



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

SYNTHROID®

levotiroxina sódica

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

Comprimidos

**25mcg; 50 mcg; 75mcg; 88mcg; 100mcg; 112mcg;
125mcg; 137mcg; 150mcg; 175mcg; 200mcg**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****SYNTHROID®**
levotiroxina sódica**APRESENTAÇÕES**

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 25 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 50 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 75 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 88 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 100 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 112 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 125 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 137 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 150 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 175 mcg: embalagem com 30 comprimidos.
SYNTHROID® (levotiroxina sódica) Comprimido 200 mcg: embalagem com 30 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****Composição**

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....25 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitado), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante amarelo laca de alumínio FD&C n°06.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....50 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitado), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....75 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitado), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante vermelho laca de alumínio FD&C n° 40 e corante azul laca de alumínio FD&C n° 02.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....88 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitado), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante amarelo laca de alumínio D&C n°10 e corante mistura de lacas D&C oliva n°5719.



Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....100 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante amarelo laca de alumínio FD&C nº 6 e corante amarelo laca de alumínio D&C nº 10.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....112 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante mistura de lacas vermelha D&C nº 9570.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....125 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante mistura de lacas marrom nº 50652.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....137 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante azul laca de alumínio FD&C nº 1.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....150 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante azul laca de alumínio FD&C nº 2.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....175 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante mistura de lacas vermelha de alumínio D&C nº 9570 e corante azul laca de alumínio FD&C nº 1.

Cada comprimido contém:

levotiroxina sódica.....200 mcg

Excipientes: sacarose (açúcar de confeitiro), lactose, goma arábica, povidona, estearato de magnésio, talco, corante vermelho laca de alumínio FD&C nº 40.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é destinado ao tratamento de:

Hipotireoidismo: como terapia de reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo congênito ou adquirido de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Indicações específicas incluem: Hipotireoidismo e



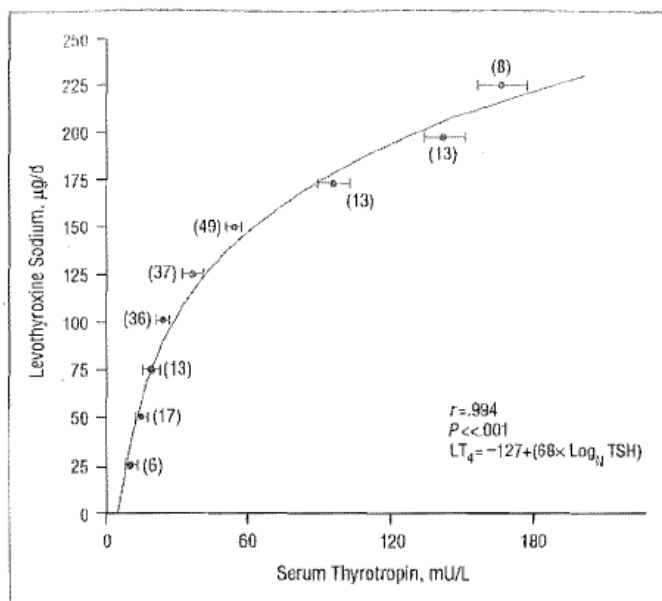
hipotireoidismo subclínico, primário (tireoidal), secundário (hipofisário) e terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo primário: Pode ser resultante de déficit funcional; atrofia primária; ablação total ou parcial da glândula tireóide, com ou sem bócio; por efeitos de cirurgia, radiação ou medicamentos.

Supressão de TSH hipofisário: no tratamento ou prevenção de vários tipos de bócio eutiroideo (ver Advertências e Precauções), incluindo nódulos de tireóide, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular (ver Advertências e Precauções), e como adjuvante nas cirurgias e radioiodoterapia para controle de câncer tireoideano bem-diferenciado tireotropina dependente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo com SYNTHROID® em 192 pacientes com hipotireoidismo primário avaliou a correlação entre a dose diária e os valores de TSH prévios ao tratamento. A dose variou de 25 à 225 µg/dia, sendo que a maioria dos pacientes (65%) necessitou de dose que variou de 100 à 150 µg/dia (Kabadi UM 1995)

Figura 11: Modificado de Kabadi UM 1995 – A melhor correlação definida por regressão múltipla entre a dose ótima diária de SYNTHROID® e a concentração mediana de TSH pré tratamentopara cada dose disponível de SYNTHROID® até 225 µg em pacientes com hipotireoidismo primário. O número de pacientes para cada dose de SYNTHROID® é mostrada entre parenteses. Na equação $LT_4 127 + (68 \times \text{Log}_n \text{ TSH})$. LT_4 é a dose de SYNTHROID® em microgramas e $\text{Log}_n \text{ TSH}$ é um logarítmico natural da concentração sérica de TSH em milímetros por litro.





Outro estudo realizado com SYNTHROID® observou uma variação de dose semelhante no tratamento de 156 pacientes com hipotireoidismo primário (Kabadi UM 1989). Nesse estudo a maioria dos pacientes também teve o TSH normalizado com doses que variaram de 100 à 150 µg (Tabela 12)

Tabela 12: Modificado de Kabadi U 1989 – Concentrações Séricas de T4,T3, T3RU, e TSH antes da terapia com SYNTHROID®

Patient Group	No. of Patients	Levothyroxine Dose, g/d	T4, nmol/L	T3, nmol/L	T3RU, %	TSH, mIU/L
A	5	50	61 ± 9†	1.5 ± 0.1†	33.8 ± 1.2†	21 ± 4†
B	9	75	61 ± 8†	1.5 ± 0.1†	33.4 ± 1.4†	19 ± 3†
C	42	100	54 ± 4†	1.5 ± 0.1†	33.1 ± 0.8†	44 ± 5†‡
D	38	125	51 ± 4†	1.2 ± 0.1†	33.3 ± 0.7†	56 ± 6†‡
E	47	150	44 ± 2.6†	1.4 ± 0.1†	33.8 ± 1.4†	75 ± 5†‡§
F	10	175	49 ± 8†	1.4 ± 0.1†	31.6 ± 1.4†	87 ± 8†‡§
G	5	200	51 ± 5†	1.2 ± 0.1†	32.2 ± 0.9†	101 ± 11†‡§
N	152	...	106 ± 10 (71-148)¶	2.1 ± 0.1 (1.4-2.9)¶	38.5 ± 0.5 (35-45)¶	4 ± 1 (<1-8)¶

*Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), and T3 resin uptake (T3RU) concentrations were obtained before therapy with levothyroxine sodium in 156 patients with primary hypothyroidism grouped according to the optimal daily maintenance dose of the drug and 152 normal subjects (group N).

