

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NOVOTIRAL ® 100
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 25 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERCK S.A. DE C.V., Naucalpan de Juarez, México.
Fabricante, país:	MERCK S.A. DE C.V., Naucalpan de Juarez, México.
Número de Registro Sanitario:	M-12-098-H03
Fecha de Inscripción:	9 de julio de 2012
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Levotiroxina (eq. a 0,103 mg de levotiroxina sódica)	0,100 mg
Liotironina (eq. a 0,021 mg de liotironina sódica)	0,020 mg
Lactosa	65,900 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Bocio eutiroideo

Profilaxis de recurrencia después de la resección del bocio.

Hipotiroidismo, incluso en hipotiroiditis crónica.

Terapia concomitante para el tratamiento de hipertiroidismo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las hormonas tiroideas, o a cualquiera de sus excipientes.

Hipertiroidismo de cualquier origen.

Insuficiencia pituitaria no tratada.

Insuficiencia suprarrenal no tratada.

No debe iniciarse tratamiento con hormonas tiroideas en pacientes con:

Infarto agudo del miocardio

Miocarditis aguda

Pancarditis aguda

Este medicamento contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las hormonas tiroideas no deben ser administradas para la pérdida de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento de levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis considerablemente elevadas pueden causar efectos adversos serios e incluso poner en riesgo la vida, particularmente en combinación con ciertas sustancias para la pérdida de peso, y especialmente con aminas simpaticomiméticas.

Antes de iniciar el tratamiento con hormonas tiroideas, se deben excluir o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas: insuficiencia coronaria, angina de pecho, arterioesclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria, insuficiencia suprarrenal, autonomía tiroidea.

Cuando se inicia la terapia con hormonas tiroideas, en pacientes con riesgo de padecer desórdenes psicóticos, se recomienda una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosis. El monitoreo del paciente es aconsejable. Si ocurren signos de desórdenes psicóticos, se debe considerar el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Debe evitarse, incluso, un ligero hipertiroidismo inducido por medicamento en pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas. Por lo tanto, en estos casos, se deben hacer pruebas frecuentes de los parámetros de las hormonas tiroideas. En el caso de hipotiroidismo secundario, debe determinarse la causa antes de administrar la terapia de reemplazo y, si fuera necesario, debe iniciarse tratamiento de reemplazo para la insuficiencia suprarrenal compensada.

En mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo y un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, deben evitarse niveles séricos suprafisiológicos de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, se recomienda una vigilancia estrecha de la función tiroidea.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir un análisis de laboratorio durante el período de transición debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

El hipotiroidismo y/o reducción del control del hipotiroidismo puede ocurrir cuando el Orlistat y hormonas tiroideas se administran conjuntamente. Los pacientes que toman hormonas tiroideas deben consultar al doctor antes de iniciar el tratamiento con Orlistat, debido a que ambos medicamentos pueden necesitar ser tomados en diferentes horarios y es posible que la dosis deba ser ajustada. Además, se recomienda monitorear al paciente revisando los niveles séricos hormonales.

Novotiral® contiene lactosa; por consiguiente, no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Durante la administración de levotiroxina se debe tener en consideración que el estatus de otros trastornos metabólicos como diabetes mellitus, diabetes insípida, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal, hipertensión arterial sistémica y en pacientes ancianos.

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No hay información disponible sobre los efectos perjudiciales sobre la fertilidad masculina o femenina, ni efectos mutagénicos, clastogénicos o carcinogénicos de largo plazo.

Efectos indeseables:

Se pueden presentar signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, si el límite de tolerancia individual para levotiroxina se excede o si la dosis se incrementa muy rápido al

inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos: taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochorno, fiebre, vómito, trastornos de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblor, inquietud, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En estos casos, la dosis diaria debe reducirse o el medicamento debe suspenderse durante varios días. El tratamiento puede volverse a administrar cuidadosamente, una vez que desaparezcan las reacciones adversas.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Novotiral®. En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de Novotiral, reacciones alérgicas en particular de la piel, pueden ocurrir. Se han reportado casos de angioedema.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

La dosis diaria debe tomarse por la mañana, al menos media hora antes del desayuno. Ingerir con un poco de líquido. Si es necesario dividir las tabletas puntuadas, se pueden dividir.

