



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

DISPOSICIÓN Nº

2640

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES, 27 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003923-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SYNTHROID / LEVOTIROXINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 25mcg – 50mcg – 75mcg – 88mcg – 100mcg – 112mcg – 125mcg – 137mcg – 150mcg – 175mcg – 200mcg – 300mcg, aprobada por Certificado Nº 50.494.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Que a fojas 160 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SYNTHROID / LEVOTIROXINA SODICA, aprobada por Certificado N° 50.494 y Disposición N° 5078/02, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 94 a 111, 112 a 129 y 130 a 147.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5078/02 los prospectos autorizados por las fojas 94 a 111, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.494 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N°

2640

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003923-10-0

DISPOSICION N°

2640

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2640** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.494 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SYNTHROID / LEVOTIROXINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 25mcg – 50mcg – 75mcg – 88mcg – 100mcg – 112mcg – 125mcg – 137mcg – 150mcg – 175mcg – 200mcg – 300mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5078/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006689-02-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6349/08.-	Prospectos de fs. 94 a 111, 112 a 129 y 130 a 147, corresponde desglosar de fs. 94 a 111.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.494 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{27 MAY 2010}del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-003923-10-0

DISPOSICIÓN N° **2640**

js

DR. CARLOS CHALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2640



PROYECTO DE PROSPECTO

SYNTHROID®

Listas N° 10118, 10119, 10120, 10121, 10122, 10123, 10124, 10125, 10126

LEVOTIROXINA SODICA

Comprimidos - Expendio bajo receta - Industria Norteamericana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de SYNTHROID® 25 mcg contiene: Levotiroxina sódica, 25 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Amarillo FD&CN° 6, laca aluminica; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 50 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 50 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 75 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 75 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Rojo FD&C N°40, laca aluminica; Color Azul FD&C N°2, laca aluminica; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 88 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 88 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica; Color D&C Olive Lake Blend; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 100 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 100 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica; Color Amarillo D&C N°6, laca aluminica; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 112 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 112 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Rojo Mezcla D&C N° 9570; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 125 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 125 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Laca Marrón, mezcla; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 137 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 137 mcg; Excipientes: Lactosa monohidrato; Azúcar para confituras; Acacia; Povidona USP; Estearato de magnesio; Talco; Color Azul FD&C N°1, laca aluminica; Agua purificada, c.s.

Cada comprimido de SYNTHROID® 150 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 150 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Azul FD&C N°2, laca aluminica; Agua purificada.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial, Av. Valentín Vergara 7989
1891BUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366





2640



Cada comprimido de SYNTHROID® 175 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 175 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Azul FD&C N°1, laca aluminica; Color Rojo D&C laca mezcla; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 200 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 200 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Rojo FD&C N°40, laca aluminica; Agua purificada.

Cada comprimido de SYNTHROID® 300 mcg. contiene: Levotiroxina sódica, 300 mcg; Excipientes: Acacia; Azúcar impalpable; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Povidona; Talco; Color Azul FD&C N°1, laca aluminica; Color Amarillo FD&C N°6, laca aluminica; Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica; Agua purificada.

Los siguientes son los colorantes aditivos según la concentración del comprimido:

Concentración (mcg)	Colorante Aditivo
25	Color Amarillo FD&CN° 6, laca aluminica
50	Ninguno
75	Color Rojo FD&C N°40, laca aluminica, Color Azul FD&C N°2, laca aluminica
88	Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica; Color D&C Olive Lake Blend
100	Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica; Color Amarillo D&C N°6, laca aluminica
112	Color Rojo Mezcla D&C N° 9570
125	Laca Marrón, mezcla
150	Color Azul FD&C N°2, laca aluminica
175	Color Azul FD&C N°1, laca aluminica; Color Rojo D&C, laca mezcla
200	Color Rojo FD&C N°40, laca aluminica
300	Color Azul FD&C N°1, laca aluminica; Color Amarillo FD&C N°6, laca aluminica; Color Amarillo D&C N°10, laca aluminica

ACCION TERAPEUTICA

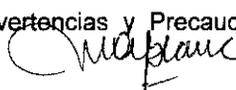
Hormonoterapia tiroidea.

INDICACIONES

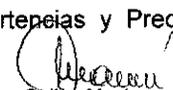
Synthroid se emplea para las siguientes indicaciones:

Hipotiroidismo – Como terapéutica de reemplazo o complementaria en el hipotiroidismo congénito o adquirido de cualquier etiología, a excepción del hipotiroidismo transitorio durante la fase de recuperación de la tiroiditis subaguda. Las indicaciones específicas incluyen: hipotiroidismo primario (tiroideo), secundario (hipofisario) y terciario (hipotalámico) e hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo primario puede ser consecuencia de deficiencia funcional, atrofia primaria o ausencia congénita parcial o total de la glándula tiroidea, o de los efectos de una cirugía, radiación o fármacos, con o sin presencia de bocio.

Supresión de la TSH hipofisaria para el tratamiento o prevención de distintos tipos de bocios eutiroideos (Ver Advertencias y Precauciones), tales como nódulos tiroideos (Ver Advertencias y Precauciones),


 Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.


 Dra. Celina Marun

Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.


 celina.marun@abbott.com

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B° 891 EJE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel: 54 11 4229 4245
 Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



2640



tiroiditis linfocítica subaguda o crónica (tiroiditis de Hashimoto), bocio multinodular (Ver Advertencias y Precauciones) y como coadyuvante del tratamiento quirúrgico y con yodo radioactivo en el carcinoma tiroideo tirotrófico-dependiente bien diferenciado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La secreción y síntesis de las hormonas tiroideas son reguladas por el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. La hormona liberadora de tirotrófina (TRH) liberada del hipotálamo estimula la secreción de la hormona estimuladora de tirotrófina (TSH) desde la anterohipófisis. La TSH, a su vez, es el estímulo fisiológico para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, L-tiroxina (T_4) y L-triiodotironina (T_3), por la glándula tiroidea. Los niveles séricos circulantes de la T_3 y T_4 ejercen un efecto de retroalimentación sobre la secreción de la TRH y TSH. Cuando los niveles séricos de T_3 y T_4 aumentan, la secreción de TRH y TSH disminuye. Cuando los niveles de las hormonas tiroideas disminuyen, aumenta la secreción de TRH y TSH.

Aún no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas ejercen sus acciones fisiológicas, pero se cree que ejercen sus principales efectos mediante el control de la transcripción del ADN y de la síntesis proteica. La T_3 y T_4 difunden dentro del núcleo celular y se unen a las proteínas receptoras de hormonas tiroideas ligadas al ADN. Este complejo receptor nuclear hormonal activa la transcripción del gen y síntesis del ARN mensajero y de las proteínas citoplásmicas.

