µg/dl) deberían comenzar con la dosis más alta del rango terapéutico, por ejemplo:

50 µg/día. Una dosis inicial más baja (ej.: 25 µg/día) debe considerarse en neonatos con riesgo de falla de bomba, aumentando la dosis lentamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento completa. En niños con hipotiroidismo severo, debe comenzarse gradualmente con una dosis inicial de 25 µg/día por dos semanas e ir incrementando la dosis de a 25 µg cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis deseada en base a las concentraciones de T4 y TSH. Deben evaluarse los niveles de T4 y TSH con la siguiente frecuencia y con el consiguiente ajuste de dosis para normalizar los niveles de T4 y TSH:

- 2 y 4 semanas luego de comenzado el tratamiento
- Cada 1 ó 2 meses durante el primer año de vida
- Cada 2 ó 3 meses entre el año y los 3 años de vida
- Luego, cada 3 a 12 meses hasta que el crecimiento se haya completado.

Se recomienda una evaluación a intervalos más frecuentes cuando se obtengan valores anormales o se sospeche falta de adhesión al tratamiento.

Guía de dosificación para hipotiroidismo pediátrico:

Edad	Dosis ponderal*
0 a 3 meses	10-15 µg/kg/día
3 a 6 meses	8-10 µg/kg/día
6 a 12 meses	6-8 µg/kg/día
1 a 5 años	5-6 µg/kg/día
6 a 12 años	4-5 µg/kg/día
> 12 años	2- 3 µg/kg/día
Crecimiento y pubertad completas	1,6 µg/kg/día

*la dosis debe ser ajustada en base a la respuesta clínica y los datos de laboratorio.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La magnitud e importancia clínica relativa de los efectos señalados más abajo son probablemente específicos del paciente y pueden variar por factores tales como la edad, género, raza, enfermedades intercurrentes, dosis de uno u otro agente, medicaciones adicionales concomitantes y momento de administración de la droga. Cualquier agente que altere la síntesis de las hormonas tiroideas, su secreción, distribución, efectos sobre los tejidos blancos, metabolismo o eliminación puede alterar la dosis terapéutica óptima del producto.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Un número de drogas o moléculas activas pueden alterar los niveles séricos de TSH, T4 y T3, y pueden así influenciar la interpretación de las pruebas de laboratorio de función tiroidea.

Deben considerarse los cambios en la concentración de la TBG (principal proteína transportadora de las hormonas tiroideas), cuando se hace lectura de los niveles de T4 y T3. Drogas tales como los estrógenos y los anticonceptivos orales que los contienen, incrementan las concentraciones de TBG. Estas también pueden incrementarse durante el embarazo y en la hepatitis infecciosa. Por otra parte se observa una disminución en las concentraciones de TBG en la nefrosis, acromegalia, y en la terapia con andrógenos y corticoesteroides.

Se han descrito formas familiares de hiper o hipo TBG globulinemias. La incidencia del déficit de TBG es aproximadamente de 1 en 9000. Ciertos fármacos, como los salicilatos, inhiben la afinidad proteica por la T4. En dichos casos debe medirse la fracción libre (T4 libre) de la hormona.

Alternativamente podrá utilizarse una medición indirecta de la tiroxina libre, como el FT4I (índice de T4 libre).

El yodo medicinal o dietético interfiere con tests in vivo de captación de radioyodo, produciendo captaciones bajas que pueden no indicar un descenso verdadero en la síntesis hormonal.

La persistencia clínica y bioquímica de hipotiroidismo, a pesar de una adecuada dosis de reemplazo sugiere: una falta del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, una malabsorción, interacciones medicamentosas o una menor potencia de la preparación debido a un almacenaje inadecuado.

Fisiología tiroidea: los siguientes agentes pueden alterar las hormonas tiroideas o los niveles de tirotrófina, generalmente por efectos sobre la síntesis de hormonas tiroideas, secreción, distribución, metabolismo, acción de la hormona o eliminación o alteración de la secreción de tirotrófina: aminoglutetimida, ácido p-aminosalicílico, amiodarona, andrógenos y

hormonas anabólicas relacionadas, aniones complejos, drogas antitiroideas, agentes beta-bloqueantes, carbamazepina, hidrato de cloral, diazepam, dopamina y agonistas dopaminérgicos, etionamida, glucocorticoides, heparina, inductores de enzimas hepáticas, insulina, agentes de contraste iodados, levodopa, lovastatina, litio, 6-mercaptopurina, metoclopramida, mitotane, nitroprusiato, fenobarbital, fenitoína, resorcinol, rifampicina, análogos de la somatostatina, sulfonamidas, sulfonilureas, diuréticos tiazídicos. Corticoides: el clearance metabólico de los corticoides está disminuido en los pacientes hipotiroideos e incrementado en los hipertiroideos, y por lo tanto puede cambiar con el cambio del estado tiroideo. Amiodarona: la terapia con amiodarona puede causar hipo o hipertiroidismo. Anticoagulantes orales: el efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales puede ser potenciado, por aumento del catabolismo de los factores de coagulación vitamina K-dependientes. Agentes antidiabéticos (insulina, sulfonilureas): los requerimientos de insulina y antidiabéticos orales pueden estar reducidos en pacientes hipotiroideos con diabetes mellitus, y subsiguientemente pueden aumentar con la iniciación de la terapia hormonal tiroidea de reemplazo.

