

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALNOVOTHYRAL COMPRIMIDOSFOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALNOVOTHYRAL COMPRIMIDOS
(REG. ISP N° F-10502/16)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
31 OCT 2017
N° Ref: <u>MT896641/A</u>
N° Registro: <u>F-10502/16</u>
Firma Profesional: _____

1. Nombre del producto medicinal

Novothyral comprimidos

2. Composición cualitativa y cuantitativa

1 comprimido de Novothyral contiene 100 microgramos de levotiroxina sódica y 20 microgramos de liotironina sódica.

Para detalle de excipientes, ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Comprimidos redondos con marca divisoria.

4. Características clínicas**4.1 Indicaciones terapéuticas**

- Terapia de reemplazo en caso de hipotiroidismo de cualquier origen.
- Terapia de bocio no tóxico (o simple).
- Tratamiento del carcinoma de la glándula tiroidea dependiente de tirotrófina.

4.2 Posología y método de administración

Al inicio del tratamiento se debe determinar niveles de T3, T4 y T5. El tratamiento se administra 1 vez al día (en la mañana en ayunas).

- Hipotiroidismo

Niños de 6 – 12 años: -En función de los resultados de las dosis hormonales.

Adolescentes y adultos: -¼ de comprimido/día.

Según la aceptación individual, la dosis diaria será aumentada cada dos semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

La dosis diaria individual debe ser evaluada mediante análisis de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, aquellos con enfermedad cardíaca coronaria o hipotiroidismo severo o persistente, el tratamiento con hormonas tiroideas debe iniciarse con mucha precaución. Esto significa que una dosis inicial baja debe aumentarse gradualmente y en intervalos más prolongados, mientras se chequean regularmente las hormonas tiroideas.

La experiencia ha mostrado que una dosis baja es suficiente también en pacientes con bajo peso corporal y un bocio nodular de gran tamaño.

La dosis diaria completa se traga entera con un poco de líquido, con el estómago vacío por la mañana, al menos media hora antes del desayuno.

Duración de la administración:

En el caso de hipotiroidismo y tiroidectomía, la mayoría de los pacientes deben tratarse de por vida; en el caso de bocio no tóxico y prevención de recurrencia de bocio, durante varios meses o años o durante toda la vida.

4.3 Contraindicaciones

El uso de Novothyral está contraindicado en caso de:

- Hipertiroidismo de cualquier origen.
- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.
- Insuficiencia coronaria.
- Cardiopatías descompensadas.
- Cambios del ritmo.
- Insuficiencia pituitaria no tratada.
- Insuficiencia adrenal no tratada.

El tratamiento con hormonas tiroideas no debe iniciarse en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Las hormonas tiroideas no deben usarse para reducir el peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis importantes pueden causar efectos nocivos graves o incluso letales, en particular en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso, y especialmente con las aminas simpaticomiméticas (véase también la sección SOBREDOSIS).

Antes de iniciar la terapia, se deben excluir o tratar las siguientes enfermedades:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

- Insuficiencia coronaria, insuficiencia pituitaria o adrenal, autonomía tiroídea, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión.

Cuando se inicia la terapia con hormonas tiroideas, en pacientes con riesgo de trastornos psicóticos, se recomienda iniciar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosis al comienzo de la terapia. Se recomienda la monitorización del paciente. Si se presentan signos de trastornos psicóticos, debería ajustarse la dosis de levotiroxina.

Debe evitarse hasta un leve hipertiroidismo inducido por la droga en pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas. Por lo tanto, en estos se deben realizar chequeos frecuentes de los parámetros de hormona tiroídea.

En los casos de hipotiroidismo secundario, la causa debe determinarse antes de iniciar la terapia de reemplazo y, en caso necesario, se debe comenzar un tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Debe evitarse los niveles séricos suprafisiológicos de hormonas tiroideas en mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de la función tiroídea.

Hipotiroidismo y/o la reducción del control del hipotiroidismo pueden ocurrir cuando las hormonas tiroideas y orlistat se administran conjuntamente (ver sección 4.5). Los pacientes que toman hormonas tiroideas deben consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con orlistat, tanto las hormonas tiroideas y orlistat pueden necesitar ser tomada en diferentes horarios y la dosis de hormonas tiroideas puede necesitar ser ajustada. Además se recomienda monitorear al paciente mediante la comprobación de los niveles de la hormona en el suero.

