



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5335

BUENOS AIRES, 25 JUL 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000766-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LEVO-TIROXINA GLAXOSMITHKLINE / LEVOTIROXINA SÓDICA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, LEVOTIROXINA SÓDICA 0,025 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,050 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,075 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,088 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,100 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,112 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,125 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,137 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,150 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,175 mg, autorizado por el Certificado N° 22.058.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5335

Que a fojas 101 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 17 a 27, 28 a 38, 39 a 49, desglosando de fojas 17 a 27, para la Especialidad Medicinal denominada **LEVOTIROXINA GLAXOSMITHKLINE / LEVOTIROXINA SÓDICA**, forma farmacéutica y concentración: **COMPRIMIDOS, LEVOTIROXINA SÓDICA 0,025 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,050 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,075 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,088 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,100 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,112 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,125 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,137 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,150 mg; LEVOTIROXINA SÓDICA 0,175 mg**, propiedad de la firma **GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.**, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5335

Nº 22.058 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

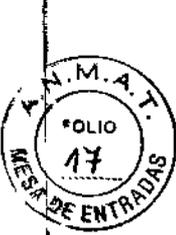
Expediente Nº 1-0047-0000-000766-14-7

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

nc
[Firma]

5335



Levo-tiroxina GlaxoSmithKline
25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150 y 175 mcg

5 3 3 5

Levotiroxina sódica
25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150 y 175 mcg
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

FÓRMULAS:

Cada comprimido de 25 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,025 mg
Lactosa	71,95 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica FD&C #6 Yellow Sunset	0,15 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 50 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,050 mg
Lactosa	70,90 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 75 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,075 mg
Lactosa	69,62 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica LB 1395	0,075 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 88 mcg contiene:

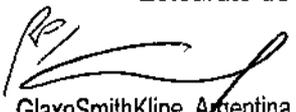
Levotiroxina sódica	0,088 mg
Lactosa	68,90 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica D&C #10 Yellow	0,10 mg
Laca aluminica FD&C #2 Blue	0,065 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 100 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,100 mg
Lactosa	68,34 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica LB 282	0,15 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 112 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,112 mg
Lactosa	67,81 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica FD&C #40 Red Allura	0,10 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



5335

Cada comprimido de 125 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,125 mg
Lactosa	67,19 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica FD&C #6 Yellow	0,077 mg
Laca aluminica FD&C #2 Blue	0,023 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 137 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,137 mg
Lactosa	66,61 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica FD&C #1 Blue	0,10 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 150 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,150 mg
Lactosa	65,99 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica FD&C #2 Blue	0,10 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

Cada comprimido de 175 mcg contiene:

Levotiroxina sódica	0,175 mg
Lactosa	64,75 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1,00 mg
Laca aluminica D&C #10 Yellow	0,05 mg
Laca aluminica FD&C #1 Blue	0,085 mg
Estearato de magnesio	0,70 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Terapéutica de reemplazo de las hormonas tiroideas naturales (Código ATC: H03AA01).

INDICACIONES:

La levotiroxina sódica está indicada como terapia de reemplazo o sustitución para la función tiroidea disminuida o ausente (es decir, cretinismo, mixedema, bocio no tóxico o hipotiroidismo en general, incluyendo la condición hipotiroidea en niños, embarazadas y ancianos) que resultan de deficiencia funcional, atrofia primaria como resultado de ausencia parcial o total de la glándula, o por cirugía, radiación o agentes antitiroideos. Para controlar los síntomas del hipotiroidismo se debe mantener la terapia en forma continua.

También se puede administrar para la supresión de la secreción de tirotrófina (TSH), acción que puede resultar beneficiosa en bocio simple no endémico y en tiroiditis linfocítica crónica. Esto puede causar una reducción en el tamaño del bocio.

Las drogas de hormona tiroidea se hallan indicadas como agente de diagnóstico en las pruebas de supresión para diferenciar entre un presunto hipertiroidismo leve o autonomía de la glándula tiroides.