†Significantly different from N, $P < .01$.

‡Significantly different from A or B, $P < .01$.

§Significantly different from C or D, $P < .01$.

¶Significantly different from E, $P < .5$.

¶Normal range in parentheses.

Um estudo com 241 pacientes com hipotireoidismo de diversas etiologia (Doença de Graves, Tiroidite de Hashimoto, hipopituitarismo, doença uninodular ou multinodular, neoplasia, outros) avaliou a eficácia de SYNTHROID® no tratamento desses pacientes por um período mínimo de 3 meses (Kenneth BA 1996). Cento e oitenta e sete pacientes (78%) responderam um questionário de auto avaliação para medir o nível de aderência e complexidade do tratamento prescrito. Os pacientes reportaram mínima dificuldade em aderir ao regime de tratamento. Recentes *guidelines* mantém indicação de levotiroxina como tratamento de reposição e restabelecimento do eutireoidismo em pacientes com hipotireoidismo primário ou secundário .

Referências bibliográficas

1. Kabadi UM, Jackson T. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism. Arch Intern Med 1995;155:1046-1048.
2. Kabadi UM. Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. Arch Intern Med 1989;149:2209-2212.
3. Ain KB, Pucino F, Csako G, et al. Effects of restricting levothyroxine dosage strength availability. Pharmacotherapy. 1996 Nov-Dec;16(6):1103-10.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

A síntese e secreção do hormônio tireoidiano são reguladas pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. O hormônio liberador de tirotropina (TRH), liberado pelo hipotálamo, estimula a secreção do hormônio estimulador da tirotropina, TSH, a partir da hipófise anterior. O TSH, por sua vez, é o estímulo fisiológico para a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, a L-tiroxina (T_4) e a L-triiodotironina (T_3), pela glândula tireóide. Os níveis séricos circulantes de T_3 e T_4 exercem efeito de “feedback” tanto sobre a secreção de TRH, quanto de TSH. Quando aumentam os níveis séricos de T_3 e T_4 , diminui a secreção de TRH e de TSH. Quando diminuem os níveis séricos de T_3 e T_4 , aumenta a secreção de TRH e de TSH.

O mecanismo pelo qual os hormônios tireoidianos exercem seus efeitos fisiológicos não é completamente conhecido, mas acredita-se que seus principais efeitos ocorrem através do controle da transcrição de DNA e da síntese de proteínas. O T_3 e T_4 se difundem para o núcleo das células e se ligam a proteínas receptoras de hormônio tireoidiano ligadas ao DNA. Este complexo de hormônio e receptor nuclear ativa a transcrição de genes e a síntese do RNA mensageiro e proteínas citoplasmáticas.

Os hormônios da tireóide regulam múltiplos processos metabólicos e desempenham um papel essencial no crescimento e desenvolvimento normais e na maturação normal dos sistemas nervoso central e ósseo. As ações metabólicas dos hormônios tireoidianos incluem o aumento da respiração celular e da termogênese, bem como o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. Os efeitos anabólicos protéticos dos hormônios da tireóide são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais.

As ações fisiológicas dos hormônios da tireóide são produzidas predominantemente pelo T_3 , cuja maior parte (aproximadamente 80%) é derivada do T_4 por deiodação nos tecidos periféricos.

A levotiroxina, em doses individualizadas de acordo com a resposta do paciente, é eficaz como tratamento de reposição ou suplementação no hipotireoidismo de qualquer etiologia, exceto no hipotireoidismo transitório durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda.

A levotiroxina também é eficaz na supressão da secreção hipofisária de TSH no tratamento ou prevenção de vários tipos de bócio, incluindo nódulos tireoideanos, tireoidite de Hashimoto, bócio multinodular e do câncer de tireóide bem diferenciada dependente de tirotropina (ver Indicações, Precauções e Posologia).

Estudos pré-clínicos:

Carcinogênese, mutagenese e fertilidade:

Estudos em animais não foram conduzidos para avaliar o potencial risco carcinogênico e mutagênico ou efeitos de fertilidade da levotiroxina. O hormônio T_4 sintético encontrado no produto SYNTHROID[®] é idêntico ao produzido naturalmente pela glândula tireoide de humanos.

Farmacocinética

Absorção

A absorção gastrointestinal (GI) do T_4 administrado por via oral varia entre 40% e 80%. A maior parte da dose de levotiroxina é absorvida no jejuno e no íleo superior. A biodisponibilidade relativa de SYNTHROID[®] (levotiroxina sódica) comprimidos, em comparação com mesma dose de solução de levotiroxina sódica, é de aproximadamente 93%. A absorção do T_4 é aumentada pelo



jejum e diminuída em síndromes de má absorção e por determinados alimentos, tais como fórmulas infantis à base de soja. Fibras dietéticas diminuem a biodisponibilidade de T_4 . A absorção pode também diminuir com a idade. Além disso, muitos medicamentos e alimentos afetam a absorção do T_4 (ver Interações Medicamentosas e Interações com Alimentos).

Distribuição

Os hormônios tireoidianos circulantes encontram-se ligados às proteínas plasmáticas em mais de 99%, incluindo a globulina de ligação a tiroxina (TBG), pré-albumina de ligação a tiroxina (TBPA) e albumina (TBA), cujas capacidades e afinidades variam para cada hormônio. A maior afinidade tanto da TBG quanto da TBPA para o T_4 explica parcialmente os níveis plasmáticos mais elevados, a depuração metabólica mais lenta e a meia-vida mais longa do T_4 , em comparação com o T_3 . Os hormônios tireoidianos ligados às proteínas existem em equilíbrio reversível com pequenas quantidades de hormônio livre. Apenas o hormônio não ligado à proteína é metabolicamente ativo. Muitos medicamentos e condições fisiológicas afetam a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas séricas (ver Interações Medicamentosas e Interações com Exames Laboratoriais). Os hormônios da tireóide não atravessam facilmente a barreira placentária (ver Precauções - Gestação).