Las hormonas tiroideas regulan múltiples procesos metabólicos y desempeñan un papel esencial en el crecimiento y desarrollo normal y en la maduración normal del sistema nervioso central y de los huesos. Las acciones metabólicas de las hormonas tiroideas incluyen aumento de la respiración celular y la termogénesis, así como también del metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Los efectos anabólicos proteicos de las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal. Los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas se deben principalmente a la T_3 , gran parte de la cual (aproximadamente el 80%) deriva de la desyodación de la T_4 en los tejidos periféricos.

La Levotiroxina, en dosis individualizadas según la respuesta del paciente, es eficaz como terapéutica de reemplazo o complementaria en el hipotiroidismo de cualquier etiología, a excepción del 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 para el tratamiento o prevención de distintos tipos de bocios eutiroideos, tales como nódulos tiroideos, tiroiditis de Hashimoto, bocio multinodular y como tratamiento coadyuvante en el carcinoma tiroideo tirotrófico-dependiente bien diferenciado (Ver Indicaciones, Precauciones y Posología – Forma de Administración).

Farmacocinética

Absorción: La absorción desde el tracto gastrointestinal de la T_4 administrada por vía oral oscila entre el 40% y 80%. La mayor parte de la dosis de Levotiroxina se absorbe del yeyuno y del íleon superior. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de Synthroid en comparación con una dosis nominal similar de

Maria Blanc
Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Celina Marun
Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7959
LAB 100E Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

25648



solución oral de Levotiroxina sódica es de aproximadamente un 93%. La absorción de T_4 aumenta con el ayuno y disminuye en pacientes con síndrome de malabsorción y en aquellos que ingieren ciertos alimentos tales como fórmulas infantiles con soja. La fibra dietética disminuye la biodisponibilidad de la T_4 . La absorción también puede disminuir con la edad. Además, diversos medicamentos y alimentos afectan la absorción de T_4 (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas e Interacciones con las comidas).

Distribución: Más del 99% de las hormonas tiroideas circulantes se unen a las proteínas plasmáticas, incluida la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y la albúmina fijadora de tiroxina (TBA), con grados y afinidades que varían según la hormona. La mayor afinidad de la TBG y de la TBPA por la T_4 explica en parte los mayores niveles séricos, el clearance metabólico más lento y la vida media más prolongada de la T_4 en comparación con la T_3 . Las hormonas tiroideas unidas a las proteínas se encuentran en equilibrio inverso con pequeñas cantidades de hormona libre. Sólo la hormona tiroidea libre es metabólicamente activa. Diversos fármacos y estados fisiológicos alteran la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas e Interacciones con pruebas de laboratorio). Las hormonas tiroideas no atraviesan con facilidad la barrera placentaria (Ver Precauciones, Embarazo).

Metabolismo: La T_4 se elimina en forma lenta (Ver Tabla 1). La vía metabólica principal de la hormona tiroidea es la desyodación secuencial. Aproximadamente el 80% de la T_3 circulante deriva de la T_4 periférica por monodesiodación. El hígado es el principal sitio de degradación de la T_4 y T_3 . La desyodación de la T_4 también se produce en otros sitios, tales como el riñón y otros tejidos. Aproximadamente el 80% de la dosis diaria de T_4 es desiodada para producir cantidades iguales de T_3 y T_3 inversa ($r T_3$). La T_3 y T_3 inversa son luego desiodadas a diiodotironina. Las hormonas tiroideas también se metabolizan a través de la conjugación con el ácido glucurónico y sulfúrico y se excretan directamente en la bilis y en el intestino donde sufren recirculación enterohepática.

Eliminación: Las hormonas tiroideas son principalmente eliminadas por vía renal. Una parte de la hormona conjugada llega al colon inalterada y es eliminada en las heces. Aproximadamente el 20% de la T_4 se elimina en las heces. La excreción urinaria de T_4 disminuye con la edad.

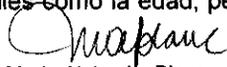
Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de las hormonas tiroideas en pacientes eutiroides

Hormona	Relación en tiroglobulina	Potencia biológica	$T_{1/2}$ (días)	Unión a las proteínas (%) ²
Levotiroxina (T_4)	10 - 20	1	6 - 7 ¹	99,96
Liotironina (T_3)	1	4	< 2	99,5

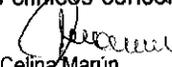
¹ 3 a 4 días en hipertiroidismo, 9 a 10 días en hipotiroidismo - ² Incluye TBG, TBPA y TBA

POSOLÓGIA – FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Principios generales: El objetivo del tratamiento de reemplazo es alcanzar y mantener un estado eutiroides clínico y bioquímico. El objetivo del tratamiento de supresión es inhibir el crecimiento y/o la función del tejido tiroideo anormal. La dosis adecuada de Synthroid para lograr estos objetivos depende de varios factores, tales como la edad, peso, estado cardiovascular del paciente. Otros estados clínicos concomitantes,


Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Celina Marún

Directora de Regulatory Affairs – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989,
1991EJF, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



2640

5

incluido embarazo, medicaciones concomitantes y la naturaleza específica de la afección tratada (Ver Advertencias y Precauciones). En consecuencia, las siguientes recomendaciones constituyen sólo una orientación posológica. La dosis debe individualizarse y ajustarse conforme a la evaluación periódica de la respuesta clínica del paciente y los parámetros de laboratorio (Ver Precauciones, Pruebas de Laboratorio).

Synthroid se administra como una dosis única diaria, preferentemente media a una hora antes del desayuno. Synthroid debe administrarse con por lo menos cuatro (4) horas de diferencia de otros medicamentos que interfieran con su absorción (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas). Debido a la vida media prolongada de la Levotiroxina, el efecto terapéutico máximo de la dosis administrada de Synthroid se obtiene a las 4-6 semanas.

Se recomienda precaución cuando se administre Synthroid en pacientes con trastornos cardiovasculares subyacentes, en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia suprarrenal concomitante (Ver Precauciones).

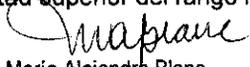
Poblaciones específicas de pacientes

Hipotiroidismo en adultos y en niños con crecimiento y pubertad completados (Ver Advertencias y Precauciones, Pruebas de Laboratorio): El tratamiento puede iniciarse con dosis plenas de reemplazo en individuos menores de 50 años sin otras enfermedades y en aquellos mayores de 50 años recientemente tratados por hipertiroidismo o que han sido hipotiroideos pero únicamente por un breve periodo (es decir, unos meses). La dosis plena media de reemplazo es de aproximadamente 1,7 mcg/kg/día de Synthroid (por ejemplo, 100-125 mcg/día para un adulto de 70 kg). Los pacientes mayores pueden requerir menos de 1 mcg/kg/día. Pocos pacientes necesitan dosis mayores a 200 mcg/día. Una respuesta inadecuada a dosis diarias de 300 es poco frecuente y puede sugerir malabsorción, pobre respuesta del paciente, y/o interacciones medicamentosas.

