

Synthroid tabletas MONOGRAFÍA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synthroid

Levotiroxina sódica

Synthroid 25 mcg tabletas

Synthroid 50 mcg tabletas

Synthroid 75 mcg tabletas

Synthroid 88 mcg tabletas

Synthroid 100 mcg tabletas

Synthroid 112 mcg tabletas

Synthroid 125 mcg tabletas

Synthroid 150 mcg tabletas

Synthroid 200 mcg tabletas

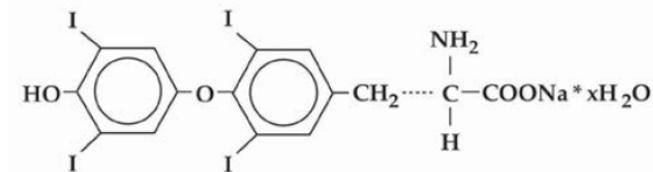
2. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SYNTHROID (tabletas de levotiroxina sódica) contiene una sal de sodio cristalina sintética L-3,3',5,5'-tetrayodotironina [levotiroxina sódica (T4)]. La T4 sintética es químicamente idéntica a la producida por la glándula de la tiroides humana.

La fórmula empírica de la levotiroxina sódica (T4) es $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$ y el peso molecular es 798.86 g/mol (compuesto anhidro) y su estructura molecular es la siguiente:



Código ATC H03AA01

Las tabletas de SYNTHROID para administración oral se suministran en las siguientes concentraciones: 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, y 200 mcg.

Cada tableta de SYNTHROID está compuesto por los siguientes excipientes: Goma acacia, azúcar pulverizada (contiene almidón de maíz), lactosa monohidratada, estearato de magnesio, povidona y talco.

Las tabletas de Synthroid:

- No contienen excipientes fabricados de un grano que contiene gluten (trigo, cebada o centeno).
- Contiene **Lactosa**, por lo tanto, pacientes con formas hereditarias de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o síndrome de mal absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.
- Contiene **Sacarosa**, por lo tanto, pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltosa, no deberían tomar este medicamento
- Contiene menos de 23mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
- La concentración de cada tableta cumple con la Prueba de Disolución utilizando el aparato 2 USP.
- Synthroid 25mcg, 88mcg, 100mcg y 125mcg contiene **Colorante amarillo # 6 FD&C laca de aluminio**, como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Los aditivos de color cambian según la concentración de las tabletas y son los siguientes:

Tabla # 1 “aditivos de color vs concentración del producto”

Concentración (mcg)	Aditivos de color
25	Amarillo # 6 FD&C laca de aluminio ^a
50	Ninguno
75	Rojo # 40 FD&C laca de aluminio, azul # 2 FD&C laca de aluminio
88	Amarillo # 10 D&C laca de aluminio, Colorante Olivo Lake Blend D&C No. 5719 (Amarillo Laca de Aluminio D&C No. 10, Amarillo Laca de Aluminio D&C No. 6, Azul Laca de Aluminio FD&C No. 1)
100	Amarillo # 10 D&C laca de aluminio, amarillo # 6 FD&C laca de aluminio
112	Rojo Lake Blend # 9570 D&C (Rojo Laca de aluminio D&C No. 27, Rojo Laca de aluminio FD&C No. 30)
125	Café Lake Blend # 9195 D&C (Amarillo Laca de aluminio FD&C No. 6, Rojo Laca de Aluminio FD&C No.40, Azul Laca de aluminio FD&C No. 1)
150	Azul # 2 FD&C laca de aluminio
200	Rojo # 40 FD&C laca de aluminio
a. Nota: FD&C Amarillo No. 6 es de color naranja.	

Synthroid se encuentra disponible en sus siguientes presentaciones en tabletas:

Tabla # 2 “Aspecto de las presentaciones de Synthroid en Tabletass”

Concentración de la tableta	Color / forma de tableta	Marcas de tabletas
25 mcg	Naranja / Redonda	"FLINT" y "25"
50 mcg	Blanco / redonda	"FLINT" y "50"
75 mcg	Violeta / Redonda	"FLINT" y "75"
88 mcg	Oliva / redonda	"FLINT" y "88"
100 mcg	Amarillo / redonda	"FLINT" y "100"
112 mcg	Rosa / redonda	"FLINT" y "112"
125 mcg	Marrón / Redonda	"FLINT" " y "125"
150 mcg	Azul / redonda	"FLINT" " y "150"
200 mcg	Rosa / redonda	"FLINT" y "200"

4. FARMACOLOGIA CLINICA

a. MECANISMO DE ACCION:

La síntesis y secreción de las principales hormonas tiroideas, T3 y T4, de la glándula tiroidea que funciona normalmente están reguladas por complejos mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La glándula tiroidea es estimulada para secretar hormonas tiroideas por la acción de la tirotrópina (hormona estimulante del tiroides, TSH), que se produce en la hipófisis anterior. La secreción de TSH está a su vez controlada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) producida en el hipotálamo, las hormonas tiroideas circulantes y posiblemente otros mecanismos. Las hormonas tiroideas que circulan en la sangre actúan como inhibidores por retroalimentación de la secreción de TSH y TRH.

Así, cuando las concentraciones séricas de T3 y T4 aumentan, la secreción de TSH y TRH disminuye. A la inversa, cuando las concentraciones séricas de hormonas tiroideas disminuyen, la secreción de TSH y TRH aumenta. La administración de hormonas tiroideas exógenas a individuos eutiroideos provoca la supresión de la secreción de hormonas tiroideas endógenas.

Los mecanismos por los que las hormonas tiroideas ejercen sus acciones fisiológicas no han sido completamente dilucidados, pero se cree que sus principales efectos se ejercen a través del control de la transcripción del ADN y la síntesis de proteínas. La T3 y la T4 son transportadas al interior de las células por mecanismos pasivos y activos. La T3 en el citoplasma de la célula y la T3 generada a partir de la T4 dentro de la célula

se difunden al núcleo y se unen a las proteínas del receptor tiroideo, que parecen estar unidas principalmente al ADN. La unión del receptor conduce a la activación o supresión de la transcripción del ADN, alterando así las cantidades de ARNm y las proteínas resultantes. Los cambios en las concentraciones de proteínas son responsables de los cambios metabólicos observados en los órganos y tejidos.

Las hormonas tiroideas potencian el consumo de oxígeno de la mayoría de los tejidos corporales y aumentan la tasa metabólica basal y el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Por lo tanto, ejercen una profunda influencia en todos los sistemas de órganos y son de particular importancia en el desarrollo del sistema nervioso central. Las hormonas tiroideas también parecen tener efectos directos en los tejidos, como el aumento de la contractilidad miocárdica y la disminución de la resistencia vascular sistémica.

Los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas son producidos principalmente por la T3, una gran parte de la cual (aproximadamente el 80%) se deriva de la desiodinación de la T4 en los tejidos periféricos. Alrededor del 70-90% de la T3 periférica se produce por monodesiodinación de la T4 en la posición 5 (anillo exterior). La monodesiodinación periférica de la T4 en la posición 5 (anillo interior) da lugar a la formación de triyodotironina inversa (rT3), que es calorigénicamente inactiva.

La levotiroxina, a dosis individualizadas según la respuesta del paciente, es eficaz como terapia de sustitución o complementaria en el hipotiroidismo de cualquier etiología, excepto el hipotiroidismo transitorio durante la fase de recuperación de la tiroiditis subaguda.

La levotiroxina también es eficaz en la supresión de la secreción hipofisaria de TSH en el tratamiento o la prevención de varios tipos de bocio eutiroideo, incluidos los nódulos tiroideos, la tiroiditis de Hashimoto, el bocio multinodular y, como terapia complementaria en el tratamiento del cáncer de tiroides bien diferenciado dependiente de la tirotropina (ver sección de INDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

b. FARMACOCINETICA

Absorción

Pocos estudios clínicos han evaluado la cinética de la hormona tiroidea administrada por vía oral. En animales, los sitios más activos de absorción parecen ser el yeyuno proximal

y medio. La T₄ no se absorbe en el estómago y en el duodeno se absorbe poco o nada. Parece que no hay absorción de T₄ desde el colon distal en los animales. Varios estudios en humanos han confirmado la importancia de un yeyuno e íleon intactos para la absorción de la T₄ y han mostrado cierta absorción desde el duodeno. Los estudios que incluyen métodos de excreción fecal de T₄ radioyodada, equilibrio y métodos AUC han demostrado que la absorción varía entre el 48 y el 80 por ciento de la dosis administrada. El grado de absorción aumenta en el estado de ayuno y disminuye en los síndromes de mala absorción, como la enfermedad celíaca (es decir, esprúe, enteropatía sensible al gluten). La absorción también puede disminuir con la edad. El grado de absorción de la T₄ depende de la formulación del producto, así como del carácter del contenido intestinal, la flora intestinal, incluyendo las proteínas plasmáticas y los factores dietéticos solubles, que se unen a la hormona tiroidea, haciéndola no disponible para su difusión. La disminución de la absorción puede ser resultado de la administración de fórmulas de soja para bebés, sulfato ferroso, sulfonato de poliestireno sódico, hidróxido de aluminio, sucralfato o secuestradores de ácidos biliares. La absorción de T₄ tras la administración intramuscular es variable. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de SYNTHROID® (levotiroxina sódica), en comparación con una dosis nominal igual de solución oral de levotiroxina sódica, es de aproximadamente el 93%.