Agentes beta-bloqueantes: las acciones de algunos beta-bloqueantes pueden ser alteradas cuando los pacientes hipotiroideos se tornan eutiroideos. Citokinas (interferón, interleukina): se ha informado que las citokinas inducen tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo. Glucósidos digitálicos: los efectos terapéuticos de los glucósidos digitálicos pueden ser reducidos. Los niveles digitálicos séricos pueden estar disminuídos en el hipertiroidismo o cuando un paciente hipotiroideo se torna eutiroideo. Ketamina: se ha reportado marcada hipertensión y taquicardia con la administración concomitante de T4 y ketamina. Ioduro de Sodio (I123 y I131) y Pertecnecato de sodio Tc99 m: la captación de iones radiomarcados puede estar disminuída. Somatrem/Somatropina: el uso concurrente excesivo de hormona tiroidea puede acelerar el cierre epifisario. El hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento al somatrem o a la somatropina. Teofilina: el clearance de teofilina puede disminuir en pacientes hipotiroideos y retornar a lo normal cuando se alcanza un estado eutiroideo. Antidepresivos tricíclicos: el uso concurrente puede incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos (cardiotoxicidad) de ambas drogas, tal vez por un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas. Agentes simpáticomiméticos: en pacientes con coronariopatía hay un posible aumento del riesgo de insuficiencia coronaria. Litio: el litio bloquea la liberación de T3 y T4 mediada por TSH, por lo tanto se recomienda monitorear de cerca la función tiroidea durante la iniciación, estabilización y mantenimiento de la terapia con litio. Si se produce hipotiroidismo puede requerirse un aumento de la dosis de levotiroxina.

Uso en Embarazo y lactancia:

El hipotiroidismo durante el embarazo está asociado a un alto porcentaje de abortos espontáneos y preeclampsia; por tal razón el reemplazo con hormonas tiroideas no debe ser interrumpido durante la gestación; y el hipotiroidismo diagnosticado en el curso de un embarazo deberá ser tratado correctamente. Debido a que el embarazo suele generar un incremento de la dosis de hormonas tiroideas, se recomienda control periódico con determinaciones de TSH y T4 libre para adecuar la posología requerida. Los estudios en mujeres embarazadas no han mostrado que la levotiroxina sódica incremente el riesgo de anomalías fetales si se administra en el embarazo. Sin embargo, como los estudios no pueden descartar la posibilidad de daño fetal, la levotiroxina debe utilizarse en el embarazo sólo si es claramente necesaria.

Luego del parto, la dosis podrá ser disminuida a la dosis habitual conocida previa al embarazo. Debido a que las hormonas tiroideas se excretan mínimamente por leche materna, no debe suspenderse las mismas durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La sobredosificación resulta en un estado hipermetabólico indistinguible de la tirotoxicosis de origen endógeno. Los signos y síntomas de tirotoxicosis incluyen pérdida de peso, aumento del apetito, palpitaciones, nerviosismo, diarrea, calambres abdominales, sudoración, taquicardia, aumento del pulso y la presión sanguínea, arritmias cardíacas, temblor, insomnio, intolerancia al calor, fiebre e irregularidades menstruales. Los síntomas no siempre son evidentes o pueden aparecer varios días más tarde de la administración del producto.

Tratamiento: Reducir las dosis o discontinuar temporariamente el tratamiento con T4. Para tratar una sobredosis masiva aguda, debe instituirse inmediatamente una terapia sintomática y de apoyo. Administrar oxígeno y mantener la ventilación según se necesite. La actividad simpática incrementada puede ser contrarrestada por antagonistas de los betareceptores, particularmente propranolol (vía intravenosa, de 1 a 3 mg durante un período de 10 minutos). Si se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva puede administrarse glucósidos cardíacos. Controlar la fiebre, hipoglucemia o pérdida de líquidos. Puede administrarse glucocorticoides para inhibir la conversión de T4 a T3. Puesto que T4 se liga extensamente a las proteínas plasmáticas, la diálisis no es efectiva.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: H03AA01, Hormonas tiroideas.

Acción farmacológica: Normalmente la levotiroxina (T4) y la triiodotironina (T3) son producidas, en cantidad adecuada para el organismo, por la glándula tiroides bajo el control del eje hipotálamo hipófisis tiroideo. La Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH) producida por el hipotálamo, estimula a la hipófisis instándola a segregar TSH; esta última estimula a su vez a la tiroides que en estas circunstancias segrega T4 y en menor medida T3. Esta produce una retroalimentación negativa a nivel hipotalámico, el estímulo del metabolismo basal y el desarrollo de los distintos tejidos del organismo. Para ejercer sus efectos, T3 se une a un receptor específico a nivel del núcleo celular que se comporta como un intensificador de la transcripción génica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La absorción de T4 por vía oral es incompleta (40 a 80% según los pacientes) y tiene lugar preponderantemente en el duodeno-yeyuno proximal. El grado de absorción aumenta en el estado de ayuno y disminuye en los síndromes de mala absorción. La absorción puede disminuir con la edad. El grado de absorción de T4 depende de los contenidos de la dieta y de medicación administrada concomitantemente; la absorción disminuida puede deberse a la ingesta de soja, salvado, sulfato ferroso, hidróxido de aluminio, sucralfato, colestiramina, lovastatina, y laxantes de fibra. En plasma circula fuertemente unida a una prealbúmina, la transtiretina y a una globulina específica, la TBG. La T4 es metabolizada en todos los tejidos a T3 y T3 reversa (éste último metabolito inactivo) y en el hígado a ácido tetraiodotiroacético (TETRAC) que conjugado se excreta por orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No hay requerimientos específicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2017.