La dosis inicial recomendada para la mayoría de los pacientes mayores de 50 años o para pacientes menores de 50 años con cardiopatías subyacentes es de 25-50 mcg/día Synthroid, con incrementos graduales a intervalos de 6-8 semanas, si fuera necesario. La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada con cardiopatías es de 12,5-25 mcg/día de Synthroid, con incrementos graduales a intervalos de 4-6 semanas. En general, la dosis de Synthroid se ajusta con incrementos de 12,5-25 mcg hasta que el paciente con hipotiroidismo primario sea clínicamente eutiroideo y la TSH sérica se normalice.

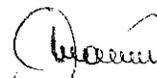
En pacientes con hipotiroidismo severo, la dosis inicial recomendada de Synthroid es de 12,5-25 mcg/día con incrementos de 25 mcg/día cada 2-4 semanas y evaluaciones clínicas y de laboratorio hasta la normalización del nivel de TSH.

En pacientes con hipotiroidismo secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico), la dosis de Synthroid deberá titularse hasta que el paciente sea clínicamente eutiroideo y el nivel sérico de T₄ libre se encuentre en la mitad superior del rango normal.



Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Celina Marín

Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Posología pediátrica – Hipotiroidismo congénito o adquirido (Ver Precauciones, Pruebas de Laboratorio);

En general, el tratamiento con Synthroid deberá instituirse con dosis plenas de reemplazo tan pronto como sea posible. Las demoras en el diagnóstico y comienzo del tratamiento pueden tener efectos perjudiciales sobre el desarrollo y crecimiento físico e intelectual del niño. Deberá evitarse el tratamiento insuficiente o excesivo (Ver Precauciones, Empleo pediátrico).

En lactantes y niños que no puedan ingerir los comprimidos enteros, Synthroid puede administrarse triturando los comprimidos y disolviéndolos con un poco (5-10 ml ó 1-2 cucharaditas) de agua, leche materna o fórmulas infantiles sin contenido de soja. La suspensión obtenida podrá administrarse con una cucharita o un gotero. **No conservar la suspensión preparada.** No deben emplearse alimentos o fórmulas infantiles que contengan gran cantidad de fibra de soja o hierro para la administración de Levotiroxina sódica (Ver Precauciones, Interacciones con las comidas). El comprimido triturado también puede espolvorearse sobre pequeñas porciones del alimento, por ejemplo cereal cocido o puré de manzana.

A los efectos de asegurar la máxima absorción, se recomienda administrar Synthroid media a una hora antes del desayuno. Sin embargo, si la dieta/horas de sueño/programa de actividades del niño es tal que impide tomarlo en este horario, entonces deberá tomarse con regularidad. Si Synthroid se administra con las comidas, debe tomarse todos los días con las comidas. Si se cambia de la administración en ayunas, entonces 6 a 8 semanas después de comenzar a tomarlo con las comidas, se deberá realizar otro análisis de TSH para asegurarse que el niño esté recibiendo la cantidad adecuada de Levotiroxina.

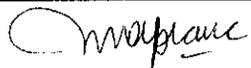
Neonatos: La dosis inicial recomendada de Synthroid en neonatos es de 10–15 mcg/kg/día. Deberá considerarse una dosis inicial inferior (por ejemplo, 25 mcg/día) en neonatos con riesgo de insuficiencia cardíaca y un aumento a las 4-6 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y de laboratorio al tratamiento. En lactantes con concentraciones séricas de T₄ muy bajas (<5 mcg/dl) o indetectables, la dosis inicial recomendada es de 50 mcg/día de Synthroid.

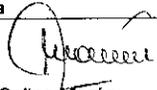
Lactantes y niños: El tratamiento con Synthroid se inicia habitualmente con dosis plenas de reemplazo, disminuyéndose la dosis recomendada por peso corporal de acuerdo con la edad (Ver Tabla 2). Sin embargo, en niños con hipotiroidismo crónico o severo, se recomienda una dosis inicial de 25 mcg/día de Synthroid con incrementos de 25 mcg cada 2-4 semanas hasta alcanzar el efecto deseado.

La hiperactividad en niños de mayor edad podrá reducirse con una dosis inicial equivalente a un cuarto de la dosis plena de reemplazo recomendada, aumentándola luego de a un cuarto por semana hasta alcanzar la dosis plena de reemplazo recomendada.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas de Levotiroxina sódica para hipotiroidismo infantil

Edad	Dosis diaria por kg de peso*
0-3 meses	10-15 mcg/kg/día
3-6 meses	8-10 mcg/kg/día
6-12 meses	6-8 mcg/kg/día


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.


 Dra. Celina Marín
 Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.





26400

Tabla 2: Recomendaciones posológicas de Levotiroxina sódica para hipotiroidismo infantil

Edad	Dosis diaria por kg de peso ^a
1-5 años	5-6 mcg/kg/día
6-12 años	4-5 mcg/kg/día
>12 años, pero con crecimiento y pubertad incompletos	2-3 mcg/kg/día
Crecimiento y pubertad finalizados	1,7 mcg/kg/día

^a La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y los parámetros de laboratorio (Ver Precauciones, Pruebas de laboratorio y Empleo pediátrico).

Embarazo: El embarazo puede aumentar los requerimientos de Levotiroxina (Ver Precauciones, Embarazo).

Hipotiroidismo subclínico: El tratamiento del hipotiroidismo subclínico puede requerir una dosis más baja de Synthroid (por ejemplo, 1 mcg/kg/día) que la dosis plena de reemplazo para normalizar la concentración sérica de TSH. Los pacientes que no requieran tratamiento deberán ser controlados una vez por año para detectar variaciones en el estado clínico y en los parámetros tiroideos de laboratorio.

Supresión de la TSH en nódulos tiroideos y cáncer tiroideo bien diferenciado: No se ha establecido en estudios controlados el nivel óptimo de supresión de la TSH en estas situaciones. Además, la eficacia de la supresión de la TSH en nódulos benignos es discutible. Por lo tanto, deberá individualizarse la dosis de Synthroid administrada para la supresión de la TSH en función de la enfermedad específica y del paciente a ser tratado. La Levotiroxina se emplea como coadyuvante del tratamiento con yodo radioactivo o quirúrgico en el carcinoma tiroideo bien diferenciado (papilar y folicular). En general, la secreción de TSH se suprime a <0,1 mU/litro y esto habitualmente requiere dosis de Synthroid mayores de 2 mcg/kg/día. Sin embargo, en pacientes con tumores de alto riesgo, el nivel óptimo de supresión de la TSH puede ser <0,01 mU/litro. Para el tratamiento de nódulos benignos y bocio multinodular no tóxico, se obtiene supresión de la TSH a niveles más elevados (por ejemplo: 0,1 a 0,5 ó 1,0 mU/litro) que los empleados para el tratamiento del cáncer de tiroides. La Levotiroxina sódica está contraindicada si la TSH sérica ya está suprimida debido al riesgo de precipitar tirotoxicosis manifiesta (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

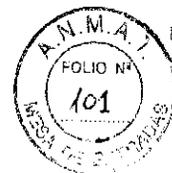
Coma mixedematoso: El coma mixedematoso es una emergencia con riesgo para la vida, que se caracteriza por circulación deficiente e hipometabolismo, y puede producir una absorción gastrointestinal imprevisible de la Levotiroxina sódica. En consecuencia, no se recomiendan los productos hormonales tiroideos orales, tales como Synthroid, en estos casos. Deberán administrarse productos hormonales tiroideos formulados para administración endovenosa.