Se recomienda determinar la dosis diaria individual de acuerdo con pruebas de laboratorio y exámenes clínicos. La dosis inicial y cualquier aumento hasta la dosis de mantenimiento se basan en la edad y el estado general del paciente, así como en la gravedad y duración de la condición hipotiroidea. La dosis de Novotiral debe controlarse determinando la función tiroidea (concentración sérica de TSH) a intervalos regulares y al cambiar de otra preparación de hormona tiroidea.

Bocio eutiroideo

Adultos: $\frac{1}{2}$ – 2 tabletas al día

Profilaxis para evitar una recaída después de someterse a cirugía de bocio eutiroideo:
Adultos:

Generalmente 1 tableta al día

Adolescentes (12-18 años): $\frac{1}{2}$ - 1 tableta al día

Niños: $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ tableta al día

Hipotiroidismo:

Dosis inicial: $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ tableta al día durante 8 días.

Aumentar la dosis diaria a intervalos de 2 semanas o más (teniendo en cuenta la sensibilidad individual) por $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ tabletas hasta la sustitución adecuada.

Dosis de mantenimiento: $\frac{1}{2}$ - 2 tabletas al día.

Niños de 1- 3 años: $\frac{1}{2}$ tableta al día.

Niños de 3 a 7 $\frac{1}{2}$ años: $\frac{3}{4}$ tableta al día.

Niños de 7 $\frac{1}{2}$ a 12 años: $\frac{3}{4}$ tableta al día.

Terapia concomitante para el tratamiento tiroestático del hipertiroidismo:

Después de la normalización del estado metabólico y una reducción de la dosis del medicamento tiroideo adicional: $\frac{1}{2}$ - 1 tableta al día.

Duración de la terapia:

Hipotiroidismo: Generalmente de por vida. •

Bocio eutiroideo: 1-2 años •

Profilaxis para evitar una recaída después de someterse a cirugía de bocio eutiroideo: de varios meses a de por vida.

Terapia concomitante para el tratamiento tiroestático del hipertiroidismo: De acuerdo con la duración de la terapia tiroestática.

Instrucciones de dosificación en poblaciones especiales:

La dosis de los agentes tiroideos debe ajustarse de acuerdo con los requerimientos y respuestas individuales, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas con aumento a intervalos de dos semanas, hasta obtener la respuesta terapéutica óptima; generalmente la dosis máxima no requiere de más de dos tabletas al día.

Pacientes geriátricos: Los pacientes ancianos, particularmente aquellos con enfermedades endocrinas o cardiovasculares y aquellos pacientes con hipotiroidismo severo o de larga evolución, deben iniciar el tratamiento con dosis bajas, las cuales deben ajustarse cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta terapéutica deseada. Se debe vigilar estrechamente la signología cardiovascular (taquicardia excesiva, dolor precordial/angina).

Niños y adolescentes: Dado que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes, la sustitución rápida y completa es particularmente importante en estos pacientes.

Función renal deteriorada: La farmacocinética de Novotrial no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosificación. Cualquier cambio en la unión a proteínas debe ser tomado en cuenta.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de Novotiral no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosificación. Cualquier cambio en la unión a proteínas debe ser tomado en cuenta.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Inhibidores de proteasa: Los inhibidores de proteasa (ritonavir, indinavir, lopinavir) pueden influir en el efecto de la levotiroxina. Se recomienda una vigilancia cercana de los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario, debe ajustarse la dosis de la levotiroxina.