Metabolismo

O T_4 é eliminado lentamente (ver Tabela 1). A principal via metabólica do hormônio tireoidiano é através de deiodação sequencial. Aproximadamente 80% do T_3 circulante é derivado, por monodeiodação, do T_4 periférico. O fígado é o principal local de degradação tanto para o T_4 quanto para o T_3 , sendo que a deiodação do T_4 também ocorre em outros locais, incluindo os rins e outros tecidos. Aproximadamente 80% da dose diária de T_4 é deiodada para produzir iguais quantidades de T_3 e T_3 reverso (rT_3). O T_3 e rT_3 são posteriormente deiodados formando diiodotironina. Os hormônios da tireóide também são metabolizados através de conjugação com glucoronídeos e sulfatos e excretados diretamente na bile e intestino onde sofrem circulação entero-hepática.

Eliminação

Os hormônios da tireóide são eliminados primariamente pelos rins. Uma parte do hormônio conjugado atinge o cólon de forma inalterada e é eliminada nas fezes. Aproximadamente 20% do T_4 é eliminado nas fezes. A excreção urinária do T_4 diminui com a idade.

Tabela 1: Parâmetros de farmacocinética dos hormônios tireoidianos em pacientes eutireoidianos

Hormônio	Proporção em tiroglobulina	Potência biológica	$T_{1/2}$ (dias)	Ligação protéica (%) ²
levotiroxina (T_4)	10 – 20	1	6 -7 ¹	99,96
liotironina (T_3)	1	4	≤ 2	99,5

¹ 3 a 4 dias em hipertireoidismo, 9 a 10 dias em hipotireoidismo.
² Inclui TBG, TBPA e TBA.



4. CONTRAINDICAÇÕES

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é contraindicado para uso por pacientes com quadro de hipertireoidismo subclínico não tratado (nível sérico de TSH suprimido com níveis normais de T₃ e T₄) ou evidente de tireotoxicose de qualquer etiologia e a pacientes com infarto agudo do miocárdio.

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência adrenal não corrigida, pois os hormônios tireoidianos podem desencadear uma crise adrenal aguda devido ao aumento da depuração metabólica de glicocorticóides (Vide Advertências e Precauções).

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a levotiroxina sódica ou aos demais componentes do produto.

Atenção diabéticos: contém açúcar

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os hormônios da tireóide, incluindo SYNTHROID® (levotiroxina sódica), isoladamente ou associado a outros agentes terapêuticos, não devem ser utilizados para o tratamento da obesidade ou perda de peso. Em pacientes eutireoidianos, doses dentro da variação das necessidades hormonais diárias são ineficazes na redução de peso. Doses maiores podem produzir manifestações graves de toxicidade ou colocar a vida do indivíduo em risco, particularmente quando administradas em associação com aminas simpatomiméticas, tais como aquelas utilizadas por seus efeitos anorexígenos.

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) não deve ser utilizado no tratamento da infertilidade masculina ou feminina, a menos que esta condição esteja associada ao hipotireoidismo.

Informações gerais: SYNTHROID® (levotiroxina sódica) apresenta índice terapêutico estreito. Independentemente da indicação de uso, é necessária uma titulação cuidadosa da dose para evitar consequências de tratamento com doses excessivas ou insuficientes. As consequências incluem, entre outros, efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento, sobre a função cardiovascular, o metabolismo ósseo, a função reprodutora, a função cognitiva, o estado emocional, a função gastrointestinal e o metabolismo da glicose e lipídios. Muitos medicamentos apresentam interação com a levotiroxina sódica, necessitando ajuste na posologia para manter a resposta terapêutica (Ver Interações medicamentosas).

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: em mulheres, o tratamento por longo prazo com levotiroxina foi associado a um aumento da reabsorção óssea, resultando em diminuição da densidade mineral óssea, especialmente em mulheres no período da pós-menopausa que recebem doses maiores que a dose de reposição ou em mulheres que estejam recebendo doses supressivas de levotiroxina sódica. O aumento da reabsorção óssea pode ser associado a aumento dos níveis séricos e excreção urinária de cálcio e fósforo, aumento da fosfatase alcalina óssea e supressão dos níveis séricos de hormônio paratireoideano. Portanto, recomenda-se que pacientes tratadas com



levotiroxina sódica recebam a mínima dose diária necessária para atingir a resposta clínica e bioquímica desejada.

Pacientes com doenças cardiovasculares subjacentes: recomenda-se cautela na administração de levotiroxina em pacientes com distúrbios cardiovasculares e idosos nos quais há risco aumentado de doença cardíaca oculta. Nesses pacientes, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado com doses menores que as doses recomendadas habitualmente para indivíduos mais jovens ou pacientes sem doenças cardíacas (ver Advertências, Pacientes idosos e Posologia). Se aparecerem ou se houver piora de sintomas cardíacos, a dose de levotiroxina deve ser diminuída ou o tratamento suspenso por uma semana e, então, reinstituído cuidadosamente com uma dose menor. O tratamento com dose excessiva de levotiroxina sódica pode resultar em efeitos adversos cardiovasculares, tais como aumento da frequência cardíaca, hipertrofia da parede miocárdica, aumento da contratilidade miocárdica e quadro de angina ou de arritmias. Pacientes com doença arterial coronariana tratados com levotiroxina devem ser monitorados rigorosamente durante procedimentos cirúrgicos, pois a possibilidade de desencadear arritmias cardíacas é maior nesses pacientes. A administração concomitante de levotiroxina e agentes simpatomiméticos em pacientes com doença arterial coronariana pode precipitar insuficiência coronariana.

Pacientes com bócio difuso atóxico ou doença tireoidiana nodular: em pacientes com bócio difuso atóxico ou doença tireoidiana nodular, particularmente idosos ou com doença cardiovascular subjacente, SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é contraindicado caso os níveis séricos de TSH já estejam suprimidos, devido ao risco de precipitação de tireotoxicose evidente (ver Contraindicações). Se os níveis séricos de TSH não estiverem suprimidos, SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser utilizado com cautela juntamente com monitorização cuidadosa da função tireoidiana para evidência de hipertireoidismo e monitorização clínica para detecção de possíveis sintomas e sinais cardiovasculares adversos de hipertireoidismo associado.