Distribución:

La distribución de las hormonas tiroideas en los tejidos y fluidos del cuerpo humano no ha sido totalmente dilucidada. Más del 99% de las hormonas circulantes están unidas a proteínas séricas, como la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y la albúmina (TBA). La T₄ se une de forma más extensa y firme a las proteínas séricas que la T₃. Sólo la hormona tiroidea no unida es metabólicamente activa. La mayor afinidad de la TBG y la TBPA por la T₄ explica en parte los niveles séricos más altos, la eliminación metabólica más lenta y la vida media de eliminación sérica más larga de esta hormona.

Algunos fármacos y condiciones fisiológicas pueden alterar la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas y/o las concentraciones de las proteínas séricas disponibles para la unión de la hormona tiroidea. Estos efectos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas de función tiroidea (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Metabolismo:

El hígado es el principal lugar de degradación de ambas hormonas. La T₃ y la T₄ se conjugan con los ácidos glucurónico y sulfúrico y se excretan en la bilis. Existe una circulación enterohepática de las hormonas tiroideas, ya que son liberadas por hidrólisis en el intestino y reabsorbidas. Una parte del material conjugado llega al colon sin cambios, se hidroliza allí y se elimina como compuestos libres en las heces. En el hombre, aproximadamente del 20 al 40 por ciento de la T₄ se elimina en las heces. Alrededor del 70 por ciento de la T₄ secretada diariamente es desiodinada para producir cantidades

iguales de T_3 y rT_3 . La posterior desiodinación de la T_3 y la rT_3 produce múltiples formas de diyodotironina. También se han identificado otros metabolitos menores de la T_4 . Aunque algunos de estos metabolitos tienen actividad biológica, su contribución global al efecto terapéutico de la T_4 es mínima.

Eliminación:

Las hormonas tiroideas son eliminadas principalmente por los riñones. La T_4 se elimina lentamente del organismo (ver Tabla 3), con una vida media de 6 a 7 días. La T_3 tiene una vida media de 1 a 2 días.

Tabla # 3 “Parámetros farmacocinéticos de las hormonas tiroideas en pacientes eutiroideos”

Hormona	Relación en la tiroglobulina	Potencia Biológica	t1/2 (días)	Fijación de proteínas (%) ²
Levotiroxina, T_4	10 a 20	1	6 a 7 ¹	99.96
Liotironina, T_3	1	4	≤2	99.5

¹De tres a cuatro días en hipertiroidismo, de nueve a diez días en hipotiroidismo
²Incluye TBG, TBPA y TBA

c. ENSAYOS CLÍNICOS

Diseño del ensayo y datos demográficos del estudio

Los estudios publicados que se presentan en esta sección respaldan la eficacia de SYNTHROID® (comprimidos de levotiroxina sódica) en el tratamiento del hipotiroidismo. Se considera que tienen al menos algunas de las características de adecuados y bien controlados, tal como se definen en la Buena Práctica Clínica de la ICH. Los estudios clínicos controlados son principalmente: 1) estudios que investigaron la respuesta bioquímica a SYNTHROID® de pacientes con hipotiroidismo y la correlación de la dosis clínica óptima con la patología del hipotiroidismo, 2) estudios convencionales de pacientes hipotiroideos no tratados o cambiados desde otra marca del mismo fármaco activo, y 3) estudios que analizan las características dosis-respuesta en pacientes hipotiroideos sustituidos con SYNTHROID® o pacientes que reciben SYNTHROID® para la supresión de la TSH. En todos los casos, se utilizaron criterios de valoración bioquímicos objetivos (por ejemplo, TSH, T_4 , etc.), que minimizan la posible influencia del azar o de los sesgos en los resultados, para evaluar la eficacia de SYNTHROID® como terapia de sustitución o supresión. Los resultados de los estudios demuestran que, con una cuidadosa titulación de la dosis hasta un punto final bioquímico objetivo, SYNTHROID® es eficaz tanto para el tratamiento inicial como para el de mantenimiento de adultos hipotiroideos. En general, las dosis medias de sustitución de L-tiroxina indicadas en estos estudios coinciden con las dosis medias de sustitución indicadas en la literatura y recomendadas por los expertos en tiroides.

Tabla # 4 “Resumen de los datos demográficos de los pacientes para los ensayos clínicos en indicación específica”

Autor/ Título del manuscrito	Diseño de la Prueba	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos de estudio (n)	Media de Edad (rango)	Sexo
Kabadi UM., 1994/ "Dosis óptima de L-tiroxina en el hipotiroidismo primario"	Longitudinal	25-200 mcg/día forma de dosificación oral	186	NR (25-84 años)	152 M / 34 F
Kabadi UM.,1989/ "Dosis óptima de L-tiroxina en el hipotiroidismo".	Longitudinal	50-200 mcg/día forma de dosificación oral	156*	NR (25-84 años)	133 M / 23 F
Kabadi UM, Jackson T., 1995 / "TSH predictor del hipotiroidismo"	Longitudinal	25-225 mcg/día forma de dosificación oral	192	NR (25-84 años)	171 M / 21 F
Hennessey J, et al., 1985 / "Equivalencia de dos preparados de L tiroxina".	Cruzado	50-200 mcg/día forma de dosificación oral	34	NR	NR
Fish LH, et al., 1987 / "Dosis de reemplazo en el hipotiroidismo".	Longitudinal	25-150 mcg/día forma de dosificación oral	19	NR	NR
Ain KG, et al., 1996 / "Efectos del formulario restrictivo".	Longitudinal	Brazo restringido (n=87): 1.9 ± 0.1 mcg/kg/día Brazo no restringido (n=148): 2.0 ± 0.1 mcg/kg/día Forma de dosificación oral	241	Brazo restringido: (n=89): 39.3 ± 2.4 años (rango NR) Brazo no restringido (n=152): 44.2 ± 1.3 años (rango NR)	74 M / 167 F
Ain KG, et al., 1993 / "TFTs afectados por el tiempo de toma de muestras de sangre".	Longitudinal	150 – 200 mcg/día Forma de dosificación oral	51	NR	NR
Liu X-Q, et al., 1998 / "Efectos de la L- tiroxina en las lipoproteínas séricas".	Longitudinal	183 (media) Forma de dosificación oral	10	45.7±10.6 AÑO (rango NR)	2 M / 8 F
* Se considera una publicación anterior de la misma población de pacientes presentada en Kabadi, 1994. Los 156 pacientes descritos no se suman al número total de pacientes.					

Autor/ Título del manuscrito	Diseño de la Prueba	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos de estudio (n)	Media de Edad (rango)	Sexo
NR = no informado					

5. INDICACIONES TERAPEUTICAS

SYNTHROID® (tabletas de levotiroxina sódica) está indicado para:

- Terapia de reemplazo o suplementaria en pacientes de cualquier edad o estado (incluido el embarazo) con hipotiroidismo de cualquier etiología, excepto el hipotiroidismo transitorio durante la fase de recuperación de la tiroiditis subaguda.

Las indicaciones específicas incluyen:

- Hipotiroidismo primario resultante de una disfunción tiroidea, atrofia primaria o ausencia parcial o ausencia total o parcial de la glándula tiroidea, o por los efectos de la cirugía, la radiación o los fármacos, con o sin presencia de bocio, incluido el hipotiroidismo subclínico.
- Hipotiroidismo secundario (hipofisario).
- Hipotiroidismo terciario (hipotalámico).
- Un supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) hipofisaria en el tratamiento o la prevención de varios tipos de bocio eutiroideo, incluidos los nódulos tiroideos, la tiroiditis linfocítica subaguda o crónica (Hashimoto), bocio multinodular, y junto con la cirugía y la terapia con yodo radiactivo en el tratamiento del carcinoma papilar o folicular de tiroides bien diferenciado dependiente de la tirotrópina.

Pediatría

Pediatría (todas las edades, incluidos los neonatos): SYNTHROID® puede utilizarse en pacientes pediátricos, incluidos los neonatos (ver sección de DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Geriátrica

Geriátrica: SYNTHROID® está aprobado para su uso en la población geriátrica. Sin embargo, la experiencia sugiere que el uso en la población geriátrica se asocia con diferencias en la seguridad o la eficacia y se aplican precauciones de dosificación (ver sección de POBLACIONES ESPECIALES).

6. CONTRAINDICACIONES

SYNTHROID® está contraindicado en:

- Pacientes hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal, o componente del envase. Para un listado completo, ver sección de FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS y ADMINISTRACIÓN).
- Pacientes con tirotoxicosis subclínica no tratada (TSH sérica suprimida con niveles normales de L-triyodotironina/liotironina [T3] y L-tiroxina/levototironina [T4]) o tirotoxicosis manifiesta de cualquier etiología.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio.
- Pacientes con insuficiencia suprarrenal no corregida/**no tratada**, ya que las hormonas tiroideas aumentan la demanda tisular de hormonas adrenocorticales y, por tanto, pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al aumentar el aclaramiento metabólico de los glucocorticoides (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- [Mujeres embarazadas en tratamiento con fármacos para el hipertiroidismo, como el metimazol y el propiltiouracilo.](#) (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA y PRECAUCIONES GRAVES

Las hormonas tiroideas, incluido SYNTHROID, ya sea solo o con otros agentes terapéuticos, no deben utilizarse para el tratamiento de la obesidad o para la pérdida de peso.