CONTRAINDICACIONES

La Levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel sérico suprimido de TSH con niveles normales de T₃ y T₄) o manifiesta no tratada de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo de miocardio. La Levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal no corregida dado que las hormonas tiroideas pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar el

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



2640



clearance metabólico de los glucocorticoides (Ver Precauciones). Synthroid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes inactivos de Synthroid Comprimidos (Ver Descripción, Componentes inactivos).

ADVERTENCIAS

Las hormonas tiroideas, ya sea solas o con otros agentes terapéuticos, no deben emplearse para el tratamiento de la obesidad. En pacientes eutiroideos, las dosis que se encuentran dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios, son ineficaces para bajar de peso. Dosis más elevadas pueden producir manifestaciones de toxicidad serias o hasta potencialmente mortales, particularmente cuando se administran junto con aminas simpaticomiméticas, tales como las que se emplean por sus efectos anorexígenos. Tampoco se justifica para el tratamiento de la infertilidad masculina o femenina a menos que esté asociada con hipotiroidismo.

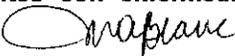
En pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad tiroidea nodular, especialmente en ancianos o en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, el tratamiento con Levotiroxina está contraindicado si el nivel sérico de TSH ya está suprimido debido al riesgo de precipitar tirotoxicosis manifiesta (Ver Contraindicaciones). Si el nivel sérico de TSH no está suprimido, Synthroid deberá emplearse con precaución junto con un cuidadoso control de la función tiroidea para detectar evidencia de hipertiroidismo y monitoreo clínico por posibles signos y síntomas cardiovasculares adversos asociados con el hipertiroidismo.

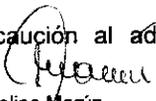
PRECAUCIONES

Generales: La Levotiroxina posee un índice terapéutico estrecho. Independientemente de su indicación, es necesario realizar una cuidadosa titulación de la dosis para evitar las consecuencias del tratamiento excesivo o insuficiente. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el crecimiento y desarrollo, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductora, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal y metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Debido a que muchas drogas interactúan con la Levotiroxina sódica, se requerirán ajustes en la dosificación para mantener la respuesta terapéutica (Ver Interacciones medicamentosas).

Efectos sobre la densidad mineral ósea: En las mujeres, el tratamiento prolongado con Levotiroxina ha sido asociado con mayor resorción ósea y, por consiguiente, disminución de la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas tratados con dosis de Levotiroxina sódica más elevadas que las dosis sustitutivas o en mujeres tratadas con dosis supresivas. Esta mayor resorción ósea puede estar asociada con elevación de los niveles séricos y excreción urinaria de calcio y fósforo, elevación de la fosfatasa alcalina ósea y niveles séricos de hormonas paratiroideas suprimidos. Por lo tanto, se recomienda administrar a las pacientes la dosis efectiva más baja posible de Levotiroxina sódica para alcanzar la respuesta clínica y bioquímica deseada.

Pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente: Se recomienda precaución al administrar

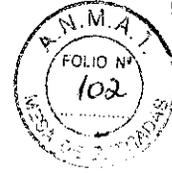

Dra. María Alejandra Blánc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891R&E, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



2640

Levotiroxina sódica a pacientes con trastornos cardiovasculares y en los ancianos que presentan mayor riesgo de cardiopatía oculta. En estos pacientes, el tratamiento con Levotiroxina sódica deberá iniciarse con dosis más bajas que las recomendadas para individuos más jóvenes o para pacientes sin enfermedades cardíacas (Ver Advertencias; Precauciones, Empleo en geriatría y Posología – Forma de Administración). En presencia o exacerbación de síntomas cardíacos, se deberá reducir la dosis de Levotiroxina sódica o interrumpir su administración por una semana y luego reiniciarla con precaución con una dosis más baja. El tratamiento con dosis excesivas de Levotiroxina sódica puede producir efectos cardiovasculares adversos tales como aumento de la frecuencia cardíaca, engrosamiento de la pared cardíaca y aumento de la contractilidad cardíaca, así como precipitar angina o arritmias. Los pacientes con enfermedad coronaria tratados con Levotiroxina sódica deberán ser controlados estrechamente durante los procedimientos quirúrgicos, dado que la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas puede ser mayor en pacientes tratados con Levotiroxina. La administración concomitante de Levotiroxina y agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad coronaria puede precipitar una insuficiencia coronaria.

Pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad tiroidea nodular: Se recomienda precaución al administrar Levotiroxina sódica a pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad tiroidea nodular para evitar la tirotoxicosis (Ver Advertencias). Si la TSH sérica ya está suprimida, no deberá administrarse Levotiroxina sódica (Ver:Contraindicaciones).

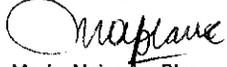
Trastornos endocrinos asociados: Deficiencias hormonales hipotalámicas/hipofisarias: En pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, se deberán considerar además las deficiencias hormonales hipotalámicas/hipofisarias, y en caso de diagnosticarse, se deberán tratar por insuficiencia suprarrenal (Ver Precauciones, Síndrome poliglandular autoinmune).

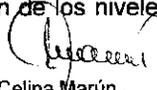
Síndrome poliglandular autoinmune: En ocasiones, puede manifestarse tiroiditis autoinmune crónica asociada con otros trastornos autoinmunes, tales como insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y diabetes mellitus insulino dependiente. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deberán ser tratados con glucocorticoides de reemplazo antes de iniciar el tratamiento con Levotiroxina sódica. De lo contrario, se precipitaría una crisis suprarrenal aguda al iniciar el tratamiento hormonal tiroideo, debido al mayor clearance metabólico de los glucocorticoides por la hormona tiroidea. Podrá ser necesario aumentar la dosis de los regímenes terapéuticos antidiabéticos de pacientes con diabetes mellitus tratados con Levotiroxina sódica (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas).

Otros trastornos clínicos asociados: Los lactantes con hipotiroidismo congénito están expuestos a un mayor riesgo de presentar otras anomalías congénitas, siendo las más comunes las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular).

Pruebas de Laboratorio

Generales: El diagnóstico de hipotiroidismo se confirma mediante la determinación de los niveles de TSH


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.