Distúrbios endócrinos associados:

Deficiência de hormônio hipofisário/hipotalâmico: em pacientes com hipotireoidismo secundário ou terciário a deficiência adicional de hormônio hipofisário/hipotalâmico deve ser considerada e se diagnosticada, deve ser tratada para insuficiência adrenal (ver Síndrome poliglandular auto-imune).

Síndrome poliglandular auto-imune: ocasionalmente, doença auto-imune crônica da tireoide pode ocorrer em associação a outros distúrbios auto-imunes, tais como insuficiência adrenal, anemia perniciosa e diabetes mellitus insulina-dependente.. Pacientes com insuficiência adrenal concomitante devem ser tratados com reposição de glicocorticóides antes de iniciar o tratamento com levotiroxina sódica. Se isso não for feito, pode ser desencadeada uma crise adrenal aguda quando o tratamento com hormônio tireoidiano for iniciado, por causa da depuração metabólica aumentada de glicocorticóides pelo hormônio tireoidiano. Pacientes diabéticos podem necessitar de ajuste da posologia de seus medicamentos antidiabéticos quando iniciarem o tratamento com levotiroxina (ver Interações medicamentosas).

Outras condições médicas associadas: pacientes pediátricos com hipotireoidismo congênito parecem apresentar risco aumentado para outras anomalias congênitas, sendo as mais comuns anomalias cardiovasculares (estenose pulmonar, defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular).



Exames laboratoriais

Gerais: o diagnóstico de hipotireoidismo é confirmado pela medida dos níveis de TSH utilizando um método sensível (avaliação de sensibilidade de segunda geração $\leq 0,1$ mIU/L ou terceira geração $\leq 0,01$ mIU/L) e pela medida do T₄ livre.

A adequação do tratamento é determinada pela avaliação periódica dos exames laboratoriais apropriados e pela avaliação clínica. A escolha dos exames laboratoriais depende de vários fatores incluindo a etiologia da doença tireoidiana subjacente, a presença de condições médicas associadas, incluindo gravidez e o uso concomitante de medicamentos (ver Interações medicamentosas e Interações com exames laboratoriais). Evidências laboratoriais e/ou clínica persistente de hipotireoidismo, apesar de uma dose de reposição aparentemente adequada de levotiroxina sódica, podem ser evidência de absorção inadequada, má adesão ao tratamento, interações medicamentosas ou potência diminuída do T₄ presente no produto em questão.

Adultos: em pacientes adultos com hipotireoidismo primário (tireoidiano), os níveis séricos de TSH (utilizando método sensível) isoladamente podem ser utilizados para monitorar o tratamento. A frequência da monitorização de TSH durante a titulação da dose de levotiroxina depende da situação clínica, mas geralmente recomenda-se intervalos de 6-8 semanas até a normalização. Para pacientes que iniciaram o tratamento com levotiroxina recentemente e cujos níveis séricos de TSH normalizaram, ou pacientes que foram submetidos a modificações da posologia ou da marca de medicamento, a concentração sérica de TSH deve ser medida após 8-12 semanas. Quando a dose de reposição ideal for atingida, a monitorização clínica (exame físico) e bioquímica pode ser realizada a cada 6-12 meses, dependendo da situação clínica e sempre que houver modificação no estado do paciente. Recomenda-se que o exame físico e a medida dos níveis séricos de TSH sejam realizados no mínimo anualmente em pacientes tratados com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) - ver Advertências, Precauções e Posologia.

Crianças: em pacientes com hipotireoidismo congênito, a adequação do tratamento de reposição deve ser avaliada pela medida de TSH sérico (utilizando método sensível) e T₄ total -ou livre. Durante os três primeiros anos de vida, o T₄ sérico total e livre devem ser mantidos na metade superior da faixa de normalidade. Embora o objetivo do tratamento seja normalizar o nível sérico de TSH, isto nem sempre é possível em uma pequena porcentagem de pacientes, particularmente nos primeiros meses de tratamento. O TSH pode não normalizar devido a um reajuste do “feedback” hipófise-tireóide como resultado do hipotireoidismo intra-uterino. Uma falha no aumento do T₄ sérico até à metade superior da faixa de normalidade dentro de 2 semanas após o início do tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) e/ou diminuição do TSH sérico abaixo de 20 mU/L dentro de 4 semanas devem servir de alerta para o médico sobre a possibilidade de a criança não estar recebendo adequadamente o tratamento. Uma cuidadosa investigação deve ser feita quanto à adesão ao tratamento, à dose administrada e ao método de administração, antes de aumentar a dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica).

A frequência recomendada de monitorização do TSH e do T₄ livre e total em crianças é a seguinte: 2 e 4 semanas após o início do tratamento; a cada 1-2 meses durante o primeiro ano de vida; a 2-3 meses entre 1 e 3 anos de idade; e depois dessa idade, a cada 3 a 12 meses até o completo crescimento. Intervalos mais frequentes de monitorização podem ser necessários se houver suspeita de má adesão ao tratamento ou se forem obtidos valores anormais. Recomenda-se que os níveis de TSH e de T₄ e o exame físico, se indicado, sejam realizados 2 semanas após qualquer alteração na posologia de SYNTHROID® (levotiroxina sódica). O exame clínico de rotina, incluindo avaliações



de crescimento e desenvolvimento físico e mental e da maturação óssea devem ser realizados em intervalos regulares (ver Precauções, Uso pediátrico e Posologia).

Hipotireoidismo secundário (hipofisário) e terciário (hipotalâmico): adequação do tratamento deve ser avaliada pela medida dos níveis séricos de T_4 livre, que devem ser mantidos na faixa da metade superior da variação da normalidade nesses pacientes.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso na gravidez: os estudos em mulheres que receberam levotiroxina sódica durante a gestação não mostraram risco aumentado para anomalias congênitas. Portanto, a possibilidade de aparecimento de danos fetais parece remota. O tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) não deve ser descontinuado durante a gestação. O hipotireoidismo diagnosticado durante a gestação deve ser tratado imediatamente.

