



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVOTIROXINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones de hormonas tiroideas.

Código ATC: H03AA01.

3.1. Farmacodinamia

La levotiroxina es un análogo sintético de la hormona natural o endógena (tiroxina o T4) secretada por la tiroides y con efectos similares a los de ésta. Luego de su administración la levotiroxina es desiodada en los tejidos periféricos y transformada (un 80%) en triiodotironina (T3), de cuya actividad dependen fundamentalmente los efectos fisiológicos vinculados a la glándula tiroides.

El efecto farmacológico principal de la levotiroxina exógena es el incremento de la tasa metabólica en los tejidos. Al igual que las hormonas tiroideas, actúa sobre el metabolismo de proteínas y carbohidratos promoviendo la gluconeogénesis, incrementando la utilización y movilización de glucógeno y estimulando la síntesis de proteínas. Interviene también en el metabolismo de lípidos disminuyendo la concentración sérica y hepática de colesterol. Así mismo, participa en la regulación de los procesos de crecimiento y diferenciación celular, desarrollo óseo, cerebral y del sistema nervioso central (mielinización e interconexión axonal y dendrítica), entre otros. Ejerce efectos cardioestimulantes que se cree resultan de una sensibilización de la fibra cardíaca a la acción de las catecolaminas y/o de un aumento en el número de receptores miocárdicos beta-adrenérgicos. Incrementa el gasto cardíaco como consecuencia, al menos en parte, de un aumento del consumo de oxígeno periférico e incrementa, además, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, generando una respuesta diurética.

Aunque no se conoce con precisión el mecanismo mediante el cual las hormonas tiroideas ejercen sus acciones se postula que las mismas son mediadas por la T3 a nivel intracelular. La T3 y T4 difunden al interior del núcleo celular e interactúan con los receptores de hormonas tiroideas unidos al ADN, activando así el proceso de transcripción de genes y la síntesis de RNA-mensajero y de proteínas citoplasmáticas. La administración de levotiroxina a pacientes con hipotiroidismo y mixedema revierte los signos y síntomas de la patología.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.2. Farmacocinética

Absorción

Luego de su administración por vía oral la levotiroxina (T4) se absorbe en un 50 - 80%, principalmente en yeyuno e íleon, generando concentraciones plasmáticas pico en 2-4 horas que se mantienen hasta por 6 horas. El efecto terapéutico, no obstante, se presenta a las 1 - 3 semanas de iniciado el tratamiento. La magnitud de la absorción aumenta en estado de ayunas y disminuye en presencia de ciertos alimentos, en estados de malabsorción y con la edad.

Distribución.

Se une a proteínas en un 99% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, alcanzando concentraciones máximas en hígado y riñón. Se distribuye en pequeña proporción en la leche materna.

Biotransformación

Un 80% de la levotiroxina administrada sufre desiodación en hígado, riñón, leucocitos y otros tejidos transformándose en tri-iodotironina (T3), forma farmacológicamente activa de la hormona. Se metaboliza posteriormente en el hígado por conjugación con ácido glucurónico y ácido sulfúrico, dando lugar a complejos inactivos que se excretan por la bilis al intestino, donde son reabsorbidos por circulación enterohepática.

Eliminación

La hormona y sus metabolitos son eliminados en su mayor parte por la orina y en menor proporción (10 - 20%) con las heces. La T4 exhibe una vida media de eliminación de 6 - 7 días y la T3 de 1 - 2 días, aumentando ambas en pacientes con hipotiroidismo y disminuyendo en hipertiroideos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios de experimentación que evalúen el potencial carcinogénico, mutagénico o los efectos sobre la fertilidad y la reproducción de la levotiroxina.

4. INDICACIONES

Terapia sustitutiva específica en casos de función tiroidea reducida o ausente, de cualquier etiología.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial de 50 a 100 mcg/día, como dosis única, con incrementos de 25 - 50 mcg/día cada 4 semanas hasta la corrección del déficit (estado eutiroideo).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños y adolescentes

De 0 a 3 meses: 10 - 15 mcg/kg/día
> 3 a 6 meses: 8 - 10 mcg/kg/día
> 6 a 12 meses: 6 - 8 mcg/kg/día
> 1 a 5 años: 5 - 6 mcg/kg/día
De 6 a 12 años: 4 - 5 mcg/kg/día
Mayores de 12 años: 2 - 3 mcg/kg/día

5.2. Dosis máxima

Por lo general, la patología se corrige con dosis de 100 - 200 mcg/día en adultos, aunque podrían ser necesarias dosis superiores en casos especiales. Sin embargo, si no se logra control de la condición con dosis de 300 mcg/día o mayores es recomendable reevaluar al paciente ante la posibilidad de algún problema de malabsorción, interacción medicamentosa y/o incumplimiento de la terapia. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular subyacente:

Dosis inicial de 12,5 - 25 $\mu\text{g}/\text{día}$, con incrementos de 12,5 - 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ cada 4 a 6 semanas, hasta lograr la respuesta deseada.

Pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente:

Dosis inicial de 25 - 50 $\mu\text{g}/\text{día}$, con incrementos de 12,5 - 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ cada 6 a 8 semanas, hasta lograr la respuesta deseada.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua y preferiblemente en horas de la mañana, 30 a 60 minutos antes del desayuno.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Leucopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos

Agitación, excitabilidad, ansiedad, fragilidad emocional, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea.