En pacientes eutiroideos, las dosis dentro del rango de requerimientos hormonales diarios son ineficaces para la reducción de peso.

Dosis mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad graves o incluso mortales, particularmente cuando se administran en asociación con aminas simpaticomiméticas como las que se utilizan por sus efectos anoréxicos.

Consulte el recuadro de advertencias y precauciones graves al principio de la Parte I: Información para el profesional de la salud.

Generalidades

SYNTHROID® (tabletas de levotiroxina sódica) tiene un índice terapéutico estrecho. Independientemente de la indicación de uso, es necesario un ajuste cuidadoso de la dosis para evitar las consecuencias de un tratamiento excesivo o insuficiente. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, la función cardiovascular, el metabolismo óseo, la función reproductiva, la función cognitiva, el estado emocional, la función gastrointestinal y el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Muchos fármacos interactúan con SYNTHROID® requiriendo ajustes en la dosificación o en la monitorización de

los parámetros clínicos o de laboratorio para mantener la respuesta terapéutica (ver sección de INTERACCIONES).

La biodisponibilidad de la levotiroxina puede diferir en cierta medida entre las marcas comercializadas. Una vez que el paciente se ha estabilizado con una marca concreta de levotiroxina sódica, hay que tener precaución cuando se cambie de marca de medicamento. Si se requiere un cambio a otro producto que contenga levotiroxina, es necesario llevar a cabo un estrecho control clínico y biológico durante el período de transición debido a un riesgo potencial de desequilibrio. En algunos pacientes, podría ser necesario un ajuste de la dosis

Se ha demostrado que las diferencias en las formulaciones de levotiroxina, a pesar de un contenido idéntico de principio activo, pueden estar asociadas a diferencias en la absorción gastrointestinal fraccionada. Estas diferencias pueden no observarse a través de la medición de los niveles séricos totales de T3 y T4. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes que se cambian de una formulación de levotiroxina a otra sean retitulados a la función tiroidea deseada. La mejor manera de lograr la precisión en el reajuste es utilizando ensayos sensibles de tirotropina.

Se han notificado raramente convulsiones en asociación con el inicio del tratamiento con levotiroxina sódica, y pueden estar relacionadas con el efecto de la hormona tiroidea sobre el umbral de convulsiones.

Carcinogénesis y mutagénesis

Aunque no se han realizado estudios en animales para determinar el potencial mutagénico o carcinogénico de las hormonas tiroideas, la T₄ sintética es idéntica a la producida por la glándula tiroidea humana. No se ha confirmado una asociación entre el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas y el cáncer de mama y los pacientes que reciben SYNTHROID® para las indicaciones establecidas no deben interrumpir el tratamiento.

Cardiovascular

SYNTHROID® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, incluyendo angina de pecho, enfermedad arterial coronaria e hipertensión, y en los ancianos que tienen una mayor probabilidad de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes, el tratamiento con levotiroxina sódica debe iniciarse a dosis más bajas que las recomendadas en individuos más jóvenes o en pacientes sin enfermedades cardíacas (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POBLACIONES ESPECIFICAS, y DOSIS y ADMINISTRACIÓN). Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, la dosis de levotiroxina sódica debe reducirse o suspenderse durante una semana y luego reiniciarse con precaución a una dosis menor. El tratamiento excesivo con SYNTHROID® puede tener efectos cardiovasculares adversos, como un aumento de la frecuencia cardíaca, del grosor de la pared cardíaca y de la contractilidad cardíaca, y puede precipitar angina de pecho o arritmias.

Los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias que están recibiendo terapia con levotiroxina sódica deben ser vigilados estrechamente durante los procedimientos quirúrgicos, ya que la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas puede ser mayor en aquellos tratados con levotiroxina. La administración concomitante de hormona tiroidea y agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad arterial coronaria puede aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria.

Endocrinología y metabolismo

Las hormonas tiroideas, solas o junto con otros agentes terapéuticos, no deben utilizarse para el tratamiento de la obesidad o para la pérdida de peso. En los pacientes eutiroideos, las dosis dentro del rango de las necesidades hormonales diarias son ineficaces para la reducción de peso. Las dosis mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad graves o incluso mortales, especialmente cuando se administran en asociación con amins simpaticomiméticas como las utilizadas por sus efectos anorexígenos.

Los pacientes tratados concomitantemente con SYNTHROID® y Orlistat deben ser vigilados para detectar cambios en la función tiroidea (ver sección de INTERACCIONES). Puede producirse hipotiroidismo y/o reducción del control del hipotiroidismo. El mecanismo puede implicar una disminución de la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Efectos sobre la densidad mineral ósea

En las mujeres, el tratamiento a largo plazo con levotiroxina se ha asociado a un aumento de la resorción ósea, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas que reciben mayores dosis de reemplazo o en mujeres que reciben dosis supresoras de levotiroxina sódica. El aumento de la resorción ósea puede estar asociado a un aumento de los niveles séricos y de la excreción urinaria de calcio y fósforo, a elevaciones de la fosfatasa alcalina ósea y a la supresión de los niveles séricos de la hormona paratiroidea. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes que reciban SYNTHROID® reciban la dosis mínima necesaria para lograr la respuesta clínica y bioquímica deseada.

Pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad tiroidea nodular

En pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad tiroidea nodular, particularmente en los ancianos o en aquellos con enfermedades cardiovasculares subyacentes, el tratamiento con levotiroxina está contraindicado si el nivel sérico de TSH ya está suprimido debido al riesgo de precipitar una tirotoxicosis manifiesta (ver sección de CONTRAINDICACIONES). Si el nivel sérico de TSH no está suprimido, SYNTHROID® debe usarse con precaución junto con una cuidadosa monitorización de la función tiroidea en busca de evidencias de hipertiroidismo y una monitorización clínica de los posibles signos y síntomas cardiovasculares adversos asociados al hipertiroidismo.

Deficiencias hormonales hipotalámicas/hipofisarias

En pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, deben considerarse las deficiencias hormonales hipotalámicas/hipofisarias adicionales y, si se diagnostican, [deben tratarse con](#)

una terapia de sustitución suprarrenal adecuada antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina, para prevenir la insuficiencia suprarrenal aguda (ver sección de CONTRAINDICACIONES).

Síndrome poliglandular autoinmune

El uso de SYNTHROID® en pacientes con diabetes mellitus, diabetes insípida o insuficiencia cortical suprarrenal concomitantes puede agravar la intensidad de sus síntomas. Por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes apropiados de las diversas medidas terapéuticas dirigidas a estas enfermedades endocrinas concomitantes. El tratamiento del coma mixedematoso puede requerir la administración simultánea de glucocorticoides (ver sección de DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso representa la expresión extrema del hipotiroidismo grave y se considera una emergencia médica. Es una emergencia que pone en peligro la vida y se caracteriza por la mala circulación y el hipometabolismo, y puede dar lugar a una absorción impredecible de levotiroxina sódica en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, los medicamentos orales de hormona tiroidea, como SYNTHROID®, no se recomiendan para tratar esta condición. Deben administrarse productos de hormona tiroidea formulados para la administración intravenosa.

Hematológico

La T₄ aumenta la respuesta al tratamiento anticoagulante. El tiempo de protrombina debe vigilarse estrechamente en los pacientes que toman tanto SYNTHROID® como anticoagulantes orales, y la dosis del anticoagulante debe ajustarse en consecuencia.

Control y pruebas de laboratorio

El tratamiento de los pacientes con SYNTHROID® requiere una evaluación periódica del estado de la tiroides mediante pruebas de laboratorio adecuadas y una evaluación clínica. La selección de las pruebas adecuadas para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos tiroideos dependen de las variables del paciente, como los signos y síntomas que presenta, el embarazo y los medicamentos concomitantes. Se recomienda la medición de los niveles de T₄ libre y TSH, mediante un ensayo sensible de TSH, para confirmar el diagnóstico de enfermedad tiroidea. Los rangos normales para estos parámetros son específicos de la edad en los recién nacidos y los niños más pequeños.

La TSH sola o inicialmente puede ser útil para el cribado de la enfermedad tiroidea y para el seguimiento del tratamiento del hipotiroidismo primario, ya que existe una correlación lineal inversa entre la TSH sérica y la T₄ libre. También puede ser útil la medición de la T₄ y T₃ séricas totales, la captación de T₃ en resina y las concentraciones de T₃ libre. Los anticuerpos microsómicos antitiroideos son un indicador de enfermedad tiroidea autoinmune.

La presencia de anticuerpos microsómicos positivos en un paciente eutiroides es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hipotiroidismo. Una TSH sérica elevada en presencia de una T₄ normal puede indicar un hipotiroidismo subclínico. La resistencia intracelular a la hormona tiroidea es bastante rara, y es sugerida por los signos y síntomas clínicos de hipotiroidismo en presencia de niveles séricos elevados de T₄.

La adecuación del tratamiento con levotiroxina sódica para el hipotiroidismo de origen hipofisario o hipotalámico debe evaluarse midiendo la T₄ libre, que debe mantenerse en la mitad superior del rango normal. La medición de la TSH no es un indicador fiable de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad.