Novothyral contiene lactosa, por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Cuando se sospecha de autonomía tiroídea, se debe realizar un ensayo de TRH o un cintigrama de supresión antes del tratamiento.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- Antidiabéticos:

Las hormonas tiroideas pueden reducir la acción hipoglicemiante de los antidiabéticos. El nivel de azúcar en la sangre de los pacientes diabéticos debe ser chequeada regularmente, en especial al inicio del tratamiento. La dosis del medicamento hipoglicemiante debe ser ajustada, en caso necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

- Derivados de cumarina:

El efecto de un tratamiento anticoagulante puede potenciarse, ya que las hormonas tiroideas pueden desplazar al anticoagulante de sus uniones a proteínas plasmáticas lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se requieren chequeos regulares de los parámetros de la coagulación al inicio y durante el tratamiento concomitante. La dosis del anticoagulante debe ser ajustado, en caso necesario (reducción de la dosis).

- Colestiramina, Colestipol:

Estos medicamentos inhiben la absorción de las hormonas tiroideas y, por lo tanto, deben ser administradas sólo 4-5 horas antes de la ingestión de las hormonas tiroideas.

- ~~Antiácidos que contienen~~ Aluminio, ~~sales de hierro carbonato~~ y sales de calcio:

Dado que los medicamentos que contienen aluminio, ~~carbonato~~ sales de calcio y ~~sales de~~ hierro pueden producir una reducción en la eficacia de las hormonas tiroideas, se recomienda tomar Novothyral al menos 2 horas antes de la administración de estos medicamentos.

- Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede causar hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se debe prestar especial atención al bocio nodular con posible autonomía no detectada.

- Inductores enzimáticos: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona); barbitúricos; griseofulvina; rifampicina.

Riesgo de hipotiroidismo clínico en pacientes hipotiroideos por aumento del metabolismo de la T3 y T4.

La administración IV rápida de fenitoína puede aumentar los niveles plasmáticos de levotiroxina libre, al igual que liotironina. Por otra parte, la fenitoína aumenta la metabolización hepática de levotiroxina. Se recomienda una estrecha vigilancia de los parámetros de hormona tiroidea. En casos aislados, puede fomentar el desarrollo de arritmias cardíacas.

- Salicilato, dicumarol, furosemida, clofibrato:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

Las hormonas tiroideas pueden ser desplazadas de las uniones de proteínas plasmáticas por los salicilatos, dicumarol, altas dosis de furosemida (250 mg), clofibrato u otras sustancias, resultando en un nivel elevado de hormonas libre (fracción FT4).

- Inhibidores de proteasa (ritonavir, indinavir, lopinavir):

Los inhibidores de proteasa pueden influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda una estrecha vigilancia de los parámetros de hormona tiroidea. La dosis de levotiroxina debe ser ajustada, en caso necesario.

- Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes se chequeen los cambios en la función tiroidea al principio o al final del tratamiento concomitante. La dosis de levotiroxina debe ser ajustada, en caso necesario.

- Inhibidores de tirosina quinasa (imatinib, sunitinib):

Los inhibidores de tirosina quinasa pueden disminuir la eficacia de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes se chequeen los cambios en la función tiroidea al principio o al final del tratamiento concomitante. La dosis de levotiroxina debe ser ajustada, en caso necesario.

- Propiltiouracilo, glucocorticoides, beta-simpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 a T3.

- Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias disminuyen la eficacia de hormonas tiroideas y aumentan los niveles séricos de TSH.

- Estrógenos:

Las mujeres que usan anticonceptivos que contienen estrógenos o las mujeres postmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal pueden tener una mayor necesidad de hormonas tiroideas.

- Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden disminuir la absorción intestinal de hormonas tiroideas. Por lo tanto, un ajuste de dosis de Novothyral puede ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

necesario, en particular al principio o después de la terminación de la nutrición con suplementos de soya.

- Orlistat:

Hipotiroidismo y/o la reducción del control del hipotiroidismo pueden ocurrir cuando orlistat y levotiroxina se toman al mismo tiempo. Esto podría ser debido a una disminución en la absorción de sales de yodo o levotiroxina.