 Dra. Celina Marín
 Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EPE, Ing. Alan Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
 Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



22664 9

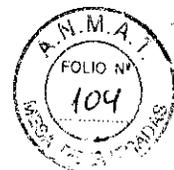
con una prueba de sensibilidad (sensibilidad $\leq 0,1$ mUI/litro en el ensayo de segunda generación o sensibilidad $\leq 0,01$ mUI/litro en el ensayo de tercera generación) y dosaje de T_4 libre. La conveniencia del tratamiento se determina mediante evaluaciones periódicas de los análisis de laboratorio correspondientes y evaluaciones clínicas. La elección de las pruebas de laboratorio depende de varios factores tales como la etiología de la enfermedad tiroidea subyacente, presencia de estados clínicos concomitantes, incluido embarazo y empleo de medicamentos concomitantes (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas e Interacciones con pruebas de laboratorio). Una evidencia clínica y de laboratorio persistente de hipotiroidismo a pesar de la administración de una dosis de reemplazo aparentemente adecuada de Synthroid puede indicar malabsorción oral, incumplimiento por parte del paciente, interacciones farmacológicas o menor potencia de la T_4 del producto.

Adultos: En pacientes adultos con hipotiroidismo primario (tiroideo), se podrán emplear sólo los niveles séricos de TSH (mediante prueba de sensibilidad) para controlar el tratamiento. La frecuencia del monitoreo de la TSH durante la titulación de las dosis de Synthroid depende de la situación clínica pero generalmente se recomienda realizarlo a intervalos de 6-8 semanas hasta su normalización. En pacientes que iniciaron recientemente el tratamiento con Synthroid y cuyos niveles de TSH en suero se normalizaron o en pacientes a los que se les modificó la dosis o la marca de Levotiroxina, se deberá determinar la concentración sérica de TSH después de 8-12 semanas. Una vez alcanzada la dosis óptima de reemplazo, el control clínico (examen físico) y bioquímico podrá realizarse cada 6-12 meses, según el estado clínico, y cuando se produzca una modificación en el estado del paciente. Se recomienda realizar un examen físico y un dosaje de TSH sérica por lo menos una vez al año en pacientes tratados con Synthroid (Ver Advertencias, Precauciones y Posología – Forma de Administración).

Niños: En pacientes con hipotiroidismo congénito, se deberá evaluar la suficiencia del tratamiento de reemplazo mediante dosaje sérico de TSH (con prueba de sensibilidad) y T_4 total o libre. Durante los primeros tres años de vida, la T_4 total o libre en suero deberá mantenerse en todo momento dentro de la mitad superior del rango normal. Si bien el objetivo del tratamiento es también normalizar el nivel sérico de TSH, no siempre es posible en un pequeño porcentaje de pacientes, particularmente en los primeros meses de tratamiento. La TSH puede no normalizarse por un reajuste del umbral de retroalimentación hipofisario-tiroideo como consecuencia de hipotiroidismo in utero. La imposibilidad de la T_4 sérica de aumentar hasta la mitad superior del rango normal dentro de las 2 semanas de iniciar el tratamiento con Synthroid y/o de la TSH sérica de disminuir por debajo de 20 mUI/litro dentro de las 4 semanas alertará al médico sobre la posibilidad de que el niño no esté recibiendo el tratamiento adecuado. Se deberá realizar una indagación respecto del cumplimiento, de la dosis administrada y del método de administración antes de aumentar la dosis de Synthroid. La frecuencia recomendada para el control de la TSH y T_4 total o libre en niños es la siguiente: a las 2 y 4 semanas de iniciado el tratamiento; cada 1-2 meses durante el primer año de vida; cada 2-3 meses entre el año y los 3 años de edad y cada 3 a 12 meses posteriormente, hasta

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



2640

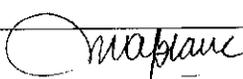
completar el crecimiento. Podrán necesitarse intervalos más frecuentes de monitoreo si se sospecha de incumplimiento o se obtienen valores anormales. Se recomienda realizar un dosaje de TSH y T_4 y un examen físico, si estuviera indicado, cada 2 semanas después de modificar la dosis de Synthroid. A intervalos regulares se realizará un examen clínico de rutina, junto con una evaluación del crecimiento y desarrollo mental y físico y de la maduración ósea (Ver Precauciones, Empleo Pediátrico y Posología – Forma de Administración).

Hipotiroidismo secundario (hipofisario) y terciario (hipotalámico): Se deberá evaluar la suficiencia del tratamiento en pacientes con hipotiroidismo de origen hipofisario o hipotalámico mediante dosajes séricos de T_4 libre, los que deberán mantenerse dentro de la mitad superior del rango normal.

Interacciones medicamentosas

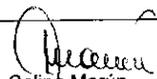
Diversas drogas alteran la farmacocinética y el metabolismo de las hormonas tiroideas (es decir, la absorción, síntesis, secreción, catabolismo, unión a las proteínas y respuesta de los tejidos afectados) y, por ende, pueden alterar la respuesta terapéutica a Synthroid. Además, tanto las hormonas tiroideas como el estado tiroideo ejercen distintos efectos sobre la farmacocinética y acción de otras drogas. En la Tabla 3 se detallan las interacciones entre las drogas y el eje tiroideo. Esta lista puede no estar completa debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje tiroideo o al hallazgo de interacciones antes desconocidas. El médico deberá considerar este hecho y consultar las respectivas fuentes de referencia (prospectos de medicamentos recientemente aprobados, literatura médica) para información adicional en caso de sospechar una interacción medicamentosa con la Levotiroxina.

Tabla 3: Interacciones entre drogas y eje tiroideo	
Droga o clase de drogas	Efecto
Drogas que pueden reducir la secreción de TSH – la reducción no es sostenida; por lo tanto, no se produce hipotiroidismo	
Dopamina/Agonistas dopaminérgicos Glucocorticoides Octreotida	Estos agentes pueden provocar una reducción transitoria de la secreción de TSH cuando se administran 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 las hormonas tiroideas y causar hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Litio Tioamidas Metimazol Propiltiouracilo (PTU) Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida Yoduro (incluso agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El tratamiento prolongado con litio puede producir bocio en hasta el 50% de los pacientes, e hipotiroidismo subclínico o manifiesto en hasta el 20% de los pacientes en ambos casos. Los fetos, neonatos, ancianos y pacientes eutiroideos con enfermedades tiroideas subyacentes (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Graves ya tratados con yodo radioactivo o cirugía) se encuentran entre las personas que son especialmente susceptibles al hipotiroidismo inducido por el yodo. Los agentes colecistográficos orales y la Amiodarona son de excreción lenta y producen hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados administrados por vía parenteral. El tratamiento prolongado con Aminoglutetimida podría producir mínimas reducciones en los niveles de T_4 y T_3 y elevaciones en la TSH, si bien dichos valores permanecen dentro del límite normal en la mayoría de los pacientes.
Drogas que pueden aumentar la secreción de las hormonas tiroideas y causar hipertiroidismo	
Amiodarona Yoduro (incluso agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El yoduro y los agentes que contienen cantidades farmacológicas de yoduro pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con enfermedad de Graves ya tratados con agentes antitiroideos o en pacientes eutiroideos con autonomía tiroidea (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma tiroideo hiperfuncionante). El hipertiroidismo puede desarrollarse en varias semanas y persistir durante varios meses después de la suspensión del tratamiento. La Amiodarona puede inducir hipertiroidismo al originar tiroiditis.



Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Celina Marín

Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



2840



Drogas que pueden reducir la absorción de T ₄ y causar hipotiroidismo	
Antiácidos - Aluminio y magnesio Hidróxidos - Simeticona Secuestradores de ácidos biliares - Colestiramina - Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico - Kayexalato Sulfato ferroso Orlistat Sucralfato	La administración concomitante puede reducir la eficacia de la Levotiroxina al unirse y retrasar o impedir la absorción, y esto podría producir hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la Levotiroxina y es probable que el sulfato ferroso forme un complejo tiroxino-férrico. Administrar la Levotiroxina con por lo menos 4 horas de diferencia con estos agentes. Los pacientes tratados concomitantemente con Orlistat y Levotiroxina deben ser monitoreados por posibles cambios en la función tiroidea.
Drogas que pueden alterar el transporte de T ₄ y T ₃ en suero aunque la concentración de T ₄ libre permanezca normal y, por lo tanto, el paciente se mantenga eutiroides	
Drogas que pueden aumentar la concentración sérica de TBG	Drogas que pueden disminuir la concentración sérica de TBG
Clofibrato Anticonceptivos orales con estrógenos Estrógenos orales Heroína / Metadona 5-Fluorouracilo Mitotano Tamoxifeno	Andrógenos / Esteroides anabólicos Asparaginasa Glucocorticoides Ácido nicotínico de liberación lenta
Drogas que pueden causar desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas	
Furosemida (>80 mg IV) Heparina Hidantoínas Antiinflamatorios no esteroideos - Fenamatos - Fenilbutazona Salicilatos (>2 g/día)	La administración de estos agentes con la Levotiroxina produce un aumento pasajero inicial de T ₄ libre. La administración continua disminuye la concentración sérica de T ₄ y normal de T ₄ libre y de TSH y, por lo tanto, los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben la unión de T ₄ y T ₃ con la TBG y la transtiretina. Luego del aumento inicial de la T ₄ libre sérica, su nivel se normaliza con concentraciones séricas terapéuticas sostenidas de los salicilatos, si bien los niveles de T ₄ total pueden disminuir hasta un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de T ₄ y T ₃	
Drogas que pueden aumentar el metabolismo hepático, con consiguiente hipotiroidismo	
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampicina	La estimulación de la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas metabolizadoras de drogas puede provocar mayor degradación hepática de la Levotiroxina, con mayores requerimientos de Levotiroxina. La Fenitoína y la Carbamazepina reducen la unión de la Levotiroxina a las proteínas séricas y la T ₄ total y libre pueden disminuir en un 20% a 40%, si bien la mayoría de los pacientes presentan niveles séricos normales de TSH y son clínicamente eutiroides.
Drogas que pueden disminuir la actividad de la T ₄ 5'-desidasa	
Amiodarona Antagonistas betaadrenérgicos - (por ej., Propranolol >160 mg/día) Glucocorticoides - (por ej., Dexametasona ≥4 mg/día) Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores enzimáticos reduce la conversión periférica de T ₄ a T ₃ , disminuyendo los niveles de T ₃ . Sin embargo, si bien los niveles séricos de T ₄ son generalmente normales pueden a veces sufrir una ligera elevación. En pacientes tratados con dosis altas de Propranolol (>160 mg/día), los niveles de T ₄ y T ₃ sufren una leve variación, los niveles de TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Cabe destacar que las acciones de determinados antagonistas betaadrenérgicos pueden verse alteradas cuando un paciente hipotiroides pasa al estado eutiroides. La administración de dosis altas de glucocorticoides por un breve periodo puede disminuir la concentración sérica de T ₃ en un 30% con mínima variación en los niveles séricos de T ₄ . Sin embargo, el tratamiento prolongado con glucocorticoides puede producir una ligera disminución de las concentraciones de T ₃ y T ₄ debido a una menor producción de TBG (Ver más arriba).
Varios	
Anticoagulantes orales - Derivados de la Cumarina - Derivados de la indandiona	Las hormonas tiroideas parecen aumentar el catabolismo de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, por consiguiente, aumentan la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. La coadministración de estos agentes altera el aumento compensatorio de la síntesis de los factores de coagulación. En pacientes tratados con Levotiroxina y anti-coagulantes orales se recomienda estrecho monitoreo del tiempo de protrombina y correspondiente ajuste de la dosis del anticoagulante.
Antidepresivos - Tricíclicos (por ej., Amitriptilina) - Tetracíclicos (por ej., maprotilina) Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina	El empleo concomitante de antidepresivos tricíclicos/ tetracíclicos y Levotiroxina puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos agentes, posiblemente por una mayor sensibilidad del receptor a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir mayor riesgo de arritmias cardíacas y de estimulación del SNC y aceleración del

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.celina.marun@abbott.com
Planta Industrial, Av. Valentín Vergara 7989
R1891EUE, In. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún

Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



28/4/0

(por ej., Sertralina)	comienzo de acción de los tricíclicos. La administración de Sertralina en pacientes estabilizados con Levotiroxina puede elevar las necesidades de la Levotiroxina.
Agentes antidiabéticos - Biguanidas - Meglitinidas - Sulfonilureas - Tiazolidedionas - Insulina	El agregado de Levotiroxina al tratamiento antidiabético o insulínico puede aumentar los requerimientos de insulina o del agente antidiabético. Se recomienda estrecho monitoreo del control de la diabetes, especialmente al iniciar, modificar o suspender el tratamiento tiroideo.
Glucósidos cardíacos	Los niveles séricos de los glucósidos digitálicos pueden disminuir en pacientes con hipertiroidismo o en pacientes hipotiroideos que pasan al estado eutiroideo. El efecto terapéutico de los glucósidos digitálicos puede verse reducido.
Citoquinas - Interferón-alfa - Interleuquina-2	El tratamiento con interferón- α ha sido asociado con desarrollo de anticuerpos microsomáticos antitiroideos en el 20% de los pacientes y algunos presentan hipertiroidismo, hipotiroidismo transitorio o ambos. Los pacientes con anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento presentan mayor riesgo de disfunción tiroidea durante el mismo. La Interleuquina-2 ha sido asociada con tiroiditis indolora pasajera en el 20% de los pacientes. No se ha detectado disfunción tiroidea con interferón- β o γ .
Hormonas de crecimiento - Somatrem - Somatotrofina	El empleo excesivo de hormonas tiroideas con hormonas de crecimiento puede acelerar el cierre epifisario. Sin embargo, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta del crecimiento a las hormonas de crecimiento.
Ketamina	La administración concomitante puede producir una marcada hipertensión y taquicardia; se recomienda administrar con precaución en pacientes tratados con hormonas tiroideas.
Broncodilatadores metilxantínicos - (por ej., Teofilina)	En pacientes hipotiroideos el clearance de la Teofilina puede disminuir, retornando al nivel normal al alcanzar el estado eutiroideo.
Agentes radiológicos	Las hormonas tiroideas pueden reducir la captación de ^{123}I , ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
Simpaticomiméticos	El empleo concomitante puede intensificar los efectos de los simpaticomiméticos o de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria cuando se administran agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad coronaria.
Hidrato de cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6-mercaptapurina Nitroprusiato Paraaminosalicilato sódico Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tiazídicos	Estos agentes han sido asociados con alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas y/o TSH producidas por diversos mecanismos.