La adecuación del tratamiento con levotiroxina sódica para el hipotiroidismo pediátrico congénito y adquirido debe evaluarse midiendo la T₄ total o la T₄ libre en suero; éstas deben mantenerse en la mitad superior del rango normal. En el hipotiroidismo congénito, la normalización de la TSH en suero puede ir por detrás de la normalización de la T₄ en suero durante 2 o 3 meses o más. En raras ocasiones, en algunos pacientes, la TSH sérica permanece relativamente elevada a pesar del eutiroidismo clínico y de los niveles normales de T₄ o T₄ libre propios de la edad (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones Especiales, Pediatría).

Psiquiatría

Al iniciar la terapia con SYNTHROID® en pacientes con riesgo de trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de SYNTHROID® al principio de la terapia, y aumentar lentamente la dosis a partir de entonces. Se aconseja controlar al paciente. Si aparecen signos de trastornos psicóticos, debe considerarse el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Salud sexual

El uso de SYNTHROID® no está justificado en el tratamiento de la infertilidad masculina o femenina a menos que esta condición esté asociada con el hipotiroidismo.

8. INTERACCIONES

8.1. Resumen

Es probable que la magnitud y la importancia clínica relativa de los efectos indicados a continuación sean específicas de cada paciente y pueden variar según factores como la edad, el sexo, la raza, las enfermedades intercurrentes, la dosis de cualquiera de los agentes, los medicamentos adicionales concomitantes y el momento de la administración del fármaco. Cualquier agente que altere la síntesis, la secreción, la distribución, el efecto en los tejidos diana, el metabolismo o la eliminación de la hormona tiroidea puede alterar la dosis terapéutica óptima de SYNTHROID®.

8.2. Interacciones medicamentosas

Muchos fármacos afectan a la farmacocinética y el metabolismo de la hormona tiroidea (por ejemplo, la absorción, la síntesis, la secreción, el catabolismo, la unión a proteínas y la respuesta del tejido diana) y pueden alterar la respuesta terapéutica a SYNTHROID®. Además, las hormonas tiroideas y el estado de la tiroides tienen efectos variados sobre la farmacocinética y las acciones de otros medicamentos. En la Tabla 5 se incluye una lista de las interacciones entre los fármacos y el eje tiroideo.

La lista de interacciones entre el eje tiroideo y los medicamentos de la Tabla 5 puede no ser completa debido a la introducción de nuevos medicamentos que interactúan con el eje tiroideo o al descubrimiento de interacciones previamente desconocidas. El prescriptor debe ser consciente de este hecho y debe consultar las fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, los prospectos de los medicamentos recientemente aprobados, la literatura médica) para obtener información adicional si se sospecha una interacción farmacológica con la levotiroxina.

Los fármacos enumerados en esta tabla se basan en informes de casos o estudios de interacciones farmacológicas, o en interacciones potenciales, debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción (es decir, los identificados como contraindicados).

Tabla # 5 “Interacciones establecidas o potenciales entre medicamentos (Interacciones entre medicamentos y el eje tiroideo)”

Nombre propio / común	Efecto
Fármacos que pueden reducir la secreción de TSH - la reducción no se mantiene; por lo tanto, no se produce hipotiroidismo	
Dopamina/Agonistas de la dopamina Glucocorticoides Octreotida	El uso de estos agentes puede dar lugar a una reducción transitoria de la secreción de TSH cuando se administran en las siguientes dosis <ul style="list-style-type: none"> dopamina (mayor o igual a 1 mcg/kg/min); glucocorticoides (hidrocortisona mayor o igual a 100 mg/día o equivalente) octreotida (superior a 100 mcg/día).
Fármacos que alteran la secreción de la hormona tiroidea	
Medicamentos que pueden disminuir la secreción de la hormona tiroidea, lo que puede provocar hipotiroidismo.	
Aminoglutetimida Amiodarona Yoduro (incluidos los agentes de contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas - Metimazol - Propiltiouracilo (PTU) - Carbimazol	El tratamiento con aminoglutetimida a largo plazo puede disminuir mínimamente los niveles de T4 y T3 y aumentar la TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes. Los agentes colecistográficos orales y la amiodarona se excretan lentamente, produciendo un hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados administrados por vía parenteral.

<p>Sulfonamidas Tolbutamida</p>	<p>El feto, el neonato, los ancianos y los pacientes eutiroideos con enfermedad tiroidea subyacente (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave previamente tratada con radioyodo o cirugía) se encuentran entre los individuos que son particularmente susceptibles de sufrir hipotiroidismo inducido por yodo.</p> <p>El tratamiento con litio a largo plazo puede provocar bocio en hasta el 50% de los pacientes, el hipotiroidismo subclínico o manifiesto, en hasta el 20% de los casos. 20% de los pacientes. El litio bloquea la liberación de T4 y T3 mediada por la TSH. Por lo tanto, la función tiroidea debe controlarse cuidadosamente durante la estabilización y el mantenimiento del litio. Si se produce hipotiroidismo durante el tratamiento con litio, puede ser necesaria una dosis de SYNTHROID® puede ser necesario.</p>
<p>Fármacos que pueden aumentar la secreción de hormonas tiroideas, lo que puede provocar hipertiroidismo</p>	
<p>Amiodarona Yoduro (incluidos los agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)</p>	<p>El yoduro y los fármacos que contienen cantidades farmacológicas de yoduro pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con enfermedad de Grave's previamente tratados con fármacos antitiroideos o en pacientes eutiroideos con autonomía tiroidea (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma tiroideo hiperfuncionante). El hipertiroidismo puede desarrollarse a lo largo de varias semanas y puede persistir durante varios meses tras la interrupción del tratamiento. La amiodarona puede inducir hipertiroidismo al causar tiroiditis.</p>
<p>Medicamentos que pueden disminuir la absorción de T₄, lo que puede provocar hipotiroidismo</p>	
<p>Anión/ Resinas de intercambio catiónico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sevelamer - Antiácidos de poliestireno sulfonato de sodio - Hidróxidos de aluminio y magnesio - Simeticona <p>Secuestrantes de ácidos biliares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colestiramina - Colestipol <p>Carbonato de calcio Sulfato ferroso Carbonato de lantano</p>	<p>El uso simultáneo puede reducir la eficacia de la levotiroxina al unirse y retrasar o impedir su absorción, lo que puede provocar hipotiroidismo.</p> <p>El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la levotiroxina, y el sulfato ferroso probablemente forme un complejo férrico-tiroxina. Administrar levotiroxina con al menos cuatro (4) horas de diferencia con estos agentes.</p> <p>Los pacientes tratados concomitantemente con orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea. Puede producirse hipotiroidismo y/o reducción del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no está probado, puede implicar una disminución de la absorción de las sales de yodo y/o levotiroxina.</p>

Orlistat Sucralfato	
Fármacos que pueden alterar el transporte sérico de T₄ y T₃ - pero la concentración de FT₄ sigue siendo normal; y por tanto, el paciente sigue siendo eutiroideo	
Clofibrato Anticonceptivos orales que contienen estrógenos Estrógenos (orales) Heroína/Metadona 5-Fluorouracilo Mitotano Tamoxifeno	Aumentar la concentración de globulina fijadora de tiroxina (TBG) en suero
Andrógenos/Esteroides anabólicos Asparaginasa Glucocorticoides Acido nicotínico de liberación lenta	Disminuir la concentración sérica de TBG
Fármacos que pueden provocar la sustitución del sitio de unión a la proteína	
Furosemida (más de 80 mg IV) Heparina Hidantoínas Antiinflamatorios no esteroideos - Fenamatos - Fenilbutazona - Salicilatos (más de 2 g/día)	La administración de estos agentes con levotiroxina produce un aumento transitorio inicial de la FT ₄ . La administración continuada da lugar a una disminución de la T ₄ sérica y a concentraciones normales de FT ₄ y TSH y, por tanto, los pacientes son clínicamente eutiroideos. Los salicilatos inhiben la unión de la T ₄ y la T ₃ a la TBG y la transtiretina. A un aumento inicial de la FT ₄ sérica le sigue el retorno de la FT ₄ a los niveles normales con concentraciones terapéuticas sostenidas de salicilatos séricos, aunque los niveles totales de T ₄ pueden disminuir hasta un 30%.
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampicina Ritonavir	La estimulación de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos puede causar un aumento de la degradación hepática de la levotiroxina, dando lugar a un aumento de las necesidades de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen la unión a las proteínas séricas de la levotiroxina, y la T ₄ total y libre puede reducirse entre un 20 y un 40%, pero la mayoría de los pacientes tienen niveles séricos de TSH normales y son clínicamente eutiroideos. Se han notificado casos posteriores a la comercialización que indican una posible interacción entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina, dando lugar a un aumento de los niveles de TSH e hipotiroidismo. La TSH debe ser monitoreada en pacientes tratados concomitantemente con ritonavir y levotiroxina durante