O hipotireoidismo durante a gestação é associado a um índice elevado de complicações, incluindo aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, parto prematuro e natimorto. O hipotireoidismo materno pode apresentar efeito adverso sobre o crescimento e desenvolvimento fetal e infantil. Durante a gestação, os níveis séricos de T_4 podem diminuir e os níveis séricos de TSH aumentar a valores fora dos limites de normalidade. Considerando que podem ocorrer elevações dos níveis séricos de TSH em períodos tão precoces quanto 4 semanas de gestação, o TSH deve ser avaliado a cada trimestre nas gestantes tratadas com SYNTHROID® (levotiroxina sódica). Níveis séricos elevados de TSH devem ser corrigidos através do aumento da dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica). Considerando que no pós-parto os níveis de TSH são semelhantes àqueles observados antes da concepção, a dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve retornar à dose pré-gestação imediatamente após o parto. O nível sérico de TSH deve ser avaliado de 6 a 8 semanas após o parto.

Os hormônios tireoidianos não atravessam prontamente a barreira placentária, mas ocorre alguma transferência, conforme evidenciado pelos níveis no cordão umbilical de fetos atireóticos; observou-se que tais níveis correspondem a aproximadamente um terço dos níveis maternos. No entanto, a transferência de hormônio tireoidiano da mãe para o feto pode não ser adequada para impedir o hipotireoidismo intra-útero.

Uso durante a lactação: embora os hormônios da tireóide sejam excretados apenas em quantidades mínimas no leite materno, recomenda-se cautela ao administrar SYNTHROID® (levotiroxina sódica) em mulheres durante a lactação. Entretanto, doses adequadas de reposição de levotiroxina são geralmente necessárias para manter uma lactação normal.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de Risco: A

Uso pediátrico

Geral: o objetivo do tratamento em pacientes pediátricos com hipotireoidismo é atingir e manter o crescimento e desenvolvimento físico e intelectual normais.



A dose inicial de levotiroxina varia com a idade e com o peso corporal (ver Posologia - tabela 3). Os ajustes de doses são baseados na avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais individuais dos pacientes (ver Precauções, Exames laboratoriais).

Em crianças nas quais o diagnóstico de hipotireoidismo permanente ainda não foi estabelecido, recomenda-se que a administração de levotiroxina seja descontinuada por período teste de 30 dias, mas apenas depois que a criança tiver pelo menos 3 anos de idade. Os níveis séricos de T_4 e de TSH devem então, ser reavaliados. Se T_4 for baixo e TSH elevado, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é estabelecido e o tratamento com levotiroxina deve ser reinstituído. Se os níveis de T_4 e TSH forem normais, pode-se assumir o eutiroidismo e, portanto, o hipotireoidismo pode ser considerado como transitório. Nestas circunstâncias, entretanto, o médico deve monitorizar cuidadosamente a criança e repetir os testes de função tireoidiana caso apareça qualquer sinal ou sintoma de hipotireoidismo. Se isso ocorrer, o médico deve ter um elevado índice de suspeita de recidiva. Se os resultados do teste de suspensão da levotiroxina não forem conclusivos, será necessário um acompanhamento cuidadoso com realização subsequente dos testes.

Considerando que algumas crianças afetadas mais gravemente podem se tornar clinicamente hipotireoideas quando o tratamento é descontinuado por 30 dias, uma abordagem alternativa é reduzir a dose de reposição de levotiroxina pela metade durante o período teste de 30 dias. Se após 30 dias os níveis séricos de TSH aumentarem acima de 20 mU/L, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é confirmado, o tratamento completo de reposição deve ser instituído. Porém, se os níveis séricos de TSH não aumentarem acima de 20mU/L, o tratamento com levotiroxina deve ser suspenso por mais um período teste de 30 dias, seguido de controle sérico de T_4 e TSH.

A presença concomitante de condições médicas deve ser considerada em determinadas circunstâncias clínicas e, se presentes, devem ser tratadas apropriadamente (ver Advertências e Precauções).

Hipotireoidismo congênito: a rápida restauração das concentrações séricas de T_4 é essencial para impedir os efeitos adversos do hipotireoidismo congênito sobre o desenvolvimento intelectual, bem como sobre o crescimento físico geral e a maturação. Portanto, o tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser iniciado imediatamente no momento do diagnóstico e -geralmente é mantido por toda a vida.

Durante as duas primeiras semanas de tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica), os lactentes devem ser monitorados rigorosamente quanto à sobrecarga cardíaca, arritmias e aspiração decorrente de sucção ávida.

O paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar tratamento insuficiente ou excessivo. O tratamento insuficiente pode resultar em efeitos nocivos sobre o desenvolvimento intelectual ou crescimento linear. O tratamento excessivo foi associado a craniossinostose em lactentes e pode afetar adversamente o ritmo de maturação cerebral e acelerar a idade óssea resultando em fechamento prematuro das epífises e comprometimento da estatura na fase adulta.

Hipotireoidismo adquirido em pacientes pediátricos: o paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar tratamento insuficiente ou excessivo. O tratamento insuficiente pode resultar em baixo desempenho escolar, devido às alterações da concentração e lentidão mental e em baixa estatura na fase adulta. O tratamento excessivo pode acelerar a idade óssea e resultar no fechamento epifisário prematuro e comprometimento da estatura na fase adulta.



As crianças tratadas podem manifestar um período de retomada do crescimento, que pode ser adequado em alguns casos para normalizar a estatura na fase adulta. Em crianças com hipotireoidismo grave ou prolongado, a retomada do crescimento pode não ser adequada para normalizar a estatura quando adulto.

Uso em idosos: em virtude da prevalência aumentada de doenças cardiovasculares em indivíduos idosos, o tratamento com levotiroxina não deve ser iniciado com a dose de reposição completa (ver Advertências, Precauções e Posologia).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Muitas substâncias afetam a farmacocinética e o metabolismo do hormônio tireoidiano (por exemplo, absorção, síntese, secreção, catabolismo, ligação a proteínas e resposta do tecido alvo) e podem alterar a resposta terapêutica ao SYNTHROID® (levotiroxina sódica). Além disso, os hormônios e o estado da tireóide apresentam efeitos variados sobre a farmacocinética e a ação de outras substâncias. Uma relação de interações entre substâncias e o eixo tireoidiano é apresentada na Tabela 1.

A relação de interações entre substâncias e o eixo tireoidiano da Tabela 1 pode não estar completa em virtude da introdução de novas substâncias que interagem com o eixo tireoidiano ou à descoberta de interações previamente desconhecidas. O médico deve estar ciente deste fato e deve consultar as fontes de referência apropriadas (ex. bulas de medicamentos aprovados recentemente, literatura médica) para obter informações adicionais, se houver suspeita de interação medicamentosa entre outras substâncias e a levotiroxina.