Las hormonas tiroideas también se hallan indicadas para uso con drogas antitiroideas para el tratamiento de la tirotoxicosis. Esta combinación se ha usado para evitar bociogénesis e hipotiroidismo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Las principales hormonas tiroideas son L-tiroxina (T₄) y L-tri-iodo-tironina (T₃). Las cantidades de T₄ y T₃ liberadas al torrente circulatorio desde la glándula tiroides, que funciona normalmente, se regula mediante la cantidad de tirotrófina (TSH) que secreta la glándula pituitaria anterior. A su vez, la secreción de TSH se regula por los niveles de T₄ y T₃ circulantes y por la secreción del factor de liberación de tirotrófina (TRH) del hipotálamo. El conocimiento de este complejo sistema de retroalimentación es importante en el diagnóstico y tratamiento de la disfunción

tiroidea. El principal efecto de la hormona tiroidea exógena es el incremento del nivel metabólico de los tejidos corporales. Las hormonas tiroideas también se hallan relacionadas con el crecimiento y diferenciación de los tejidos. En condiciones de deficiencia en los jóvenes se presenta un retardo del crecimiento y una falla en la maduración del esqueleto y otros sistemas corporales, especialmente en la osificación de la epifisis y en el crecimiento y desarrollo del cerebro.

Se desconoce el mecanismo preciso de acción mediante el cual las hormonas tiroideas afectan la termogénesis y el crecimiento y diferenciación celular. Se reconoce que estos efectos fisiológicos son mediados a nivel celular, principalmente, por T_3 , gran parte de la cual es derivada de T_4 , por desyodación en los tejidos periféricos. La tiroxina (T_4) es el principal componente de las secreciones normales de la glándula tiroidea y es así el determinante primordial de la función tiroidea normal.

Dependiendo de otros factores, la absorción ha variado de 48 a 79% de la dosis administrada. El ayuno aumenta la absorción. Los síndromes de mala absorción, así como ciertos factores dietéticos (alimento de soja para niños, uso concomitante de resinas de intercambio aniónico, tales como la colestiramina) causan una pérdida fecal excesiva.

Más del 99% de las hormonas circulantes están unidas a las proteínas séricas, incluyendo globulina de ligadura de tiroidea (TBG), prealbúmina de ligadura de tiroidea (TBPA) y albúmina (TBa), cuyas capacidades y afinidades varían para las hormonas. La L-tiroxina exhibe mayor afinidad de ligadura que la L-tri-iodo-tironina, ambas en circulación y a nivel celular, lo que explica la mayor duración de su acción. La vida media de T_4 en plasma normal es de 6-7 días mientras que la de T_3 es de aproximadamente un día. La vida media de T_4 y T_3 en plasma disminuyen en el hipertiroidismo y aumentan en el hipotiroidismo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El objetivo de la terapia debe ser el restablecimiento del eutiroidismo conforme a lo que se observe por la respuesta clínica y la confirmación por valores adecuados de laboratorio. En adultos, sin enfermedad endócrina o cardiovascular que obstaculice, la dosis completa estimada de mantenimiento se puede lograr inmediatamente con ajustes efectuados conforme a lo indicado por la evaluación clínica. La dosis habitual de mantenimiento de levotiroxina es de 100 a 200 mcg.

Los comprimidos de levotiroxina deben ingerirse preferentemente con el estómago vacío.

Si se omite una dosis diaria, ésta debe ser tomada tan pronto el paciente recuerde, a menos que sea muy cercana a la próxima dosis. Dos dosis no deben ser tomadas juntas.

En pacientes con antecedentes de complicaciones o en caso de duda, se recomienda la titulación de la dosis individual a intervalos de 2 a 4 semanas. La dosis habitual inicial es de 50 mcg con incrementos de 50 mcg a intervalos de 2 a 4 semanas hasta que el paciente sea eutiroides o que los síntomas confirmen la discontinuación de los incrementos de dosis.

En pacientes adultos con mixedema o hipotiroideos con angina, la dosis inicial debe ser de 25 mcg con incrementos de 25 a 50 mcg a intervalos de 2 a 4 semanas, conforme con la respuesta clínica.

En pacientes mayores de 50 años, no es aconsejable inicialmente, exceder los 50 mcg diarios. Si existe una enfermedad cardíaca, se aconseja 25 mcg al día, o 50 mcg en días alternos. En esta condición la dosis diaria debería incrementarse de a 25 mcg o de a 50 mcg en días alternos, en intervalos de aproximadamente 4 semanas.