4.6 Embarazo, y lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas debe ser administrado consistentemente, en especial durante el embarazo y la lactancia. Niveles de dosis excesivamente altos de hormonas tiroideas durante el embarazo puede tener un efecto negativo sobre el desarrollo fetal y postnatal.

El uso de hormonas tiroideas como terapia concomitante en el tratamiento del hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos está contraindicado. Dado que estos últimos, a diferencia de las hormonas tiroideas, pueden pasar la barrera placentaria en dosis efectivas, la terapia concomitante con hormonas tiroideas necesita de una dosis más elevada del medicamento antitiroideo, el cual podría inducir hipotiroidismo en el feto. En consecuencia, en mujeres hipertiroides embarazadas, se debe administrar la monoterapia con medicamentos antitiroideos en una dosis lo más baja posible.

El embarazo

NOVOTHYRAL es una combinación de levotiroxina y liotironina.

Hasta ahora no existen informes de teratogenicidad inducida por fármacos y/o toxicidad riesgo para el feto, a pesar de su uso extensivo durante el embarazo en el nivel de dosis terapéutica recomendado.

La información actualmente disponible sobre liotironina sugiere que la exposición a liotironina en el útero lleva a un riesgo de trastornos cognitivos del desarrollo del niño. Aunque no hay datos disponibles o limitados del uso de liotironina durante el embarazo, como medida de precaución, se recomienda no usar liotironina durante el embarazo, en combinación con levotiroxina o solo. Si una paciente desea quedar embarazada, o el embarazo ocurre, el tratamiento debe ser cambiado a levotiroxina monoterapia, siempre que sea posible.

Lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

~~Incluso en la terapia con dosis elevadas, la cantidad de~~ La hormona tiroidea secretada a la leche materna durante la lactancia no es suficiente como para causar hipertiroidismo o supresión de la secreción de TSH en el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar y usar maquinaria

No existen indicaciones de que este producto medicinal interfiere con la capacidad de manejar un vehículo, operar maquinaria o trabajar sin un soporte firme.

4.8 Efectos no deseados

No se debe esperar la aparición de efectos colaterales si la preparación se utiliza como se indica y si se monitorean los parámetros clínicos y de laboratorio.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Novothyral, como reacciones alérgicas. Se han reportado casos de angioedema.

Si la dosis no es tolerada por los pacientes individuales, si la dosis se aumenta demasiado rápido al inicio del tratamiento o en el caso de una sobredosis, pueden ocurrir los siguientes síntomas clínicos:

- Agravación de toda cardiopatía (angor, infarto del miocardio, cambios del ritmo).

Signos hipertiroides como:

- Taquicardia, arritmias cardiacas, estados de angina pectoris, temblores, inquietud, cefalea, fiebre, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.
- En niños posibilidad de hipercalcemia.

Todos estos síntomas también pueden estar presentes en caso de hipertiroidismo, especialmente si la dosis es aumentada muy rápidamente al inicio del tratamiento.

En el caso de producirse dichas reacciones, la dosis diaria debe reducirse o el medicamento discontinuarse por varios días. Una vez que el efecto colateral ha desaparecido, el tratamiento debe reinstaurarse con una dosis baja, la cual debe luego aumentarse cuidadosamente.

4.9 Sobredosis

Luego de una sobredosis o intoxicación, aparecen los síntomas típicos de un aumento moderado a grave en la tasa metabólica (ver sección 4.8 Efectos no deseados). Se recomienda discontinuar el medicamento, llevar a cabo las pruebas y monitorear al paciente. Los efectos beta-simpatomiméticos pronunciados tales como taquicardia, ansiedad, agitación o hiperquinesia pueden reducirse mediante bloqueadores del beta-receptor. El uso de medicamentos antitiroideos no es apropiado, ya que una función normal de la glándula tiroidea ya se ha logrado. En el caso de dosis extremas (intentos de suicidio), la plasmáferesis puede ser útil.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

En pacientes predispuestos se han reportado casos aislados de convulsiones cuando se ha superado el límite de tolerancia de dosis individual. La sobredosis de levotiroxina puede causar hipertiroidismo y podría conducir a síntomas de psicosis aguda, especialmente en pacientes con riesgo de trastornos psicóticos. Un nivel elevado de T3 es un indicador fiable de la sobredosis, más que niveles elevados de T4 o T4 libre.