	durante al menos el primer mes después de iniciar y/o finalizar tratamiento con ritonavir, y la dosis de levotiroxina debe ajustarse según sea necesario.
Medicamentos que pueden disminuir la actividad de la T₄ 5'-deiodinasa	
<p>Amiodarona</p> <p>Antagonistas beta-adrenérgicos (por ejemplo, propanolol superior a 160 mg/día)</p> <p>Glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona mayor o igual a 4 mg/día)</p> <p>Propiltiouracilo (PTU)</p>	<p>La administración de estos inhibidores enzimáticos disminuye la conversión periférica de T₄ a T₃, lo que provoca una disminución de los niveles de T₃. Sin embargo, los niveles séricos de T₄ suelen ser normales, pero ocasionalmente pueden estar ligeramente aumentados. En los pacientes tratados con grandes dosis de propanolol (superiores a 160 mg/día), los niveles de T₃ y T₄ cambian ligeramente, los niveles de TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroideos. Hay que tener en cuenta que la acción de determinados antagonistas beta-adrenérgicos puede verse afectada cuando el paciente hipotiroideo pasa al estado eutiroideo. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones séricas de T₃ en un 30% con un cambio mínimo en los niveles séricos de T₄. Sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides a largo plazo puede dar lugar a una ligera disminución de los niveles de T₃ y T₄ debido a la disminución de la producción de TBG (ver más arriba).</p>
Varios	
<p>Anticoagulantes (orales)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Derivados de la cumarina - Derivados de la indandiona 	<p>Las hormonas tiroideas parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, aumentando así la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. Por lo tanto, puede estar justificada una disminución de la dosis de anticoagulante con la corrección del estado hipotiroideo o cuando se aumenta la dosis de levotiroxina sódica.</p> <p>El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman levotiroxina y anticoagulantes orales y la dosis de la terapia anticoagulante debe ser ajustada en consecuencia.</p>
<p>Antidepresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina) - Tetracíclicos (por ejemplo, maprotilina) - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; por ejemplo, sertralina) 	<p>El uso simultáneo de antidepresivos tri/tetracíclicos y levotiroxina puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos fármacos, posiblemente debido a una mayor sensibilidad de los receptores a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir un mayor riesgo de arritmias cardíacas y estimulación del SNC; el inicio de la acción de los tricíclicos puede acelerarse.</p>

	La administración de sertralina en pacientes estabilizados con levotiroxina puede dar lugar a un aumento de las necesidades de levotiroxina.
Agentes antidiabéticos - Biguanidas - Meglitinidas - Sulfonilureas - Tiazolidinedionas - Insulina	La adición de levotiroxina a la terapia antidiabética o de insulina puede dar lugar a un aumento de las necesidades de agentes antidiabéticos o de insulina. Se recomienda un seguimiento cuidadoso del control diabético, especialmente cuando se inicia, se cambia o se interrumpe la terapia tiroidea.
Glucósidos cardíacos	Los niveles séricos de glucósidos digitálicos pueden reducirse en el hipertiroidismo o cuando el paciente hipotiroideo se convierte al estado eutiroideo, necesitando un aumento de la dosis de glucósidos digitálicos. El efecto terapéutico de los glucósidos digitálicos puede verse reducido por SYNTHROID®.
Citoquinas - Interferón-alfa - Interleucina-2	El tratamiento con interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsómicos antitiroideos en el 20% de los pacientes y algunos presentan hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento tienen un mayor riesgo de disfunción tiroidea durante el mismo. La interleucina-2 se ha asociado a una tiroiditis indolora transitoria en el 20% de los pacientes. No se ha informado de que el interferón-beta y el -gamma causen disfunción tiroidea.
Hormonas de crecimiento - Somatropina	El uso excesivo de hormonas tiroideas con hormonas de crecimiento puede acelerar el cierre epifisario. Sin embargo, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento a la hormona de crecimiento.
Ketamina	El uso concomitante puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda administrar con precaución a los pacientes que reciben terapia con hormonas tiroideas.
Broncodilatadores con metilxantina (por ejemplo, teofilina)	En los pacientes hipotiroideos puede producirse una disminución del aclaramiento de teofilina; el aclaramiento vuelve a ser normal cuando se alcanza el estado eutiroideo.

Agentes radiográficos	Las hormonas tiroideas pueden reducir la captación de ^{123}I , ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
Simpaticomiméticos	El uso simultáneo puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de la hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria cuando se administran agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad arterial coronaria.
Inhibidores de la tirosina quinasa	La concentración plasmática de levotiroxina (tiroxina) puede verse reducida por los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib).
Inhibidores de la bomba de protones	La concentración plasmática de levotiroxina (tiroxina) puede verse reducida por los inhibidores de la bomba de protones. Se recomienda controlar el nivel plasmático de TSH.
<ul style="list-style-type: none"> - Hidrato de cloral - Diazepam - Etionamida - Lovastatina - Metoclopramida - 6-Mercaptopurina - Nitroprusiato - Para-aminosalicilato sódico - Perfenazina - Resorcinol (uso tópico excesivo) - Diuréticos tiazídicos 	Estos agentes se han asociado a alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas y/o TSH por diversos mecanismos.

8.3. Interacciones entre medicamentos y alimentos

El consumo de ciertos alimentos puede afectar a la absorción de levotiroxina, por lo que es necesario ajustar la dosis. La harina de soja (fórmula infantil), la harina de semilla de algodón, las nueces, el zumo de naranja enriquecido con calcio y la fibra dietética pueden aglutinar y disminuir la absorción de levotiroxina sódica en el tracto gastrointestinal.

8.4. Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

Se sabe que una serie de fármacos o sustancias alteran los niveles séricos de TSH, T4 y T3 y, por lo tanto, pueden influir en la interpretación de las pruebas de laboratorio de la función tiroidea (ver sección de INTERACCIONES).

Los cambios en la concentración de globulina fijadora de tiroxina (TBG) deben tenerse en cuenta al interpretar los valores de T4 y T3. Los medicamentos como los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógenos aumentan las concentraciones séricas de TBG. Las concentraciones de TBG también pueden aumentar durante el embarazo, en la hepatitis infecciosa y en la porfiria aguda intermitente. Se observan disminuciones de las concentraciones de TBG en la nefrosis, la hipoproteinemia grave, las enfermedades hepáticas graves, la acromegalia y después de un tratamiento con andrógenos o corticosteroides. Se han descrito hiper o hipotiroxina-globulinemias familiares. La incidencia de la deficiencia de TBG es de aproximadamente 1 de cada 9000. Algunos fármacos, como los salicilatos, inhiben la unión proteica de la T4. En estos casos, debe medirse la hormona no ligada (libre) y/o determinar el índice de T4 libre (FT4I).

La persistencia de evidencias clínicas y de laboratorio de hipotiroidismo a pesar de una dosis de reemplazo adecuada sugiere un mal cumplimiento por parte del paciente, un deterioro de la absorción, interacciones con otros medicamentos o una disminución de la potencia de la preparación debido a un almacenamiento inadecuado.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Resumen de las reacciones adversas

Las dosis inadecuadas de SYNTHROID® (tabletas de levotiroxina sódica) pueden producir o no resolver los síntomas de hipotiroidismo.

Las reacciones adversas asociadas con SYNTHROID® son principalmente las de tirotoxicosis debido a la sobredosis terapéutica (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y SOBREDOSIS). Las reacciones adversas observadas con el uso de levotiroxina incluyen las siguientes:

Trastornos cardíacos:	Palpitaciones, taquicardia, arritmias, aumento del pulso y de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio y paro cardíaco
Sistema gastrointestinal:	Diarrea, vómitos y calambres abdominales
General:	Fatiga, intolerancia al calor, fiebre y sudoración excesiva
Trastornos del sistema inmunitario:	Se han producido reacciones de hipersensibilidad a los ingredientes inactivos en pacientes tratados con productos de hormonas tiroideas. Estas incluyen urticaria, prurito, erupción cutánea, rubor, angioedema, diversos síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), fiebre, artralgia, enfermedad del suero y sibilancias. No se conocen casos de hipersensibilidad a la levotiroxina en sí.
Investigaciones:	Disminución de la densidad mineral ósea, elevación de las pruebas de función hepática

Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Aumento del apetito, pérdida de peso
Tejido musculoesquelético y conectivo:	Temblores, debilidad muscular, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur en los niños, una dosis excesiva puede provocar craneosinostosis y cierre prematuro de las epífisis en los niños (con el consiguiente compromiso de la estatura adulta)
Sistema nervioso:	Dolor de cabeza, pseudotumor cerebral, convulsiones
Trastornos psiquiátricos:	Hiperactividad, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional e insomnio.
Sistema reproductor:	Irregularidades menstruales, alteración de la fertilidad
Sistema respiratorio:	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Alopecia (generalmente transitoria)
Trastornos vasculares:	Rubor

10. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

10.1. Consideraciones sobre la dosis

La dosis y la frecuencia de administración de SYNTHROID® están determinadas por la indicación, y deben ser individualizadas en cada caso según la respuesta del paciente y los resultados del laboratorio.

Los productos de levotiroxina sódica de diferentes fabricantes no deben utilizarse a menos que el cambio de producto vaya acompañado de una nueva prueba del paciente y de una nueva dosificación, según sea necesario, acompañe el cambio de producto.

Hipotiroidismo

El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo primario es alcanzar y mantener un estado eutiroides clínico y bioquímico con la consiguiente resolución de los signos y síntomas del hipotiroidismo. La dosis inicial de SYNTHROID®, la frecuencia de ajuste de la dosis y la dosis óptima de sustitución completa deben ser individualizadas para cada paciente, y estarán influenciadas por factores como la edad, el peso, el estado cardiovascular, la presencia de otras enfermedades y la gravedad y duración de los síntomas del hipotiroidismo.