El coma mixedémico se presenta generalmente en los pacientes hipotiroideos de larga data por enfermedad intercurrente o drogas tales como sedantes y anestésicos, y debe considerarse como una emergencia médica. La terapia debe apuntar a la corrección de los trastornos electrolíticos y posible infección, además de la administración de hormonas tiroideas. Se deben administrar los corticosteroides en forma rutinaria. Se puede administrar T_4 y T_3 a través de sonda nasogástrica, pero la vía de administración preferida para ambas hormonas es la endovenosa. La levotiroxina sódica (T_4) se administra a una dosis inicial de 200-500 mcg (100 mcg/ml administrados rápidamente) y es habitualmente bien tolerada, aún en ancianos. A esta dosis inicial siguen dosis suplementarias diarias de 100 a 200 mcg, por vía endovenosa. Los niveles normales de T_4 se alcanzan en 24 horas, luego de lo cual, en tres días se produce una triplicación de T_3 . La terapia oral con levotiroxina debe reiniciarse tan pronto como se ha

estabilizado la situación clínica y el paciente se halla en condiciones de tomar una medicación oral.

La dosificación pediátrica debe realizarse conforme a las recomendaciones resumidas en el Cuadro 1. En infantes con hipotiroidismo congénito, se debe instituir la terapia con la dosis total, tan pronto como se haya efectuado el diagnóstico. La levotiroxina puede administrarse en infantes y niños que no puedan tragar los comprimidos enteros, triturándolos y mezclando con una pequeña cantidad de agua u otros líquidos. La suspensión puede administrarse con una cuchara o gotero. **NUNCA CONSERVE LA SUSPENSIÓN.** El comprimido triturado también puede espolvorearse sobre una pequeña cantidad de alimento, tales como cereal cocido o puré de manzanas.

5335

Cuadro 1: Dosis pediátrica recomendada para hipotiroidismo* congénito		
Levo-tiroxina GlaxoSmithKline		
Edad	Dosis diaria	Dosis diaria / kg de peso
0 - 6 meses	25 - 50 mcg	8 -10 mcg
6 - 12 meses	50 - 75 mcg	6 - 8 mcg
1 - 5 años	75 -100 mcg	5 - 6 mcg
6 - 12 años	100 -150 mcg	4 - 5 mcg

*Para ser ajustadas en base a la respuesta clínica y las pruebas de laboratorio.
(Ver **Pruebas de laboratorio**).

CONTRAINDICACIONES:

La administración de levotiroxina se halla contraindicada en tirotoxicosis no tratada y en infarto agudo de miocardio. La levotiroxina está contraindicada en insuficiencia adrenal no corregida porque incrementa la demanda tisular de hormonas adrenocorticales y pueden causar una crisis adrenal aguda en tales pacientes (Ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**).

Levo-tiroxina GlaxoSmithKline está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS:

Se han usado drogas con actividad hormonal tiroidea, solas o junto con otras substancias terapéuticas, para el tratamiento de la obesidad. En pacientes eutiroideos, las dosis dentro del nivel de los requisitos hormonales diarios, son ineficaces para lograr una reducción de peso. Con dosis mayores se pueden producir manifestaciones de toxicidad graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, particularmente cuando se administra en asociación con amins simpaticomiméticas, tales como las usadas por sus efectos anoréxicos.

No se justifica el empleo de hormonas tiroideas, en la terapia para la obesidad, solas o combinadas con otras drogas y además se ha demostrado que son ineficaces. Tampoco se justifica su uso para el tratamiento de la infertilidad masculina o femenina, a menos que esta condición vaya acompañada por hipotiroidismo.

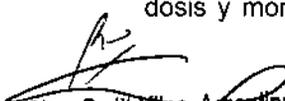
PRECAUCIONES:

GENERAL: Los comprimidos de levotiroxina deben utilizarse con cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión. Será necesario reducir la dosis ante la aparición de dolor de pecho u otro agravamiento de la enfermedad cardiovascular.

La terapia con hormonas tiroideas en pacientes con diabetes mellitus, diabetes insípida o insuficiencia adrenocortical concomitante agrava la intensidad de sus síntomas. Se necesitarán ajustes en las diversas medidas terapéuticas adoptadas para estas enfermedades endócrinas concomitantes. El tratamiento del coma mixedémico requiere administración simultánea de glucocorticoides (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

En infantes, la administración de dosis excesivas de preparados de hormona tiroidea puede producir craneosinostosis.

La Levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. La posología apropiada de Levotiroxina está basada en evaluaciones clínicas y monitoreo de las pruebas de laboratorio de las funciones tiroideas. Durante el periodo de valoración inicial, es necesaria una cuidadosa titulación de la dosis y monitoreo para evitar las consecuencias del tratamiento sub o supra-terapéutico. Los


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

síntomas de la dosis excesiva de Levotiroxina son los mismos que caracterizan a la tirotoxicosis endógena.

El tratamiento con Levotiroxina en pacientes con panhipopituitarismo u otras causas que predisponen a la insuficiencia adrenal puede producir reacciones, incluyendo mareos, debilidad, malestar, pérdida de peso, hipotensión y crisis adrenal. Es recomendable en estos casos iniciar una terapia corticoesteroides antes de tomar Levotiroxina.

5335

Interacciones medicamentosas:

Muchas drogas afectan la farmacocinética y el metabolismo (absorción, síntesis, secreción, catabolismo, unión a proteínas y respuesta en tejidos blanco) de las hormonas tiroideas y pueden alterar la respuesta terapéutica a la levotiroxina. Además, las hormonas tiroideas y el estado tiroideo tienen efectos diversos sobre la farmacocinética y acciones de otras drogas. En la **Tabla 1** se enumeran las interacciones droga – eje tiroideo. La lista de interacciones droga – eje tiroideo de la **Tabla 1** puede no estar completa debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje tiroideo o el descubrimiento de interacciones previamente desconocidas. El médico debe estar advertido de este hecho y debe consultar fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo: prospectos de drogas recientemente aprobadas, literatura médica) para información adicional si sospecha de una interacción droga-droga con levotiroxina.

Tabla 1: Interacciones droga – eje tiroideo	
Droga o clases de drogas	Efectos
Drogas que pueden reducir la secreción de TSH – la reducción no es sostenida, por lo tanto no ocurre hipotiroidismo.	
Dopamina/Agonistas dopaminérgicos Glucocorticoides Octreotida	El uso de estos agentes puede resultar en una reducción transitoria en la secreción de TSH cuando se administra en las siguientes dosis: Dopamina (≥ 1 mcg/kg/min), Glucocorticoides (hidrocortisona ≥ 100 mg/día o equivalente), octreotida (> 100 mcg/día).
Drogas que alteran la secreción de las hormonas tiroideas	
Drogas que pueden disminuir la secreción de hormonas tiroideas resultando en hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Iodo (incluyendo agentes de contraste radiopacos que contienen iodo) Litio Mefimazol Propiltiouracilo (PTU) Sulfonamidas Tolbutamina	Terapias de litio a largo plazo pueden resultar en bocio en hasta el 50% de los pacientes e hipotiroidismo tanto subclínico como manifiesto, cada uno en hasta 20% de los pacientes. El feto, el neonato, el anciano y los pacientes eutiroideos con enfermedad subyacente tiroidea (por ej.: Tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves previamente tratada con agentes de contraste iodados o cirugía) se encuentran entre aquellos individuos que son particularmente susceptibles a hipotiroidismo inducido por iodo. Los agentes colecistográficos orales y la amiodarona son excretados lentamente, produciendo hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste iodados administrados parenteralmente. El tratamiento a largo plazo con aminoglutetimida puede mínimamente disminuir los niveles de T_4 y T_3 y aumentar la TSH, aunque todos los valores permanezcan en muchos pacientes dentro de los límites normales.
Drogas que pueden aumentar la secreción de las hormonas tiroideas resultando en hipertiroidismo	
Iodo (incluyendo agentes de contraste radiopacos que contienen iodo)	El iodo y las drogas que contienen cantidades farmacológicas de iodo pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con enfermedad de Graves previamente tratada con drogas antitiroideas o en pacientes eutiroideos con autonomía tiroidea (por ej.: bocio multinodular o adenoma hiperfuncionante de tiroides). El hipertiroidismo puede desarrollarse en el transcurso de varias semanas y puede persistir por