Fenitoína: La fenitoína incrementa la depuración y pérdida fecal de T4 en pacientes hipotiroideos. La fenitoína puede influir en el efecto de la levotiroxina al desplazar la levotiroxina de las proteínas plasmáticas lo que resulta en la elevación de la fracción fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína puede incrementar el metabolismo hepático de la levotiroxina. Se recomienda el monitoreo de los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de las hormonas tiroideas en otros productos medicinales:

Productos antidiabéticos: Las hormonas tiroideas pueden reducir el efecto de los antidiabéticos y aumentar la hiperglucemia. Por lo tanto, es necesario verificar a menudo los niveles de glucosa en sangre al inicio del tratamiento con hormonas tiroideas. Si fuera necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento para la diabetes mellitus.

Derivados de las cumarinas: Las hormonas tiroideas pueden intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de las proteínas plasmáticas, lo que podría incrementar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, sistema nervioso central o sangrado gastrointestinal). Por lo tanto, es necesario verificar regularmente los parámetros de coagulación al inicio y durante el tratamiento concomitante. Si fuera necesario, se debe ajustar la dosis del anticoagulante. La respuesta hipoprotrombinémica a los anticoagulantes orales aumenta en el hipertiroidismo y se reduce en el hipotiroidismo. El reemplazo hormonal en un paciente hipotiroideo puede incrementar el metabolismo de los factores de coagulación, aumentando así los efectos anticoagulantes, puede ser necesaria la disminución de la dosis de los anticoagulantes orales.

Los siguientes productos medicinales intensifican el efecto de las hormonas tiroideas: • Salicilatos, dicumarol, furosemida, clofibrato, fenitoína: los salicilatos, el dicumarol, la furosemida en dosis elevadas (250 mg), el clofibrato, la fenitoína y otras sustancias pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas plasmáticas, provocando un nivel elevado de hormonas tiroideas libres (fracción FT4). Los siguientes productos medicinales reducir el efecto de las hormonas tiroideas:

Inhibidores de la bomba de protones: Posible disminución de la absorción de las hormonas tiroideas, debido al aumento del pH intragástrico causado por los PPIs. Seguimiento biológico y clínico periódico, con posible aumento de la dosis de las hormonas tiroideas.

Orlistat: Se ha reportado que hipotiroidismo y/o reducción del control del hipotiroidismo pueden ocurrir cuando se administra orlistat y levotiroxina de manera conjunta. Esto se debe a la reducción en la absorción de sales yodadas y/o levotiroxina.

Sevelamer: Se ha reportado que sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar cualquier cambio en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. Si es necesario, la dosis de levotiroxina debe ajustarse.

Inhibidores de la tirosina quinasa: Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes sean monitoreados al inicio o al final del tratamiento concomitante para detectar cualquier cambio en la función tiroidea. Si es necesario, la dosis debe ajustarse.

Resinas de intercambio iónico: Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, colestiramina o colestipol) inhiben la absorción de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, se recomienda tomar Novotiral® de 4 a 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio: Se ha reportado en la literatura que los productos medicinales que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, se recomienda administrar Novotiral al menos dos horas antes de la administración de los productos medicinales que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los productos medicinales que contienen hierro y carbonato de calcio.

Amiodarona: La amiodarona inhibe la conversión periférica de T4 a T3. Debido a su elevado contenido de hierro, la amiodarona puede provocar hipertiroidismo así como hipotiroidismo. Se debe tener especial atención en los casos de bocio nodular con una posible autonomía no detectada

Propiltiouracilo, glucocorticoides, beta-simpatolíticos y medio de contraste que contiene yodo: Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 a T3.

Sertralina, cloroquina/proguanilo: Estas sustancias disminuyen la eficacia de las hormonas tiroideas e incrementan el nivel sérico de TSH.

Productos medicinales que provocan la inducción de las enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina): Estas sustancias pueden incrementar la depuración hepática de las hormonas tiroideas.

Estrógenos: Las mujeres que utilizan anticonceptivos que contienen estrógenos o las mujeres posmenopáusicas bajo terapia de reemplazo hormonal pueden tener una mayor necesidad de hormonas tiroideas.

Interacción con los alimentos

Los compuestos que contienen soya pueden disminuir la absorción intestinal de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, es probable que se necesite hacer un ajuste en la dosis de Novotiral® en particular al inicio o después de terminar el uso de suplementos de soya.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El estado de la función tiroidea debe ser periódicamente evaluado en pacientes recibiendo agentes tiroideos como una guía de la terapia.