En los pacientes con hipotiroidismo derivado de una enfermedad hipofisaria o hipotalámica, la posibilidad de insuficiencia suprarrenal secundaria y, si está presente, debe tratarse con glucocorticoides antes de iniciar SYNTHROID®. La adecuación del tratamiento con levotiroxina sódica debe evaluarse en estos pacientes mediante la medición de la FT4, que debe mantenerse en la mitad superior del rango normal, además de la evaluación clínica. La

medición de la TSH no es un indicador fiable de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad.

Supresión de la TSH en el cáncer de tiroides y los nódulos tiroideos

El fundamento de la terapia de supresión de TSH es que una reducción de la secreción de TSH puede disminuir el crecimiento y la función del tejido tiroideo anormal. La hormona tiroidea exógena puede inhibir la reaparición del crecimiento del tumor y puede producir la regresión de las metástasis del carcinoma de tiroides bien diferenciado (folicular y papilar). Se utiliza como terapia auxiliar de estas afecciones tras la cirugía o la terapia con yodo radiactivo. El carcinoma medular y anaplásico de tiroides no responde al tratamiento de supresión de la TSH. La supresión de la TSH también se utiliza en el tratamiento de nódulos solitarios no tóxicos y bocios multinodulares.

Ningún estudio controlado ha comparado los distintos grados de supresión de la TSH en el tratamiento de la enfermedad nodular tiroidea benigna o maligna. Además, la eficacia de la supresión de la TSH en la enfermedad nodular benigna es controvertida. Por lo tanto, la dosis de SYNTHROID® utilizada para la supresión de la TSH debe individualizarse en función de la naturaleza de la enfermedad, del paciente tratado y de la respuesta clínica deseada, sopesando los posibles beneficios del tratamiento frente a los riesgos de tirotoxicosis iatrogénica. En general, SYNTHROID® debe administrarse en la dosis más pequeña que permita obtener la respuesta clínica deseada.

Pediátrico

Hipotiroidismo congénito o adquirido

La dosis pediátrica de SYNTHROID® varía con la edad y el peso corporal. SYNTHROID® debe administrarse a una dosis que mantenga la T4 o la T4 libre en la mitad superior del rango normal y la TSH sérica en el rango normal (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pediatría). La normalización de la TSH puede ir significativamente por detrás de la T4 en algunos lactantes. En general, a pesar del menor tamaño corporal de los niños, la dosis (en base al peso) requerida para mantener el desarrollo completo y el crecimiento general es mayor que en los adultos (ver Tabla 7).

10.2. Dosis recomendada y ajuste de la dosis

La dosis recomendada de SYNTHROID®, con detalles adicionales, se resume en la Tabla # 6, a continuación.

Tabla # 6 “Dosificación y administración”

Condición Médica	Población de Pacientes	Dosis Inicial	Aumento de la Dosis	Intervalo para la monitorización/Incremento de la dosis	Objetivo terapéutico
Hipotiroidismo congénito	Neonato	10-15 mcg/kg/día	12.5 mcg/día [†]	4-6 semanas*	Nivel de T ₄ libre en la mitad superior del rango normal.
Hipotiroidismo congénito/adquirido	Bebés / niños	Ver Tabla 7	25 mcg/día	1-2 meses (hasta 1 año), 2-3 meses (hasta 3 años), 3-12 meses después*.	Nivel de T ₄ libre en la mitad superior del rango normal, TSH normal.
Hipotiroidismo congénito con riesgo de insuficiencia cardíaca.	Neonato	25 mcg/día	12.5 mcg/día [†]	4-6 semanas*	Nivel de T ₄ libre en la mitad superior del rango normal, TSH normal.
Hipotiroidismo congénito grave (T ₄ < 5 mcg/dL)	Neonato	50 mcg/día	25 mcg/día	2-4 semanas*	Nivel de T ₄ en la mitad superior del rango normal, TSH normal.
Hipotiroidismo con crecimiento y pubertad completados.	Niños	1.6 – 1.7	25-50	6-8 semanas	TSH normal (rango de referencia específico para la edad).
Hipotiroidismo	Adultos <50 años	1.7 mcg/kg/día	25-50 mcg/día	6-8 semanas	TSH normal (entre 0.5 y 2.0 mU/L).
	Adultos >50 años	25-50 mcg/día	12.5 [†] -25 mcg/día	6-8 semanas	
Hipotiroidismo con enfermedad cardíaca	Adultos <50 años	25-50 mcg/día	12.5 [†] -25 mcg/día	6-8 semanas	TSH normal (entre 0.5 y 2.0 mU/L).
	Adultos >50 años	12.5 [†] -25 mcg/día	12.5 [†] -25 mcg/día	4-6 semanas	
Hipotiroidismo grave	Adultos <50 años	12.5 [†] -25 mcg/día	25 mcg/día	2-4 semanas	TSH normal (entre 0.5 y 2.0 mU/L).
	Bebés / Niños	25 mcg/día	25 mcg/día	2-4 semanas	TSH normal (rango de referencia específico para la edad)

Hipotiroidismo (periodo corto) o Recientemente tratado con Hipertiroidismo.	Adultos >50 años	<1.7 mcg/kg/ día	25-50 mcg/día	6-8 semanas	TSH normal (entre 0.5 y 2.0 mU/L).
Hipotiroidismo con embarazo	Mujeres embarazadas	1.7 mcg/kg/día (el aumento de la dosis Puede ser necesario)	25-50 mcg/día	Cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo; al menos una vez entre la semana 26 y la 32; aproximadamente 6 semanas después del parto.	TSH normal (específica del trimestre) y FT4 en el tercio superior del rango normal 1er trimestre: < 2.5 mU/L 2º trimestre: < 3.0 mU/L 3er trimestre: < 3.5 mU/L
Hipotiroidismo secundario	No especificado	**	**	**	Nivel de T4 libre en el tercio superior del rango normal.
Hipotiroidismo terciario	No especificado	**	**	**	Nivel de T4 libre en el tercio superior del rango normal.
Hipotiroidismo subclínico	No especificado	25-50 mcg/día	Ajustar según sea necesario	6-8 semanas	TSH normal (entre 0.5 y 2.0 mU/L).
Cánceres de tiroides bien diferenciados (papilar o folicular)	No especificado	>2 mcg/kg/día	25-50 mcg/día	6-8 semanas	TSH < 0,1 mU/L TSH <0.01 mU/L para pacientes con tumores de alto riesgo.
Nódulos benignos y bocio multinodular no tóxico.	No especificado	1.7-2 mcg/kg/día (No supresión <0.1 mU/L)	25-50 mcg/día	6-8 semanas	TSH 0.1 – 0.3 mU/L para nódulos y para bocio multinodular

† SYNTHROID no está disponible como forma de dosificación de 12.5 mcg. Debe considerarse un producto diferente.
*Para el hipotiroidismo congénito, las directrices actuales recomiendan un intervalo de control de 2 semanas al inicio de la terapia hasta la normalización de los niveles de TSH.
**Dependiendo de la edad, la duración del hipotiroidismo y el factor de riesgo cardiovascular.

Dosis para adultos

Hipotiroidismo

La dosis de sustitución completa habitual de SYNTHROID® para adultos jóvenes y sanos es de aproximadamente 1.7 mcg/kg/día administrados una vez al día. El tratamiento suele iniciarse con la dosis completa de sustitución prevista.

En pacientes de edad avanzada, la dosis completa de reemplazo puede verse alterada por la disminución del metabolismo de la T₄ y la absorción de levotiroxina sódica. Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar menos de 1 mcg/kg/día.

Para la mayoría de los pacientes mayores de 50 años y para los pacientes menores de 50 años con antecedentes de/enfermedad cardíaca subyacente, se recomienda una dosis inicial de 25 a 50 mcg/día de SYNTHROID®, con incrementos graduales de la dosis a intervalos de seis a ocho semanas, según sea necesario. La dosis inicial recomendada de SYNTHROID® en pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardíaca es de 12.5 a 25 mcg/día, con incrementos graduales de la dosis a intervalos de cuatro a seis semanas. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, se debe evaluar la enfermedad cardíaca y reducir la dosis de levotiroxina sódica. En raras ocasiones, el empeoramiento de la angina de pecho u otros signos de isquemia cardíaca pueden impedir alcanzar una TSH en el rango normal.

Las mujeres que se mantienen con SYNTHROID® durante el embarazo pueden requerir un aumento de las dosis (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POBLACIONES ESPECIALES, EMBARAZO).

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico puede requerir dosis de sustitución inferiores a las habituales, por ejemplo 1.0 mcg/kg/día. Los pacientes en los que no se inicie el tratamiento deben ser controlados anualmente para detectar cambios en el estado clínico, la TSH y los anticuerpos tiroideos.

Pocos pacientes requieren dosis superiores a 200 mcg/día. Una respuesta inadecuada a dosis diarias de 300 a 400 mcg/día es poco frecuente, y puede sugerir una mala absorción, un mal cumplimiento por parte del paciente y/o interacciones farmacológicas.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio deben realizarse a intervalos de 6 a 8 semanas (2 a 3 semanas en pacientes con hipotiroidismo grave), y la dosis debe ajustarse en incrementos de 12.5 a 25 mcg hasta que la concentración sérica de TSH se normalice y los signos y síntomas se resuelvan.

Una vez que se logre el reemplazo óptimo, deben realizarse evaluaciones clínicas y de laboratorio al menos una vez al año o siempre que lo justifique un cambio en el estado del paciente.