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

	varios meses luego de la discontinuación del tratamiento. La amiodarona causa tiroiditis que puede inducir hipertiroidismo.
Drogas que pueden disminuir la absorción de T₄ resultando en hipotiroidismo	
Aluminio y magnesio Hidróxidos - Simeticona Secuestrantes de ácidos biliares - Colestiramina - Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico / aniónico - Kayexalate - Sevelamer Sulfato ferroso Sucraifato	El uso concurrente puede reducir la eficacia de levotiroxina por la unión y desplazamiento o por prevención de la absorción, resultando potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con levotiroxina y el sulfato ferroso probablemente forme un complejo férrico-tiroxina. Administrar la levotiroxina por lo menos con 4 hs de diferencia con estos agentes.
Drogas que pueden alterar los transportadores séricos de T₄ y T₃, pero permaneciendo la concentración de T₄ libre normal, y en consecuencia el paciente permanece eutiroideo.	
Drogas que pueden aumentar las concentraciones séricas de TBG	Drogas que pueden disminuir las concentraciones séricas de TBG
Clofibrato Anticonceptivos orales que contienen estrógenos Estrógenos (oral) Heroína/Metadona 5-Fluorouracilo Mitotane Tamoxifeno	Andrógenos/Esteroides anabólicos Asparaginasa Glucocorticoides Ácido nicotínico de liberación lenta
Drogas que pueden causar desplazamiento del sitio de unión a proteínas	
Furosemida (> 80 mg IV) Heparina Hidantoína Antiinflamatorios no esteroideos - Fenamatos - Fenilbutazona Salicilatos (>2 g/día)	La administración de estos agentes con levotiroxina se manifiesta en un aumento inicial transitorio en la T ₄ libre. La administración continua resulta en una disminución de T ₄ sérica y concentraciones normales de T ₄ libre y TSH, en consecuencia los pacientes se encuentran clínicamente eutiroideos. Los salicilatos inhiben la unión de T ₄ y T ₃ a la TBG y prealbúmina (transtirretina). Un aumento inicial en la T ₄ libre sérica es seguido de un regreso a los niveles normales de T ₄ libre con concentraciones terapéuticas sostenidas en suero de salicilatos, aunque los niveles totales de T ₄ pueden disminuir tanto como un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de T₄ y T₃	
Drogas que pueden aumentar el metabolismo hepático resultando en hipotiroidismo	
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampicina	La estimulación de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de drogas puede aumentar la degradación hepática de levotiroxina, resultando en un aumento en los requerimientos de la misma. La fenitoína y carbamazepina reducen la unión a proteínas séricas de levotiroxina, y la T ₄ total y libre pueden estar reducidas en un 20% a 40%, pero muchos pacientes tienen niveles de TSH séricos normales y están clínicamente eutiroideos.
Drogas que pueden disminuir la actividad de T₄ 5'-deiodinasa	
Amiodarona Antagonistas β-adrenérgicos - (por ej.: Propranolol >160 mg/día) Glucocorticoides - (por ej.: Dexametasona ≥4 mg/día) Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores enzimáticos disminuye la conversión periférica de T ₄ a T ₃ , conduciendo a la disminución de los niveles de T ₃ . Sin embargo, los niveles séricos de T ₄ son usualmente normales pero pueden ocasionalmente estar ligeramente disminuidos. En pacientes tratados con grandes dosis de propranolol (>160 mg/día), los niveles de T ₄ y T ₃ cambian