Tabela 1: Interações entre substâncias e o eixo tireoidiano

Substâncias ou classe de substâncias	Efeito
Substâncias que podem reduzir a secreção de TSH: a redução não é mantida, portanto, não ocorre hipotireoidismo.	
dopamina/agonistas da dopamina glicocorticóides octreotida	O uso desses agentes pode resultar em uma redução transitória na secreção de TSH quando administrados nas seguintes doses: dopamina (≥ 1 mcg/kg/min); glicocorticóides (hidrocortisona ≥ 100 mg/dia ou equivalente); octreotida (> 100 mcg/dia).
Substâncias que alteram a secreção do hormônio da tireóide	
Substâncias que podem diminuir a secreção de hormônio tireoidiano, podendo resultar em hipotireoidismo.	



aminoglutetimida

amiodarona

iodeto (inclusive agentes de contraste radiográfico contendo iodo)

lítio

Tioamidas (metimazol,

propiltiouracil PTU e carbimazol)

sulfonamidas

tolbutamida

O tratamento por longo prazo com lítio pode resultar em bócio em até 50% dos pacientes e também em hipotireoidismo evidente ou subclínico em até 20% dos pacientes. Fetos, recém-nascidos, idosos e pacientes eutireoidianos com doença de tireóide subjacente (ex. tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves previamente tratadas com iodo radiativo ou cirurgia) estão entre os indivíduos particularmente susceptíveis a apresentar hipotireoidismo induzido pelo iodo. Agentes orais para colecistografia e amiodarona são excretados lentamente, produzindo hipotireoidismo mais prolongado do que o produzido por agentes de contraste iodados administrados por via parenteral. O tratamento prolongado com aminoglutetimida pode diminuir minimamente os níveis de T₃ e T₄ e aumentar o TSH, embora todos os valores permaneçam dentro dos limites da normalidade na maioria dos pacientes.

Substâncias que podem aumentar a secreção de hormônio tireoidiano, podendo resultar em hipertireoidismo

amiodarona

iodetos (incluindo agentes de contraste radiográfico contendo iodo)

Iodetos e medicamentos que contêm quantidades farmacológicas de iodetos podem causar hipertireoidismo em pacientes eutireoidianos com doença de Graves previamente tratados com substâncias antitireoidianas ou em pacientes eutireoidianos com autonomia da tireóide (ex. bócio multinodular ou adenoma hiperfuncionante da tireóide). O hipertireoidismo pode se desenvolver ao longo de várias semanas e persistir por vários meses após a descontinuação do tratamento. A amiodarona pode induzir hipertireoidismo por causar tireoidite.

Substâncias que podem diminuir a absorção de T₄: pode resultar em hipotireoidismo



anti-ácidos (hidróxidos de alumínio e magnésio, simeticona)
sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina e colestipol)
carbonato de cálcio
resinas trocadoras de cátions (poliestireno sulfonado de sódio)
sulfato ferroso
orlistat
sucralfato

O uso concomitante pode reduzir a eficácia da levotiroxina pela ligação e atraso ou inibição da absorção, resultando em hipotireoidismo potencial. O carbonato de cálcio pode formar um quelato insolúvel com a levotiroxina, o sulfato ferroso provavelmente forma um complexo férrico de tiroxina. Administrar a levotiroxina com, pelo menos, 4 horas de intervalo em relação à administração desses agentes. Pacientes tratados concomitantemente com orlistat e levotiroxina devem ser monitorados quanto às alterações no funcionamento da tireóide.

Substâncias que podem alterar o transporte sérico de T₄ e T₃: a concentração de T₄ livre permanece normal, portanto, o paciente permanece eutireóideo.

Substâncias que podem aumentar a concentração sérica de TBG (globulina transportadora de tiroxina)

clofibrato
contraceptivos orais contendo estrogênio
estrogênios (orais)
heroína / metadona
5- fluorouracil
mitotano
tamoxifeno

Substâncias que podem diminuir a concentração sérica de TBG (globulina transportadora de tiroxina)

androgênios / esteróides anabolizantes
asparaginase
glicocorticóides
ácido nicotínico de liberação lenta

Substâncias que podem causar deslocamento do sítio de ligação protéica



furosemida (> 80 mg IV)
heparina
hidantoínas
antiinflamatórios não esteróides
fenamatos
fenilbutazona
salicilatos (> 2 g/dia)

A administração desses agentes com levotiroxina resulta em um aumento inicial transitório de T_4 livre. A administração continuada resulta em uma diminuição do T_4 sérico e em concentrações normais de T_4 livre e TSH, e, portanto, os pacientes são clinicamente eutireóides. Os salicilatos inibem a ligação do T_4 e do T_3 a TBG e transtiretina. Um aumento sérico inicial do T_4 livre é seguido por retorno aos níveis normais de T_4 livre com concentrações séricas terapêuticas mantidas de salicilato, embora os níveis de T_4 total possam diminuir em até 30%.

Substâncias que podem alterar o metabolismo de T_4 e de T_3

Substâncias que podem aumentar o metabolismo hepático: pode resultar em hipotireoidismo

carbamazepina
hidantoína
fenobarbital
rifampicina

A estimulação da atividade enzimática do sistema de metabolização de drogas microsomal hepático pode causar aumento da degradação hepática de levotiroxina, resultando em aumento da necessidade de levotiroxina. A fenitoína e a carbamazepina reduzem a ligação protéica sérica da levotiroxina, e o T_4 livre e total podem ser reduzidos em 20% a 40%, mas a maioria dos pacientes apresenta níveis séricos normais de TSH e são clinicamente eutireóides.