Anticoagulantes orales: La Levotiroxina aumenta la respuesta al tratamiento anticoagulante oral. Por lo tanto, se justificaría una disminución de la dosis del anticoagulante con corrección del estado hipotiroideo o cuando se aumente la dosis de Synthroid. Se recomienda estrecho monitoreo del tiempo de protrombina para poder realizar los correspondientes ajustes en la dosis en forma consecuyente (Ver Tabla 3).

Glucósidos digitálicos: La Levotiroxina sódica puede reducir los efectos terapéuticos de los glucósidos digitálicos. Los niveles séricos de los glucósidos digitálicos pueden disminuir cuando un paciente hipotiroideo se vuelve eutiroideo y, en consecuencia, sea necesario aumentar la dosis del glucósido digitálico (Ver Tabla 3).

Interacciones con las comidas: El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la Levotiroxina, lo cual puede requerir un ajuste de la dosis. La harina de soja (fórmulas infantiles), las semillas de algodón, las nueces, el calcio y jugos de naranja fortificados con calcio y la fibra dietética pueden unirse y disminuir la absorción gastrointestinal de la Levotiroxina sódica.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



226640



Interacciones con pruebas de laboratorio: Al interpretarse los valores de T_4 y T_3 deberán considerarse las variaciones en la concentración de TBG, para lo cual se requiere dosaje y evaluación de la hormona no ligada (libre) y/o determinación del índice de T_4 libre. El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos, anticonceptivos orales que contienen estrógenos y la porfiria aguda intermitente aumentan las concentraciones de TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de TBG en la nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad hepática severa, acromegalia y después del tratamiento con andrógenos o corticoides (Ver Tabla 3). Se han descrito casos hereditarios de hiper o hipoglobulinemias de unión a la tiroxina con una incidencia de deficiencia de TBG de aproximadamente 1 en 9000 casos.

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad: Si bien no se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de las hormonas tiroideas, la T_4 sintética es idéntica a la producida en forma natural por la glándula tiroides humana.

Embarazo: Los estudios en mujeres tratadas con Levotiroxina Sódica durante el embarazo no han demostrado un mayor riesgo de anomalías fetales. Si se emplea Levotiroxina Sódica durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal sería remota. El tratamiento con Synthroid no debe interrumpirse durante el embarazo y el hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo deberá ser tratado inmediatamente. Las hormonas tiroideas cruzan la barrera placentaria en pequeño grado. Se han detectado niveles de T_4 en la sangre umbilical de fetos atiróticos de aproximadamente un tercio de los niveles maternos. Sin embargo, el transporte materno-fetal de T_4 puede resultar insuficiente para prevenir el hipotiroidismo in útero. El hipotiroidismo durante el embarazo se encuentra asociado con una mayor incidencia de complicaciones, tales como aborto espontáneo, preeclampsia, mortinato y parto prematuro y puede ejercer un efecto adverso sobre el desarrollo fetal e infantil. Los estudios llevados a cabo demostraron que durante el embarazo los niveles de T_4 pueden disminuir y los de TSH aumentar a valores fuera del rango normal. Los valores posparto son similares a los valores preconcepción. Se pueden presentar elevaciones en la TSH ya a las 4 semanas de gestación. Los niveles de TSH deberán determinarse en forma periódica en mujeres embarazadas que toman Synthroid. Las concentraciones elevadas de TSH deberán corregirse aumentando la dosis de Synthroid. Después del parto, la dosis podrá reducirse hasta alcanzar la dosis óptima pre-embarazo.

Lactancia: Las hormonas tiroideas se excretan en la leche materna en mínimas cantidades. Las hormonas tiroideas no están asociadas con reacciones adversas serias y no se les conoce potencial tumorigeno. Si bien se recomienda precaución al administrar Synthroid durante la lactancia, por lo regular se requieren dosis de reemplazo adecuadas de Levotiroxina para mantener una lactancia normal.

Empleo en Pediatría

General: El objetivo del tratamiento en pacientes pediátricos con hipotiroidismo es lograr y mantener un normal desarrollo y crecimiento físico e intelectual. La dosis inicial de Levotiroxina varía con la edad y el

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
 Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



26/4/00



peso (Ver Tabla 2 en Posología – Forma de Administración). Los ajustes en la dosis deben basarse en la evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio de cada paciente (Ver Precauciones, Pruebas de laboratorio). Se podrá evaluar la permanencia del hipotiroidismo cuando se sospeche de hipotiroidismo transitorio. El tratamiento con Levotiroxina podrá suspenderse durante un período de 30 días a partir de los 3 años de edad y obtenerse los niveles séricos de T_4 y TSH. Si la T_4 es baja y la TSH elevada, quedará establecido el diagnóstico de hipotiroidismo permanente y deberá reanudarse el tratamiento con Levotiroxina. Si los niveles de T_4 y la TSH son normales, se podrá suponer eutiroidismo y, por lo tanto, considerar un diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo transitorio. En este caso se justificaría el monitoreo clínico continuo y la reevaluación periódica de la función tiroidea en presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo, en cuyo caso se deberá considerar la alta posibilidad de una recidiva. Si los resultados de la prueba de retiro de Synthroid no son concluyentes, será necesario realizar un estricto seguimiento y reevaluaciones ulteriores de laboratorio. Debido a que algunos niños más severamente afectados pueden volverse hipotiroideos clínicos al interrumpir el tratamiento por 30 días, un criterio alternativo es reducir la dosis sustitutiva de Synthroid a la mitad durante el período de prueba de 30 días. Si al cabo de los 30 días, la TSH sérica se eleva por encima de 20 mU/litro, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo permanente debiéndose reanudar el tratamiento de reemplazo a la dosis plena. Sin embargo, si la TSH sérica no es mayor de 20 mU/litro, se deberá suspender el tratamiento con Synthroid por otros 30 días y repetirse el análisis sérico de T_4 y TSH. Deberá considerarse la presencia de otros estados patológicos en determinadas circunstancias clínicas, en cuyo caso deberá instituirse el tratamiento adecuado (Ver Precauciones).