Ciertas drogas, y varias condiciones patológicas y fisiológicas pueden interferir con las pruebas de función tiroidea y su interpretación y los efectos resultantes deben ser considerados. Embarazo, estrógenos solos y los estrógenos que contienen los anticonceptivos incrementan las concentraciones séricas de la unión tiroxina - globulina; en pacientes con función tiroidea normal solamente resulta una disminución transitoria de la concentración de tiroxina libre sérica, pero en pacientes recibiendo terapia tiroidea - sustitutiva, puede ser necesario un aumento de la dosis de agentes tiroideos. Hepatitis infecciosa también puede aumentar las concentraciones de tiroxina unida a globulina. Los andrógenos y dosis usuales de esteroides disminuyen las concentraciones séricas de la tiroxina unida a globulina; la disminución de estas uniones también ocurre en nefrosis y acromegalia. Algunas drogas (ejemplo: fenilbutazona y salicilatos) compiten en las uniones de tiroxina - globulina y/o tiroxina - prealbúmina. Hiper o hipotiroxina globulinemia familiar también han sido reportadas.

Las pruebas de aceptación de yodo radioactivo usadas en la evaluación de la función tiroidea pueden ser interferidas por fuentes dietéticas de yodo o medicamentos con yodo (ejemplo: yoduro de potasio).

Uso en Embarazo y lactancia:

El tratamiento con hormonas tiroideas se administra consistentemente durante el embarazo y la lactancia materna en particular. Los requerimientos de dosis pueden inclusive incrementarse durante el embarazo. Dosis excesivas de hormonas tiroideas durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y postnatal. Embarazo No existe evidencia de teratogenicidad y/o fetotoxicidad inducida por el medicamento en humanos con el nivel de dosis terapéutico recomendado.

La información disponible actualmente de liotironina, sugiere que, la exposición en el útero a este componente conlleva un riesgo de trastornos de desarrollo cognitivo del niño. Hay muy pocos datos disponibles sobre el uso de liotironina en el embarazo, por lo que, como medida precautoria, se recomienda no usar liotironina durante el embarazo, en combinación con levotiroxina o sola. Si una paciente desea quedar embarazada o queda embarazada, el tratamiento debe cambiarse a monoterapia de levotiroxina, cuando sea posible.

Lactancia

Las hormonas tiroideas se secretan en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas con el nivel de dosis terapéutico recomendado no son suficientes para causar hipertiroidismo o supresión de la secreción de TSH en el lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad para conducir y usar maquinaria. Sin embargo, debido a que levotiroxina y liotironina son idénticas a las hormonas tiroideas presentes en forma natural, no se espera que Novotiral® tenga alguna influencia en la habilidad para conducir y usar maquinaria, si se usa como se recomienda.

Sobredosis:

Síntomas: La sobredosis puede provocar síntomas de un incremento significativo en la tasa metabólica. En pacientes con predisposición, se han reportado casos aislados de convulsiones cuando se excedió el límite de tolerancia individual de la dosis. La sobredosis de levotiroxina puede resultar en hipertiroidismo y puede dar inicio a síntomas de psicosis aguda, especialmente en pacientes con riesgo de trastornos psicóticos.

Manejo: Un nivel elevado de T3 es un indicador confiable de sobredosis, más que los niveles elevados de T4 ó de FT4. Dependiendo del grado de la sobredosis, se recomienda suspender el tratamiento y realizar pruebas. Los efectos beta-simpatomiméticos como

taquicardia, ansiedad, agitación o hiperquinesia pueden ser aliviados con el uso de bloqueadores beta. Después de dosis extremas, puede indicarse plasmaféresis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: H03AA03

Grupo farmacoterapéutico: H- Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales e insulina, H03- Terapia tiroidea, H03A- Preparados de hormonas tiroideas, H03AA- Hormonas tiroideas.