Substâncias que podem diminuir a atividade da T₄ 5' deiodase

amiodarona
antagonistas beta-adrenérgicos (ex. propranolol > 160 mg/dia)
glicocorticóides (ex. dexametasona ≥ 4 mg/dia)
propiltiouracil (PTU)

A administração desses agentes inibidores de enzimas diminui a conversão periférica de T₄ em T₃, levando a níveis diminuídos de T₃. Entretanto, os níveis séricos de T₄ geralmente são normais, mas podem estar, ocasionalmente, aumentados. Em pacientes tratados com doses elevadas de propranolol (> 160 mg/dia), os níveis de T₃ e de T₄ alteram-se discretamente, os níveis de TSH permanecem normais e os pacientes são clinicamente eutireoidianos. Deve-se notar que a ação de determinados antagonistas beta adrenérgicos pode ser alterada quando o paciente com hipotireoidismo é convertido para o estado de eutireoidismo. A administração de doses elevadas de glicocorticóides por curtos períodos pode diminuir a concentração sérica de T₃ em cerca de 30% com mínimas alterações dos níveis séricos de T₄. Entretanto a administração prolongada de glicocorticóides pode resultar em discreta diminuição dos níveis de T₃ e T₄ devido à produção diminuída de TBG (ver acima).

Diversos

anticoagulantes orais
- derivados cumarínicos
- derivados da indandiona

Os hormônios da tireóide parecem aumentar o catabolismo de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, aumentando, assim, a atividade de anticoagulantes orais. O uso concomitante desses agentes altera os aumentos compensadores da síntese dos fatores de coagulação. O tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado em pacientes recebendo levotiroxina e anticoagulantes orais, e a dose do anticoagulante deve ser ajustada apropriadamente.

antidepressivos
tricíclicos (ex. amitriptilina)
- tetracíclicos (ex. maprotilina)
- inibidores seletivos da recaptação de serotonina - ISRS (ex. sertralina)

O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos e levotiroxina pode aumentar os efeitos terapêuticos e tóxicos de ambas as substâncias, possivelmente devido à sensibilidade aumentada do receptor às catecolaminas. Os efeitos tóxicos podem incluir risco aumentado de arritmias cardíacas e estimulação do SNC; o início da ação dos tricíclicos pode ser acelerado. A administração de sertralina em pacientes estabilizados no tratamento com levotiroxina pode resultar em aumento da necessidade de levotiroxina.



agentes antidiabéticos - biguanidas - meglitinidas - sulfonilurêias - tiazolidinedionas - insulina	A adição da levotiroxina ao tratamento antidiabético ou à insulina pode resultar em aumento das necessidades dos agentes antidiabéticos ou da insulina. Recomenda-se monitorização cuidadosa do controle da diabetes, especialmente quando se inicia, modifica ou descontinua o tratamento de reposição de hormônio tireoidiano.
glicosídeos cardíacos	Os níveis séricos de glicosídeos digitálicos podem ser reduzidos no hipertireoidismo ou quando o paciente hipotireoideo é convertido em eutireoideo. O efeito terapêutico dos digitálicos pode ser reduzido.
citocinas - interferon- α - interleucina - 2	O tratamento com interferon- α foi associado ao desenvolvimento de anticorpos anti-microsossomais tireoidianos em 20% dos pacientes e alguns apresentaram hipotireoidismo transitório, hipertireoidismo ou ambos. Pacientes que apresentam anticorpos antitireóide antes do tratamento apresentam alto risco de apresentar disfunção tireoidiana durante o tratamento. A interleucina-2 foi associada à tireoidite indolor transitória em 20% dos pacientes. Não há relatos de que o interferon- β e γ sejam causadores de disfunção tireoidiana.
hormônios do crescimento - somatrem - somatropina	O uso excessivo de hormônios tireoidianos com hormônios do crescimento pode acelerar o fechamento epifisário. Entretanto, o hipotireoidismo não tratado pode interferir na resposta de crescimento ao hormônio do crescimento.
cetamina	O uso concomitante pode produzir hipertensão acentuada e taquicardia; recomenda-se cautela na administração a pacientes que estejam recebendo tratamento hormonal tireoidiano.
broncodilatadores metilxantínicos (ex. teofilina)	Pode ocorrer diminuição da depuração de teofilina em pacientes hipotireoideos; a depuração retorna ao normal quando o estado eutireoideo é atingido.
agentes radiográficos	Os hormônios da tireóide podem reduzir a captação de I^{123} , I^{131} e Tc^{99m} .



simpaticomiméticos

O uso concomitante pode aumentar os efeitos dos simpaticomiméticos ou do hormônio da tireóide. Os hormônios da tireóide podem aumentar o risco de insuficiência coronariana quando agentes simpaticomiméticos são administrados em pacientes com doença arterial coronariana.

hidrato de cloral
diazepam
etionamida
lovastatina
metoclopramida
6-mercaptopurina
nitroprussiato
para-aminossalicilato sódico
perfenazina
resorcinol (uso tópico excessivo)
diuréticos tiazídicos

Estes agentes foram associados a alterações dos níveis de hormônio da tireóide e/ou TSH por vários mecanismos.

Anticoagulantes orais: a levotiroxina aumenta a resposta ao tratamento com anticoagulantes orais. Portanto, pode ser necessária uma diminuição da dose do anticoagulante com a correção para o estado hipotireoideo ou quando a dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é aumentada. O tempo de protrombina deve ser monitorado rigorosamente para permitir ajustes de posologia apropriados e oportunos (ver Tabela 2)

Glicosídeos digitálicos: os efeitos terapêuticos dos glicosídeos digitálicos podem ser reduzidos pela levotiroxina. Os níveis séricos dos digitálicos podem ser diminuídos quando um paciente hipotireoideo se torna eutireoideo, necessitando de um aumento da dose de digitálico (ver Tabela 2).

Interações com alimentos: o consumo de determinados alimentos pode afetar a absorção da levotiroxina levando à necessidade de ajuste da posologia. A farinha de soja (fórmula infantil), farinha de caroço de algodão, nozes, cálcio e suco fortificado com cálcio e fibras dietéticas podem se ligar e diminuir a absorção da levotiroxina sódica no trato gastrointestinal.

Interações com exames laboratoriais: devem-se considerar alterações na concentração de TBG ao se interpretar os valores de T_4 e T_3 , que necessitam de medida e avaliação do hormônio não ligado e/ou determinação do índice de T_4 livre (FT_4I). As concentrações de TBG aumentam com a gestação, hepatite infecciosa, estrogênios, contraceptivos orais contendo estrogênios e porfiria aguda intermitente. Diminuições nas concentrações de TBG são observadas em nefrose, hipoproteïnemia grave, hepatopatia grave, acromegalia e depois de tratamento com androgênios ou corticosteróides (ver também Tabela 2). Foram descritas globulinemias familiares com hiper ou hipo ligação de tiroxina, com a incidência de deficiência de TBG de aproximadamente 1 em 9000.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 18 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

SYNTHROID® 25 mcg: comprimidos cor laranja com inscrição "FLINT" em uma das faces e 25 na outra.