Supresión de la TSH en el cáncer de tiroides y los nódulos tiroideos

En el caso del cáncer de tiroides bien diferenciado, la TSH suele suprimirse a menos de 0.1 mU/L y requiere dosis de SYNTHROID® superiores a 2 mcg/kg/día.

La eficacia de la supresión de la TSH en la reducción del tamaño de los nódulos tiroideos benignos y en la prevención del recrecimiento de los nódulos después de la cirugía es controvertida. Cuando se justifica el tratamiento con SYNTHROID®, la TSH se suprime generalmente a un rango objetivo más alto (por ejemplo, 0.1 a 0.3 mU/L) que el empleado para el tratamiento del cáncer de tiroides. El tratamiento con SYNTHROID® también puede considerarse para los pacientes con bocio multinodular no tóxico que tienen una TSH en el rango normal, para suprimir moderadamente la TSH (por ejemplo, de 0.1 a 0.3 mU/L).

SYNTHROID® debe administrarse con precaución a los pacientes en los que se sospecha que la glándula tiroidea es autónoma, en vista de que los efectos de la administración de la hormona exógena serán aditivos a la producción de la hormona tiroidea endógena.

Dosificación pediátrica

Hipotiroidismo congénito o adquirido

La dosis inicial de SYNTHROID® varía con la edad y el peso corporal, y debe ajustarse para mantener los niveles séricos de T4 total o T4 libre en la mitad superior del rango normal. La dosis recomendada por peso corporal disminuye con la edad. En general, a menos que existan preocupaciones clínicas primordiales, el tratamiento en los niños suele iniciarse con la dosis de sustitución completa (ver la tabla 7). Los lactantes y neonatos con niveles séricos de T4 muy bajos (< 5 mcg/dL) o indetectables deben iniciarse en el extremo superior del intervalo de dosis (por ejemplo, 50 mcg diarios). Debe considerarse una dosis más baja (por ejemplo, 25 mcg diarios) para los neonatos con riesgo de insuficiencia cardíaca, aumentando cada pocos días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento completa. Los niños con enfermedades cardíacas subyacentes deben comenzar con dosis más bajas, con una cuidadosa titulación ascendente. En niños con hipotiroidismo severo de larga data o con insuficiencia cardíaca preexistente, SYNTHROID® debe iniciarse gradualmente, con una dosis inicial de 25 mcg durante dos semanas, aumentando luego 25 mcg cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis deseada, basada en los niveles séricos de T4 y TSH. (Ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POBLACIONES ESPECIALES, PEDIATRÍA).

Tabla # 7 “Pautas de dosificación para el hipotiroidismo pediátrico”

Edad	Dosis diaria (mcg) por kg de peso corporal *
0 - 3 meses	10 – 15 mcg/kg/día
3 – 6 meses	8 – 10 mcg/kg/día
6 – 12 meses	6 – 8 mcg/kg/día
1 – 5 años	5 – 6 mcg/kg/día
6 – 12 años	4 – 5 mcg/kg/día

> 12 años pero crecimiento y pubertad incompletos	2 – 3 mcg/kg/día
Crecimiento y pubertad completos	1.6 – 1.7 mcg/kg/día
*Ajustar en función de la respuesta clínica y de las pruebas de laboratorio (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pediatría).	

Las mediciones de T4 y TSH en suero deben evaluarse en los siguientes intervalos, con los subsiguientes ajustes de la dosis para normalizar la T4 total en suero o la FT4 y la TSH:

- 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia, hasta la completa normalización de la TSH,
- cada 1 o 2 meses durante el primer año de vida,
- cada 2 o 3 meses entre 1 y 3 años de edad,
- cada 3 a 12 meses a partir de entonces hasta que se complete el crecimiento

La evaluación a intervalos más frecuentes está indicada cuando se cuestiona el cumplimiento o se obtienen valores de laboratorio anormales. También es aconsejable la evaluación del paciente aproximadamente 2 a 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de SYNTHROID®.

10.3. Administración

Administrar SYNTHROID® en una sola dosis diaria, preferiblemente con el estómago vacío, entre media y una hora antes del desayuno. Dado que los alimentos y las bebidas pueden modificar significativamente la absorción de levotiroxina sódica, se debe aconsejar a los pacientes que tomen levotiroxina sódica a la misma hora todos los días y que sean coherentes en su toma con respecto a las comidas.

Administrar SYNTHROID® al menos 4 horas antes o después de los fármacos que se sabe que interfieren en su absorción (ver sección de INTERACCIONES).

Evaluar la necesidad de ajustar la dosis cuando se administra regularmente dentro de la hora de ciertos alimentos que pueden afectar la absorción de SYNTHROID® (ver sección de INTERACCIONES Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pediatría

Las tabletas de SYNTHROID® pueden administrarse a lactantes y niños que no pueden tragar los tabletas intactas, triturando la tableta y suspendiendo la tableta recién triturada en una pequeña cantidad de agua (5 a 10 mL), leche materna o fórmula sin soja. La suspensión puede

administrarse con una cuchara o con un cuentagotas. **NO ALMACENAR LA SUSPENSIÓN DURANTE NINGÚN PERIODO DE TIEMPO.** La tableta triturada también puede espolvorearse sobre una pequeña cantidad de alimento, como puré de manzana. Para administrar SYNTHROID® no deben utilizarse alimentos o fórmulas que contengan grandes cantidades de soja, fibra o hierro.

10.4. Omisión de la dosis

Si se omite una dosis programada, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, se puede omitir la dosis olvidada y continuar con el programa de dosificación regular. No deben tomarse dos dosis juntas. Si se omiten más de dos dosis, el paciente debe ponerse en contacto con su profesional de la salud.

11. SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

Las dosis excesivas de SYNTHROID® (tabletas de levotiroxina sódica) provocan un estado hipermetabólico indistinguible de la tirotoxicosis de origen endógeno. Los signos y síntomas de la tirotoxicosis incluyen bocio exoftálmico, pérdida de peso, aumento del apetito, palpitaciones, nerviosismo, diarrea, calambres abdominales, sudoración, taquicardia, aumento del pulso y de la presión arterial, arritmias cardíacas, angina de pecho, temblores, insomnio, intolerancia al calor, fiebre e irregularidades menstruales. Además, puede producirse confusión y desorientación. Se han notificado casos de embolia cerebral, shock, coma y muerte. Se han producido convulsiones en un niño que ingirió 18 mg de levotiroxina. La sobredosis de SYNTHROID® puede dar lugar a hipertiroidismo y podría provocar síntomas de psicosis aguda, especialmente en pacientes con riesgo de trastornos psicóticos. Los síntomas no siempre son evidentes o pueden no aparecer hasta varios días después de la ingestión de SYNTHROID®.

Tratamiento de la sobredosis

Debe reducirse la dosis de SYNTHROID® o suspenderse temporalmente si aparecen signos y síntomas de sobredosis.

En el tratamiento de la sobredosis masiva aguda de SYNTHROID®, debe instituirse inmediatamente una terapia sintomática y de apoyo. El tratamiento está dirigido a reducir la absorción gastrointestinal y a contrarrestar los efectos centrales y periféricos, principalmente los del aumento de la actividad simpática. El estómago debe vaciarse inmediatamente mediante emesis o lavado gástrico si no está contraindicado (por ejemplo, por coma, convulsiones o pérdida del reflejo nauseoso). También se han utilizado la colestiramina y el carbón activado para disminuir la absorción de levotiroxina sódica.

Los antagonistas de los receptores beta, especialmente el propranolol, son útiles para contrarrestar muchos de los efectos del aumento de la actividad simpática central y periférica, especialmente cuando no existen contraindicaciones para su uso. Proporcionar asistencia respiratoria según sea necesario; controlar la insuficiencia cardíaca congestiva y la arritmia, controlar la fiebre, la hipoglucemia y la pérdida de líquidos según sea necesario. Pueden administrarse grandes dosis de fármacos antitiroideos (por ejemplo, metimazol, carbimazol o propiltiouracilo) seguidas en una o dos horas de grandes dosis de yodo para inhibir la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Pueden administrarse glucósidos cardíacos si se produce una insuficiencia cardíaca congestiva.

Pueden administrarse glucocorticoides para inhibir la conversión de T₄ en T₃. La plasmaféresis, la hemoperfusión de carbón y la exanguinotransfusión se han reservado para los casos en los que se produce un deterioro clínico continuado a pesar del tratamiento convencional. Dado que la T₄ está ampliamente ligada a las proteínas, se eliminará muy poco fármaco mediante diálisis.

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, contacte con su centro regional de control de intoxicaciones.

12. POBLACIONES ESPECIALES

a. EMBARAZO:

Los estudios en mujeres embarazadas no han demostrado que SYNTHROID® aumente el riesgo de anomalías fetales si se administra durante el embarazo. Si se utiliza levotiroxina sódica durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota.

Las hormonas tiroideas atraviesan en cierta medida la barrera placentaria. Se ha demostrado que los niveles de T₄ en la sangre del cordón umbilical de los fetos atiroideos son aproximadamente un tercio de los niveles maternos. No obstante, es posible que la transferencia materno-fetal de T₄ no evite el hipotiroidismo en útero.