Trastornos cardiacos

Dolor anginoso, taquicardia, palpaciones, arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Aumento de los valores de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Caída del cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Calambres musculares, disminución de la densidad mineral ósea, debilidad muscular, temblores.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia: Reacción, reacción.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia: Reacción, reacción.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Trastornos menstruales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Sofocos, sudoración, intolerancia al calor.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los bloqueantes beta-adrenérgicos, la amiodarona, el propiltiouracilo, los glucocorticoides y los medios de contraste iodados pueden disminuir la conversión periférica de T4 en T3.

La colestiramina, el colestipol, las resinas de intercambio iónico, los antiácidos, la simeticona, las sales de hierro, el carbonato de calcio, el orlistat y el sucralfato pueden reducir la absorción gastrointestinal de la levotiroxina.

Los estrógenos pueden aumentar los requerimientos de levotiroxina

Los inductores hepáticos como la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la rifampicina pueden incrementar el metabolismo hepático de la levotiroxina y disminuir así su eficacia terapéutica

La sertralina y la cloroquina reducen la eficacia de la levotiroxina y elevan la concentración sérica de TSH.

Inhibidores de la proteasa del VIH como el lopinavir y el ritonavir disminuyen la eficacia de la levotiroxina.

La levotiroxina puede: Aumentar el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina y otros anticoagulantes orales, disminuir las concentraciones séricas de los digitálicos, reducir la depuración de teofilina, disminuir la eficacia hipoglicemiante de los antidiabéticos orales y de la insulina e incrementar el riesgo de cardiotoxicidad y estimulación del SNC de los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos y de las aminas simpatomiméticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

La coadministración con IBPs puede causar una disminución en la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico provocado por los IBPs.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y de la función tiroidea regularmente, con un posible aumento en la dosis de hormonas tiroideas.

Develarme

Puede disminuir la absorción de la levotiroxina. Por ello, se recomienda monitorizar a los pacientes por cambios en la función tiroidea al principio o final del tratamiento concomitante. Si, es necesario, la dosis de levotiroxina debe ser ajustada.

Inhibidores de la tirosina quinasa

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) puede disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por ello, se recomienda monitorizar los pacientes por cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. Si es necesario, la dosis de levotiroxina debe ser ajustada.

Los productos que contienen soja pueden disminuir la absorción intestinal de levotiroxina. En estos casos, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, particularmente al inicio o una vez finalizado el período en que el paciente tome suplementos a base de soja.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La levotiroxina puede alterar la recaptación tiroidea de iodo radiactivo (^{131}I), los niveles de iodo unido a proteínas y la recaptación de tri-iodotironina (T₃).

La biotina puede interferir con inmunoensayos tiroideos basados en una interacción entre biotina y estreptavidina, arrojando resultados disminuidos o elevados falsos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar la posibilidad de alguna enfermedad cardiovascular, suprarrenal, hipofisiaria o renal no diagnosticada.

Durante el tratamiento se debe realizar periódicamente determinación de los niveles séricos de T₄, T₃ y tirotrópica (TSH).

En pacientes diabéticos la levotiroxina puede incrementar la glicemia y, en consecuencia, conducir a la necesidad de ajustar la dosis de insulina o del hipoglicemiante oral empleado para el control de la condición.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe advertir a los pacientes la importancia y necesidad de informar inmediatamente al médico tratante si durante el tratamiento se presenta alguna reacción o síntoma inusual, en especial: dolor de cabeza persistente, dolor en el pecho, sudoración excesiva, palpitaciones, calambres musculares, nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor o alteraciones menstruales.

Usar con precaución en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, anorexia, angina de pecho, hipertensión, isquemia cardíaca y otras enfermedades cardiovasculares.

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

En mujeres posmenopáusicas con hipotiroidismo y con riesgo aumentado de osteoporosis, deben evitarse los niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina y por ello monitorizarse cuidadosamente la función tiroidea.

La biotina puede interferir con inmunoensayos tiroideos basados en una interacción entre biotina y estreptavidina, arrojando resultados disminuidos o elevados falsos. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más elevadas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, se debe considerar una posible interferencia de biotina, especialmente si se observa una falta de coherencia con la presentación clínica.

Al solicitar una prueba de laboratorio se debe informar al personal de laboratorio si los pacientes toman productos que contienen biotina. Se deben usar pruebas alternativas no susceptibles a la interferencia de biotina, en caso de estar disponibles

8.2. Embarazo

La cantidad de levotiroxina que atraviesa la placenta es muy pequeña y desprovista de potencial teratogénico. La evidencia clínica y experimental disponible demuestra que su empleo durante la gestación es seguro.

8.3. Lactancia

Aunque la levotiroxina se distribuye a la leche materna, las concentraciones alcanzadas son inferiores a las presentes en condiciones fisiológicas y no suficientes para afectar al lactante.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que la levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea producida naturalmente, no cabe esperar que levotiroxina influya en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los excipientes de la formulación.
Tirotoxicosis o hipertiroidismo.
Insuficiencia adrenal no controlada.
Infarto miocárdico agudo.
Miocarditis aguda.
Insuficiencia cardíaca descompensada.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de la sobredosificación de levotiroxina pueden incluir, según la cantidad ingerida: nerviosismo, hiperactividad, cefalea, sudoración, pirexia, taquicardia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, convulsiones y coma. Dado que los efectos de la levotiroxina requieren la conversión de T4 en T3, los signos y síntomas podrían no ser evidentes de inmediato e, incluso, presentarse días después de la ingestión. Por ello, se debe observar constantemente al paciente hasta por 6 a 10 días.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En casos de intoxicación grave la plasmaféresis puede resultar de utilidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Suspender el tratamiento e informar inmediatamente al médico si se presenta dolor de cabeza persistente, insomnio, nerviosismo, palpitaciones, dolor en el pecho o cualquiera otra manifestación o síntoma inusual.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

Texto

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022