5335



35

	ligeramente, el nivel de TSH permanece normal, y los pacientes se encuentran clínicamente eutiroideos. Debe notarse que las acciones de los antagonistas β -adrenérgicos pueden ser insuficientes cuando el paciente hipotiroideo se convierte al estado eutiroideo. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones séricas de T_3 en un 30% con mínimos cambios en los niveles de T_4 en suero. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides puede resultar en una ligera disminución de los niveles de T_3 y T_4 debido a la disminución de la producción de TBG (Ver más arriba).
Misceláneas	
Anticoagulantes (oral) - Derivados de la cumarina - Derivados de la indandiona	Las hormonas tiroideas parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, de ese modo aumentan la actividad de los anticoagulantes orales. El uso concomitante de estos agentes dificulta el aumento compensatorio de la síntesis de los factores de coagulación. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman levotiroxina y anticoagulantes orales, y la dosis de anticoagulantes debe ajustarse adecuadamente.
Antidepresivos - Tricíclicos (por ej.: Amitriptilina) - Tetracíclicos (por ej.: Maprotilina) - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej.: Sertralina).	El uso concurrente de antidepresivos tri/tetracíclicos y levotiroxina puede incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambas drogas, posiblemente debido al aumento en la sensibilidad del receptor a catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir riesgo de arritmias cardíacas y estimulación del SNC, el inicio de la acción de los tricíclicos puede estar acelerado. La administración de sertralina en pacientes estabilizados con levotiroxina puede resultar en aumento de los requerimientos de la misma.
Agentes antidiabéticos - Biguanidas - Meglitinidas - Sulfonilureas - Tiazolidinadionas - Insulina	La adición de levotiroxina al tratamiento con antidiabéticos o insulina puede resultar en un aumento en los requerimientos de los agentes antidiabéticos o de la insulina. Se recomienda un cuidadoso monitoreo del control diabético, especialmente cuando se inicia, cambia o discontinúa el tratamiento tiroideo.
Glucósidos cardiotónicos	Los niveles séricos de glucósidos digitálicos pueden ser reducidos en hipertiroidismo o cuando el paciente hipotiroideo se convierte al estado eutiroideo. Los efectos terapéuticos de glucósidos digitálicos pueden estar reducidos.
Citoquinas - Interferon- α - Interleuquina-2	El tratamiento con interferon- α ha sido asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en el 20% de los pacientes y algunos tuvieron transitoriamente hipotiroidismo, hipertiroidismo o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos previos al tratamiento están en mayor riesgo de disfunción tiroidea durante la terapia. La interleuquina-2 ha sido asociada con tiroiditis transitoria sin dolor en el 20% de los pacientes. No se ha informado que los interferones β o γ causen disfunción tiroidea.
Hormonas de crecimiento - Somatrem - Somatropina	El uso excesivo de hormonas tiroideas con hormona de crecimiento pueden acelerar el cierre epifisario. Sin embargo, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta a la hormona de crecimiento.
Ketamina	El uso concurrente puede producir una marcada hipertensión y taquicardia, se recomienda administrar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con hormonas tiroideas.
Broncodilatadores metilxantina	En pacientes hipotiroideos puede ocurrir una disminución

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

24
A. T. T.
TRADAS

335

- (por ej.: Teofilina)	en el clearance de teofilina que vuelve a la normalidad cuando se alcanza el estado eutiroideo.
Agentes radiopacos	Las hormonas tiroideas pueden disminuir la absorción de ^{123}I , ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
Simpaticomiméticos	El uso concurrente puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria cuando los agentes simpaticomiméticos son administrados a pacientes con enfermedad arterial coronaria.
Hidrato de cloral Diazepam Ethionamida Lovastatina Metoclopramida 6-Mercaptopurina Nitroprusiato Para-aminosalicilato sódico Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tiazídicos	Estos agentes han sido asociados con alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas y/o de TSH por varios mecanismos.

Anticoagulantes orales: La levotiroxina aumenta la respuesta al tratamiento con anticoagulantes orales. Por lo tanto, una disminución en la dosis de anticoagulantes puede ser justificada con la corrección del estado hipotiroideo o cuando se incrementa la dosis de levotiroxina. El tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitoreado para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosis (Ver **Tabla 1**).

Glucósidos digitálicos: El efecto terapéutico de los glucósidos digitálicos puede estar reducido por la levotiroxina. Los niveles séricos pueden estar disminuidos cuando un paciente hipotiroideo se hace eutiroideo, necesitando un aumento en la dosis del glucósido digitálico.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): Informes indican que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) pueden aumentar los requerimientos de hormona tiroidea en pacientes que reciben tratamiento con tiroxina. Se desconoce si esto sucede con todas las estatinas. Puede ser necesario un estrecho monitoreo de la función tiroidea y un adecuado ajuste de la dosis cuando se coadministre tiroxina y estatinas.

Inhibidores de tirosina kinasa: El tratamiento con algunos inhibidores de tirosina kinasa (por ej.: Imatinib y sunitinib) se asoció con un incremento en la dosis requerida de levotiroxina en pacientes hipotiroideos.

Interacciones con los alimentos: El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de levotiroxina requiriendo ajuste en la dosis. La harina de soja (alimento infantil), alimentos a base de semillas de algodón, nuez y fibra dietaria pueden combinarse y disminuir la absorción de la levotiroxina sódica en el tracto GI (Ver **Tabla 1**).