Liotironina (triyodotironina). La absorción es de hasta 95%, con mínima unión a proteínas. El volumen de distribución es de 41 a 45 L. Las concentraciones máximas son de 450 a 700 ng/dl dos horas después de la ingestión y descienden a 100 a 180 ng/dl 24 horas después. El inicio de acción ocurre pocas horas después de su administración. La respuesta máxima se observa dos a tres días después. Liotironina se metaboliza principalmente en hígado por conjugación y desyodación.

La excreción ocurre de 76% a 83% en riñón, dependiendo del estatus tiroideo. Se ha demostrado presencia de hormonas tiroideas en la leche materna, sin embargo, esto no se acompaña de reacciones adversas graves o formación de tumores. La vida media de eliminación en el adulto es de 25 horas, con un rango de 16 a 49 horas en pacientes eutiroideos, se prolonga a 1.4 días en pacientes hipotiroideos y se reduce a 0.6 días en pacientes hipertiroideos. La vida media biológica es de 2.5 días. En niños la vida media es de 7 horas.

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas no está comprendido del todo. Éstas ejercen su efecto en la mayoría de los órganos y son particularmente importantes en el desarrollo del sistema nervioso central. Las hormonas tiroideas incrementan el consumo de oxígeno, la tasa metabólica basal y el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos. Liotironina incrementa la función aeróbica mitocondrial por medio del aumento de la tasa de síntesis y utilización de fosfatos de alta energía, los cuales a su vez estimulan la miosin-ATPasa y reducen la acidosis láctica tisular. Con base en su potencia, 25 microgramos de liotironina equivale a un gramo de tiroides o tiroglobulina desecada y 0.1 mg de L-tiroxina.

Levotiroxina. La levotiroxina se absorbe de manera variable en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad de 48% a 80%. Su absorción puede reducirse en casos de esteatorrea, diverticulosis y síndrome de mala absorción. El volumen de distribución de la tiroxina es de 8.7 L a 9.7 L. Su vida media es de 5.3 a 9.5 días en una persona con función hepática y renal normales, suele acortarse en estados hipertiroideos y alargarse en estados hipotiroideos.

La levotiroxina se une casi por completo a las proteínas plasmáticas (99.97%), principalmente a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), aunque también lo hace con la prealbúmina y en menor grado con la albúmina. La fracción libre, aunque sólo representa el 0.03 % de la tiroxina total, es la disponible para la acción periférica y para la conversión al metabolito más activo, la triyodotironina, la cual tiene una potencia metabólica 3 a 4 veces superior que la correspondiente a la tiroxina. Se distribuye a todos los líquidos y tejidos del organismo, con mayores concentraciones en hígado y riñón. La alteración de los niveles de las proteínas plasmáticas puede afectar la concentración total pero no la fracción libre de tiroxina. De esta manera, el embarazo o el incremento de los niveles plasmáticos de estrógenos aumentan la concentración de TBG, mientras que el síndrome nefrótico la disminuye.

La levotiroxina se metaboliza en tiroides, hígado, riñón y glándula pituitaria. Existen cuatro vías principales para su metabolismo: desyodación a triyodotironina (T3) que es la forma activa principal de la tiroxina o a triyodotironina reversa (rT3) que es una forma inactiva. La desyodación adicional de T3 conduce a la formación de ácido tiroacético, la desaminación a tetrón, la conjugación con glucurónidos y sulfatos y la unión con éter conduce a la

degradación a diyodotirosinas. Algunos conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico son eliminados por la bilis.

Entre 30% y 50% de la dosis se excreta en la orina y 20% a 40% en las heces, una parte se excreta como tiroxina libre y otra como metabolitos conjugados o desyodados. Las enfermedades renales o hepáticas no parecen afectar en forma importante la disponibilidad de tiroxina. La hormona se excreta en la leche materna en baja concentración, sólo se ha detectado 10% de la dosis requerida en una terapia sustitutiva.

Las hormonas tiroideas difícilmente cruzan la barrera placentaria, sin embargo, es posible que esto ocurra en etapas tempranas de la gestación, antes que inicie la producción de tiroxina en el producto.

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

Ver Farmacodinamia.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2021.