5. Propiedades farmacológicas**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas tiroideas

Código ATC: H03AA03

Las hormonas tiroideas contenidas en Novothyral son idénticas en efecto con las hormonas naturales secretadas por la glándula tiroidea.

Los efectos tiroideos característicos sobre el desarrollo, crecimiento y metabolismo son observados luego de la conversión parcial de levotiroxina en liotironina, especialmente en el hígado y el riñón y después de la captación intracelular.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Levotiroxina administrada oralmente con el estómago vacío es absorbida hasta un máximo de 80%, principalmente por el intestino delgado en clara correlación con el tipo de preparación galénica. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 6 horas después de la ingestión. La levotiroxina administrada oralmente actúa 3-5 días después del inicio de un tratamiento oral. El volumen de distribución es de aprox. 0,5 L/kg. Levotiroxina se liga a proteínas plasmáticas en más de un 99%. El aclaramiento metabólico es de 1,2 L de plasma al día. Es metabolizado en el hígado, riñones a liotironina y alrededor del 40%, a triiodotironina reversa inactiva.

Liotironina administrada oralmente es absorbida en hasta un 78-95%, principalmente en el intestino delgado. La acción máxima luego de una administración de liotironina se alcanza luego de 2-3 días.

La mayor tasa metabólica de aprox. 1,2 L de plasma por día puede explicarse por la unión a proteína plasmática, la cual es levemente menor que la de levotiroxina.

Debido a su alto grado de unión a proteína, las hormonas tiroideas sólo aparecen en pequeñas cantidades en hemodializado.

5.3 Datos de seguridad preclínica**• Toxicidad aguda:**

Levotiroxina tiene una toxicidad aguda muy leve. En incidentes de envenenamiento en humanos (intentos de suicidio), las dosis de 10 mg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS**

levotiroxina fueron toleradas sin complicaciones. En general, las complicaciones graves, tales como amenazas para las funciones vitales (respiración y circulación), deben ser anticipadas, a menos que exista una enfermedad cardíaca coronaria.

- **Toxicidad crónica:**

La toxicidad crónica de levotiroxina fue estudiada en diversas especies animales (rata, perro). En altas dosis, se observaron signos de hepatopatía, aumento de ocurrencia de nefrosis espontáneas, al igual que cambios en los pesos de órganos, en ratas. En perros no ocurrieron reacciones adversas sustanciales. Varios casos de muerte cardíaca súbita han sido informados en pacientes con abuso de levotiroxina en el largo plazo.

- **Toxicidad de reproducción:**

Las hormonas tiroideas pasan la placenta sólo en cantidades leves e inefectivas. Luego de la inyección de pequeñas dosis (hasta 24 microgramos) de levotiroxina en embriones de pollo, la incidencia de esofosomia aumentó. Existe amplia experiencia en humanos sobre la terapia con levotiroxina en todas las fases de embarazo. No existe evidencia de efectos tóxicos sobre el feto ni de malformaciones inducidas por la droga. No existe información disponible sobre los efectos dañinos sobre la fertilidad en hombres o mujeres. No existen indicaciones de ningún tipo en relación con esto.

- **Mutagenicidad:**

No existe información disponible sobre este tema. Hasta ahora no existe información que sugiera posibilidad de daño a la progenie debido a los cambios en el genoma causado por las hormonas tiroideas.

- **Carcinogenicidad:**

No se han realizado estudios en animales con levotiroxina.

6. Características farmacéuticas**6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Gelatina

Croscarmelosa de sodio

Magnesio estearato Según fórmula aprobada em registro sanitario vigente.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de eficacia

3 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOTHYRAL COMPRIMIDOS

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

No almacenar a más de 25°C.
Almacenar en envase original.

6.5 Naturaleza y contenidos del contenedor

Blíster de PP/aluminio.
Novothyral 30 y 100 comprimidos.

6.6 Instrucciones para uso y manipulación

No hay requerimientos especiales.

7. Fecha de revisión (parcial) del texto

Septiembre 2014, según MDS 4.0.