Interacciones con análisis de laboratorio: Deben tenerse en cuenta los cambios en la concentración de TBG al interpretar los valores de T_4 y T_3 . En tales casos, se debe medir la hormona no ligada (libre). El embarazo, los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno aumentan las concentraciones de TBG. Las concentraciones de TBG también pueden aumentar durante una hepatitis infecciosa. Se observan disminuciones en las concentraciones de TBG en nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad hepática severa, acromegalia, y después de terapia andrógena o con corticosteroides (Ver **Tabla 1**). Existen descripciones de globulinemias de ligadura de hiper o hipotiroxina familiar. La incidencia de la deficiencia de TBG se aproxima a 1 en 9.000.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

No se ha confirmado un informe que asocia a un prolongado tratamiento hormonal tiroideo con cáncer de mama y las pacientes en terapia con Levotiroxina, para condiciones establecidas, no deben discontinuar la terapia. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para confirmar la evaluación del potencial carcinogénico, la mutagenicidad o deterioro de la fertilidad en machos o hembras.

Embarazo:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



Las hormonas tiroideas no cruzan la barrera placentaria con facilidad. A la fecha la experiencia clínica no indica ningún efecto adverso sobre el feto cuando se administran hormonas tiroideas a las mujeres embarazadas. Basándose en los conocimientos actuales, no se debe discontinuar la terapia de reemplazo tiroideo a mujeres hipotiroideas durante el embarazo.

Lactancia:

Se excretan cantidades mínimas de hormonas tiroideas en la leche humana. La hormona tiroidea no se halla asociada con reacciones adversas graves y no se conoce que posea un potencial tumorigeno. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administra hormona tiroidea a mujeres en el período de lactancia.

Uso pediátrico:

El diagnóstico e institución de terapia para el cretinismo debe hacerse lo más pronto posible después del nacimiento para evitar una deficiencia en el desarrollo. Los estudios de determinación de T_4 y TSH identificarán a este grupo de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS:

Los pacientes que son sensibles a la lactosa pueden exhibir intolerancia a levotiroxina puesto que esta sustancia se usa en la elaboración del producto.

Son infrecuentes las reacciones adversas fuera de aquellas indicativas de hipertiroidismo debido a sobredosis terapéutica, ya sea inicialmente o durante el período de mantenimiento (Ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

La clasificación de frecuencias es desconocida para estas reacciones adversas debido a la falta de robustez de los datos de los estudios clínicos para determinar frecuencias estimadas con precisión.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupción de la piel, prurito y reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento de apetito, retorcijones abdominales, náuseas, vómitos y diarrea.

Trastornos del sistema nervioso: Excitabilidad, insomnio, inquietud, cefalea, temblores, convulsiones.

Se ha reportado raramente, especialmente en niños, casos de pseudotumor cerebri (hipertensión intracraneal benigna).

Trastornos cardíacos: Dolor anginoso, arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión sanguínea, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Sudor, rubor, pérdida de cabello.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: Calambres musculares, debilidad muscular, disminución de la densidad mineral ósea.

Dosis excesivas pueden resultar en craneosinostosis en bebés y cierre prematuro de la epífisis en niños con compromiso de la altura en el adulto.

Trastornos del sistema reproductor y trastornos mamarios: Irregularidades menstruales, alteraciones de la fertilidad.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga, intolerancia al calor, fiebre, pérdida excesiva de peso.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Una dosificación excesiva de la medicación tiroidea puede resultar en síntomas de hipertiroidismo. Sin embargo, como los efectos no aparecen inmediatamente, los síntomas pueden no apreciarse por un período de 1 a 3 semanas después de haber comenzado el régimen de dosis. Los signos y síntomas de sobredosis más habituales son agitación, confusión, irritabilidad, pérdida de peso, palpitaciones, nerviosismo, diarrea y espasmos abdominales, sudor, midriasis, taquicardia, arritmias cardíacas, taquipnea, angina de pecho, temblores, cefalea, insomnio, intolerancia al calor y fiebre. Si se observan síntomas de sobredosis se debe discontinuar la medicación durante varios días y reinstaurar el tratamiento a un nivel inferior de dosis.

Los análisis de laboratorio para determinar T_3 y T_4 séricos y el índice de tiroxina libre será elevado durante el período de sobredosis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.F. 15478

Las complicaciones que pueden presentarse como resultado de la condición hipermetabólica inducida, pueden incluir insuficiencia cardíaca y muerte por arritmia o falla cardíaca.