El hipotiroidismo durante el embarazo se asocia a una mayor tasa de complicaciones, como el aborto espontáneo, la preeclampsia, la muerte fetal y el parto prematuro. El hipotiroidismo materno puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento y el desarrollo del feto y de la infancia. Sobre la base de los conocimientos actuales, SYNTHROID® no debe interrumpirse durante el embarazo, y el hipotiroidismo diagnosticado durante el mismo debe ser tratado. Los estudios han demostrado que durante el embarazo las concentraciones de T₄ pueden disminuir y las concentraciones de TSH pueden aumentar a valores fuera de los rangos normales. Por lo tanto, se recomiendan valores de referencia de TSH específicos para cada trimestre (ver sección de DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Administración, Tabla 6). Los valores posparto son similares a los valores

preconcepcionales. Pueden producirse elevaciones de TSH ya en la cuarta semana de gestación.

La terapia combinada de hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos está contraindicada en el embarazo. Dicha combinación requeriría dosis más altas de agentes antitiroideos como el metamizol y el propiltiouracilo, que se sabe que pasan la placenta e inducen hipotiroidismo en el bebé.

Las mujeres embarazadas que se mantienen con SYNTHROID® deben medirse la TSH aproximadamente cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo, y al menos una vez entre la semana 26 y la 32, ya que a menudo es necesario ajustar la dosis de levotiroxina.

Una TSH elevada debe corregirse mediante un aumento de la dosis de levotiroxina sódica. Después del embarazo, la dosis puede reducirse a la dosis óptima previa a la concepción. Debe obtenerse un nivel de TSH en suero aproximadamente seis semanas después del parto.

b. LACTANCIA

En la leche humana se excretan cantidades mínimas de hormonas tiroideas. Aunque se debe tener precaución cuando se administra SYNTHROID® a una mujer en periodo de lactancia, generalmente se necesitan dosis adecuadas de sustitución de levotiroxina sódica para mantener una lactancia normal.

c. PEDIATRÍA

Pediatría (todas las edades, incluidos los neonatos)

Deben controlarse los parámetros hemodinámicos cuando se inicie el tratamiento con levotiroxina en neonatos prematuros de muy bajo peso, ya que puede producirse un colapso circulatorio debido a la inmadurez de la función suprarrenal.

Hipotiroidismo congénito

Los bebés con hipotiroidismo congénito parecen tener un mayor riesgo de sufrir otras anomalías congénitas, siendo las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular) la asociación más común.

El rápido restablecimiento de las concentraciones séricas normales de T₄ es esencial para prevenir los efectos deletéreos de la deficiencia neonatal de hormonas tiroideas sobre la inteligencia, el crecimiento general y el desarrollo. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico y, en general, debe mantenerse de por vida. El

objetivo terapéutico es mantener la T_4 total o la T_4 libre (FT_4) en la mitad superior del rango normal y la TSH en el rango normal.

El uso prolongado de grandes dosis en los lactantes puede asociarse a problemas de temperamento, que parecen ser transitorios.

Las pruebas de la función tiroidea (T_4 total en suero o FT_4 , y TSH) deben vigilarse estrechamente y utilizarse para determinar la adecuación del tratamiento con levotiroxina sódica. La normalización de la T_4 sérica suele ir seguida de un rápido descenso de la TSH. No obstante, la normalización de la TSH puede ir por detrás de la normalización de la T_4 durante 2 ó 3 meses o más. La elevación relativa de la TSH sérica es más marcada en los primeros meses, pero puede persistir en cierto grado durante toda la vida. En raras ocasiones, la TSH permanece relativamente elevada a pesar del eutiroidismo clínico y de los niveles normales de T_4 o FT_4 propios de la edad.

El aumento de la dosis de levotiroxina sódica para suprimir la TSH hasta el rango normal puede producir un sobretratamiento, con una T_4 sérica elevada y características clínicas de hipertiroidismo que incluyen: irritabilidad, aumento del apetito con diarrea e insomnio. Otro riesgo del sobretratamiento prolongado en los bebés es la sinostosis craneal prematura.

Hipotiroidismo adquirido

Los niños tratados pueden reanudar el crecimiento a un ritmo superior al normal (período de recuperación transitoria del crecimiento). En algunos casos, la recuperación puede ser adecuada para normalizar el crecimiento. Sin embargo, el hipotiroidismo grave y prolongado puede reducir la estatura adulta. Una sustitución excesiva de tiroxina puede iniciar una maduración ósea acelerada, produciendo un avance desproporcionado de la edad del esqueleto y una estatura adulta acortada.

Si se sospecha de hipotiroidismo transitorio, la permanencia del hipotiroidismo puede evaluarse después de que el niño alcance los 3 años de edad. Se puede interrumpir el tratamiento con levotiroxina durante 30 días y medir la T_4 y la TSH en suero. Un nivel bajo de T_4 y un nivel elevado de TSH confirman la existencia de hipotiroidismo permanente, por lo que debe reinstaurarse el tratamiento. Si la T_4 y la TSH permanecen en el rango normal, se puede hacer un diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo transitorio. En este caso, puede estar justificado el seguimiento clínico continuado y la reevaluación periódica de las pruebas de función tiroidea.

Dado que algunos niños más gravemente afectados pueden volverse clínicamente hipotiroideos cuando se interrumpe el tratamiento durante 30 días, un enfoque alternativo es reducir la dosis de reemplazo de SYNTHROID® a la mitad durante el período de prueba de 30 días. Si, después de 30 días, la TSH sérica se eleva por encima de 20 mU/L, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo permanente y debe reanudarse el tratamiento de

sustitución completo. Sin embargo, si la TSH sérica no se ha elevado a más de 20 mU/L, el tratamiento con SYNTHROID® debe suspenderse durante otro período de prueba de 30 días, seguido de la repetición de las pruebas de T₄ y TSH séricas.

d. GERIATRÍA

Debido a la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares entre los ancianos, el tratamiento con levotiroxina no debe iniciarse a la dosis completa de reemplazo (ver sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los pacientes de edad avanzada pueden producirse arritmias auriculares. La fibrilación auricular es la más común de las arritmias observadas con el sobretratamiento de levotiroxina en los ancianos.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

a. INCOMPATIBILIDADES

No aplica

b. EFFECTOS SECUNDARIOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y MANEJAR MAQUINARIA

No aplica

c. PERÍODO DE VALIDEZ

20 meses

d. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el producto protegido del calor, luz y humedad.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

e. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja por 30 tabletas en blíster aluminio/aluminio

f. FABRICANTE / ACONDICIONADOR / TITULAR DEL PRODUCTO

Fabricado por: AbbVie Ireland NL B.V., Irlanda

Empacado por: Abbott Laboratorios do Brasil, Brasil

Para: Abbott Laboratorios Limitada, Guatemala

En El Salvador Para: Abbott Laboratorios do Brasil, Brasil

b. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN Y VERSIÓN DEL DOCUMENTO

Version: (RDCCDS000206 v.13.0) - Health Canada-03.2020

Aprobado: 13 de marzo 2020

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Hormone and Metabolic Research* 2006; 38:57-59.
- Ananthkrishnan S, Braverman LE, Levin RM et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid* 2008; 18:493-498.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006; 354(17):1787-1795.
- Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007; 13(4):345-349.
- Liwanpo L and Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Practice in Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 23:781-792.
- Gartner R, Reincke M. Substitution of thyroid hormones. *Internist*. 2008; 49(5):538, 540-4.
- Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009; 72(1):105-110.
- Vita R, Benvenega S. Tablet levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor: A problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule. *Endocrine Practice*. 2014; 20(3):e38-e41.
- Benvenega S, Ducharme MP. Effect of proton-pump inhibitors (PPIs) on the relative bioavailability of levothyroxine (LT4) in soft-gel capsules and in tablets. *Thyroid*. 2012;22:A50.
- Irving AS, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*. 2015; 82(1), 136-141.
- Cataldo E, Columbano V, Nielsen L, et al. Phosphate binders as a cause of hypothyroidism in dialysis patients: Practical indications from a review of the literature. *BMJ Nephrol*. 2018; 19:155. Doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-0947-9>.
- Perry CM, Plokser GL. Sevelmer carbonate: A review in hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease. *Drugs*. 2014; 74: 771-792. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0215-7>.
- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binders upon TSH and l-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(2):599-602. Doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-006-9166-6>.
- John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2007; 17: 763-765. Doi: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0060>
- Weitzman SP, Ginburg KC, Carlson HE. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2009; 19: 77-79. Doi: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0312>.



- Iovino M, Iovine N,, Petrosino A, et. Al. Sevelamer carbonate markedly reduces levothyroxine absorption. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drugs Targets*. 2014; 14: 206-209.
- Wong C, Codorniz K, Sergio Infante S. Noncompliance? Not necessarily. A case of sevelamer inhibition of levothyroxine absorption. *The endocrine society's 94th Annual Granata A, Floccari F, Gallieni M. Levothyroxine and sevelamer: Listen to the patient. Endocrine Practice*. 2011; 17: 961-962.
- Arnadottir M, Johannesson AJ. Phosphate binders and timing of levothyroxine administration. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2008; 23:420.
- Información de seguridad para el paciente. FDA. Synthroid PI. Febrero 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021402>
- [EMA/CMDh/596083/2019. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human \(CMDh\) European Medicines Agency. 14/Nov/2019.](#)
- Información de seguridad para el profesional y paciente. Health Canada. Synthroid. Septiembre 2020. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=19588>