Hipotiroidismo congénito (Ver Precauciones, Pruebas de laboratorio y Posología – Forma de Administración): La rápida normalización de la concentración sérica de T_4 es esencial para prevenir los efectos adversos del hipotiroidismo congénito sobre el desarrollo intelectual, así como sobre la maduración y el crecimiento físico global. Por lo tanto, el tratamiento con Synthroid deberá iniciarse inmediatamente al confirmar el diagnóstico y por lo general continuarse de por vida. Durante las primeras 2 semanas de tratamiento con Synthroid deberá efectuarse estrecho monitoreo en los lactantes para detectar posibles signos de sobrecarga cardíaca, arritmias y as-piración por succión ávida. Se recomienda estrecho control del paciente para evitar un tratamiento insuficiente o excesivo. El tratamiento insuficiente puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo intelectual y crecimiento lineal. El tratamiento excesivo se ha asociado con craneosinostosis en los lactantes, complicación ésta que puede afectar el ritmo de maduración cerebral y acelerar la edad ósea, lo cual puede derivar en un cierre epifisario prematuro y una reducida estatura en la edad adulta.

Hipotiroidismo adquirido en pacientes pediátricos: Se recomienda estrecho monitoreo del paciente para evitar el tratamiento insuficiente o excesivo. El tratamiento insuficiente puede traer como consecuencia un bajo rendimiento escolar debido a la disminución de la concentración y lentitud de la capacidad mental y

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



26400



una estatura reducida en la edad adulta. El tratamiento excesivo puede acelerar la edad ósea y provocar cierre epifisario prematuro y compromiso de la estatura adulta. Los niños tratados pueden manifestar un período de recuperación del crecimiento, que en algunos casos puede ser adecuado para normalizar la estatura adulta. En los niños con hipotiroidismo severo o prolongado, esta recuperación puede no ser suficiente para normalizar la estatura adulta.

Empleo en geriatría: Debido a la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los ancianos, no debe iniciarse el tratamiento con Levotiroxina con la dosis plena de reemplazo (Ver Advertencias, Precauciones y Posología – Forma de Administración).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Levotiroxina son principalmente las del hipertiroidismo por una sobredosificación terapéutica (Ver Precauciones y Sobredosis) e incluyen:

Generales: fatiga, aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, fiebre, diaforesis.

Sistema nervioso central: cefalea, hiperactividad, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, insomnio.

Musculoesqueléticas: temblores, debilidad muscular.

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia, arritmias, aumento de la frecuencia del pulso y la presión arterial, insuficiencia cardíaca, angina, infarto de miocardio, paro cardíaco.

Respiratorias: disnea.

Gastrointestinales: diarrea, vómitos, cólicos abdominales y elevaciones en las pruebas de la función hepática.

Dermatológicas: caída del cabello, rubor.

Endocrinas: disminución de la densidad mineral ósea

Reproducción: irregularidades menstruales, disminución de la fertilidad.

Se ha informado de seudotumor cerebral y epífisis desprendida de la cabeza del fémur en niños tratados con Levotiroxina. La dosificación excesiva puede provocar craneosinostosis en lactantes y cierre epifisario prematuro en niños con consiguiente estatura reducida en la edad adulta. En raras ocasiones se han registrado convulsiones con la institución del tratamiento con Levotiroxina. Una dosis inadecuada de Levotiroxina producirá o no reducirá los signos y síntomas del hipotiroidismo. Se han registrado reacciones de hipersensibilidad a los componentes inactivos en pacientes tratados con productos hormonales tiroideos, tales como urticaria, prurito, erupción cutáneo, rubor, angioedema, diversos síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), fiebre, artralgia, enfermedad del suero y sibilancias. No se han detectado casos de hipersensibilidad a la Levotiroxina.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

ccolina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EdeE, Ing. Alberto Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



26400



SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas de la sobredosis son los del hipertiroidismo (Ver Precauciones y Reacciones Adversas). Otros signos son confusión y desorientación. Se han registrado casos de embolia cerebral, shock, coma y muerte. Un niño que ingirió aproximadamente 18 mg de Levotiroxina presentó convulsiones. Los síntomas no siempre son evidentes o pueden no aparecer hasta varios días después de la ingestión de Levotiroxina sódica.

Tratamiento de la sobredosis: En presencia de signos o síntomas de sobredosis, se deberá reducir la dosis de Levotiroxina sódica o interrumpir momentáneamente el tratamiento.

Intoxicación aguda masiva: Debido a que puede constituir una emergencia con riesgo para la vida, deberá instituirse inmediatamente tratamiento sintomático y de apoyo. Si no estuviera contraindicado (por ejemplo, por convulsiones, coma o pérdida del reflejo faríngeo), deberá vaciarse el estómago mediante emesis o lavado gástrico para reducir la absorción gastrointestinal. También puede administrarse carbón activado o Colestiramina para disminuir la absorción. En caso de aumento de la actividad simpática central y periférica, se administrarán antagonistas beta-receptores, por ejemplo, Propranolol, siempre que no estuviera clínicamente contraindicado. Proporcionar asistencia respiratoria según necesidad; controlar la insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, la fiebre, la hipoglucemia y la pérdida hídrica según sea necesario. Se pueden administrar altas dosis de agentes antitiroideos (por ejemplo, Metimazol, Carbimazol o Propiltiouracilo) y, al cabo de una o dos horas, altas dosis de yodo para inhibir la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas. Podrán administrarse glucocorticoides para inhibir la conversión de T₄ a T₃. La plasmaféresis, la hemoperfusión con carbón activado y la exanguinotransfusión se reservan para casos en los cuales se observa un deterioro clínico prolongado a pesar del tratamiento convencional. Debido a que la unión de T₄ a las proteínas es muy elevada, la diálisis eliminará muy poca cantidad de droga.

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

- ✓ Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648 u otros centros de intoxicaciones

PRESENTACION

Los comprimidos de Synthroid /Levotiroxina sódica son redondos, codificados por color, ranurados y grabados con la palabra "FLINT" de un lado y la concentración del otro lado. Se presentan en envases de 10, 20, 30, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, estos dos últimos de uso hospitalario.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15° a 30°C. Synthroid comprimidos debe protegerse de la luz y la humedad.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

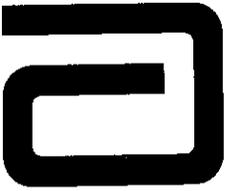
Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



2664401



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.494

Elaborado por Knoll BV, Road 144, KM 2,6, Jayuya, Puerto Rico. Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. Butty 240, PISO 13 (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989
(B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida -
Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Febrero 2010

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial, Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