Tratamiento de la sobredosis:

El objetivo del tratamiento es la restauración clínica y bioquímica del estado eutiroideo por la omisión o reducción de la dosis de levotiroxina, y de otras medidas que se necesiten dependiendo del estado clínico.

Si se observan signos y síntomas de sobredosis, la dosificación debe reducirse o se debe discontinuar temporariamente la terapia. Se puede reinstaurar el tratamiento a una dosis menor. La función del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo normal se restablece en pacientes normales en un plazo de 6 a 8 semanas después de la supresión de la terapia tiroidea.

El tratamiento de una sobredosis aguda masiva de hormona tiroidea debe ser orientado para reducir la absorción gastrointestinal de las drogas y contrarrestar los efectos centrales y periféricos, principalmente aquellos que incrementan la actividad simpática. El tratamiento es sintomático y de soporte. Puede ser administrado oxígeno y mantener la ventilación. Se pueden indicar glucósidos cardíacos si se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva. Si fuera necesario deben instituirse medidas para controlar la fiebre, hipoglucemia o pérdidas de líquidos. Se han utilizado con éxito sustancias antiadrenérgicas, particularmente propranolol, en el tratamiento de la actividad simpática incrementada. Inicialmente, si no existen contraindicaciones para su uso, propranolol se administra en forma endovenosa a dosis de 1 a 3 mg durante un período de 10 minutos o por vía oral, 80 a 160 mg/día. Otras medidas adicionales que pueden adoptarse, incluyen la administración de colestiramina, para interferir con la absorción de tiroxina y glucocorticoides para inhibir la conversión de T₄ a T₃. Para un manejo adicional de la sobredosis debería adecuarse a la práctica clínica o a las recomendaciones de los centros de toxicología, cuando estuvieran disponibles.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Información para el paciente:

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con preparados tiroideos y a los padres de niños bajo terapia tiroidea, que:

1. Esencialmente, la terapia de reemplazo debe continuarse de por vida, con la excepción de casos de hipotiroidismo transitorio, que generalmente se asocia con tiroiditis, y en aquellos pacientes sujetos a una prueba terapéutica con la droga.
2. Durante el transcurso de la terapia deben informar inmediatamente sobre cualquier signo o síntoma de toxicidad de la hormona tiroidea, por ejemplo, dolor de pecho, aumento del ritmo de pulsaciones, palpitaciones, sudor excesivo, intolerancia al calor, nerviosismo, o cualquier otro evento inusual.
3. En caso de diabetes mellitus concomitante, puede necesitarse un reajuste en la dosis diaria de la medicación antidiabética a medida que se logra el reemplazo de hormona tiroidea. Si se detiene la medicación tiroidea, debe efectuarse una reducción de la dosis de insulina o de la sustancia hipoglucémica oral, para evitar hipoglucemia. En todo momento es imprescindible efectuar un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa en orina en dichos pacientes.
4. En caso de terapia oral anticoagulante simultánea, el tiempo de protrombina debe medirse frecuentemente para determinar si es necesario reajustar la dosis de anticoagulante oral.
5. Los niños pueden sufrir pérdida parcial del cabello en los primeros meses de terapia tiroidea, pero esto es generalmente un fenómeno transitorio y, por regla general, posteriormente se recupera.

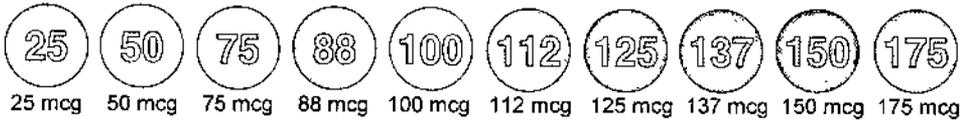
Pruebas de laboratorio: El seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento puede realizarse mediante análisis de laboratorio, tales como tiroxina (T₄) en suero, tri-iodo-tironina en suero (T₃), Índice de tiroxina libre y niveles sanguíneos de hormona de estimulación tiroidea (TSH).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 50 y 100 comprimidos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAVA GARRANDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



CONSERVACIÓN:

A una temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz.

5335

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 22.058.

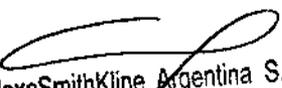
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico

Elaborado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS12

Fecha de la última revisión: .../.../.... Disp.N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA CARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 45478