SYNTHROID® 50 mcg: comprimidos cor branca com inscrição "FLINT" em uma das faces e 50 na outra.

SYNTHROID® 75 mcg: comprimidos cor violeta com inscrição "FLINT" em uma das faces e 75 na outra.

SYNTHROID® 88 mcg: comprimidos cor verde-oliva com inscrição "FLINT" em uma das faces e 88 na outra.

SYNTHROID® 100 mcg: comprimidos cor amarela com inscrição "FLINT" em uma das faces e 100 na outra.

SYNTHROID® 112 mcg: comprimidos cor rosa claro com inscrição "FLINT" em uma das faces e 112 na outra.

SYNTHROID® 125 mcg: comprimidos cor marrom com inscrição "FLINT" em uma das faces e 125 na outra.

SYNTHROID® 137 mcg: comprimidos cor azul-turquesa com inscrição "FLINT" em uma das faces e 137 na outra.

SYNTHROID® 150 mcg: comprimidos cor azul com inscrição "FLINT" em uma das faces e 150 na outra.

SYNTHROID® 175 mcg: comprimidos cor lilás com inscrição "FLINT" em uma das faces e 175 na outra.

SYNTHROID® 200 mcg: comprimidos cor rosa com inscrição "FLINT" em uma das faces e 200 na outra.

Podem ocorrer pequenas variações de cor nos comprimidos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Princípios gerais

O objetivo da terapia de reposição é atingir e manter o estado clínico e bioquímico eutireoideo. O objetivo da terapia supressora é inibir o crescimento e/ou função anormal do tecido tireoideano. A dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser estipulada de acordo com fatores como:



idade; peso corporal; sistema cardiovascular; condições clínicas concomitantes, incluindo gravidez, uso concomitante de outros medicamentos e a natureza específica da condição que está sendo tratada. Entretanto, as doses indicadas são apenas recomendações. A dosagem deve ser individualizada e ajustada conforme a resposta do paciente ao tratamento e parâmetros laboratoriais.

SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser administrado em dose diária via oral, de preferência 30 minutos à 1 hora antes do café-da-manhã. SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser administrado com um intervalo de, pelo menos, 4 horas da administração de outros medicamentos que alteram a sua absorção (ver Interações Medicamentosas e Precauções).

Devido a meia vida longa da levotiroxina, o efeito terapêutico máximo de uma determinada dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) pode não ser atingido em menos de 4 a 6 semanas.

Deve-se ter cautela na administração de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) em pacientes com doença cardiovascular subjacente, insuficiência adrenal e pacientes idosos (ver Precauções).

Populações especiais

Hipotireoidismo em adultos e crianças cujas fases de crescimento e puberdade estejam completadas

O tratamento pode ser iniciado com doses de reposição em pacientes saudáveis com menos de 50 anos e em pacientes com mais de 50 anos que passaram por recente tratamento para hipertireoidismo ou que apresentaram hipotireoidismo por curto período de tempo (alguns meses). A dose média de SYNTHROID® é de cerca de 1,7 mcg / kg / dia (por exemplo, 100 a 125 mcg / dia para um adulto de 70 kg). Os pacientes idosos podem exigir menos de 1 mcg / kg / dia. Doses superiores a 200 mcg / dia raramente são necessárias. Uma resposta inadequada a doses diárias superiores ou iguais a 300 mcg / dia é rara e pode indicar baixa adesão, má absorção ou alguma interação com outra droga.

Para a maioria dos pacientes acima de 50 anos de idade ou abaixo de 50 anos de idade com doença cardíaca, recomenda-se uma dose inicial de 25 a 50 mcg/dia de SYNTHROID® (levotiroxina sódica), com aumentos graduais na posologia a cada 6 a 8 semanas, conforme a necessidade. A dose inicial recomendada de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) em pacientes idosos com doença cardíaca é de 12,5 a 25 mcg/dia, com aumentos graduais em intervalos de 4 a 6 semanas. A posologia de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) é, geralmente, aumentada em 12,5 a 25 mcg até que pacientes com hipotireoidismo primário sejam clinicamente considerados eutireoideanos e os níveis de TSH, normalizados.

Em pacientes com hipotireoidismo grave, a dose inicial recomendada é de 12,5 a 25 mcg/dia, com aumentos de 25 mcg/dia a cada 2 a 4 semanas, acompanhados por avaliações médicas e testes laboratoriais, até que o nível de TSH tenha normalizado.

Em pacientes com hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico), a dose de SYNTHROID® deve ser ajustada até que o paciente sejam clinicamente considerados eutireoideanos e o nível de T₄ no soro esteja na metade superior da faixa de normalidade.

**Uso pediátrico – Hipotireoidismo congênito ou adquirido (ver Precauções, item Exames laboratoriais)****Princípios Gerais**

Geralmente, o tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser instituído com doses de reposição assim que possível. O atraso no diagnóstico ou início do tratamento pode provocar efeitos deletérios no crescimento e desenvolvimento intelectual e físico de crianças.

Tratamento insuficiente ou excessivo deve ser evitado (ver Precauções, item Uso pediátrico).

Sugestão de administração: para crianças com dificuldade de ingerir os comprimidos de SYNTHROID® (levotiroxina sódica), deve-se proceder da seguinte forma: triturar o comprimido e suspender-lo em uma pequena quantidade (5 a 10 mL ou 1 a 2 colheres (chá)) de água potável, leite ou fórmula infantil sem soja em sua composição. A suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. **A suspensão preparada não pode ser estocada para outra dose.** Alimentos ou preparações pediátricas contendo elevadas concentrações de soja ou ferro não devem ser utilizadas na administração de levotiroxina sódica (ver Precauções ou Interações com alimentos). O comprimido triturado também pode ser misturado a pequenas quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc).

Para atingir absorção máxima, recomenda-se que SYNTHROID® (levotiroxina sódica) seja administrado 30 minutos à 1 hora antes do café-da-manhã. Entretanto, caso não seja possível seguir essa recomendação, deve-se efetuar tratamento consistente. Se SYNTHROID® (levotiroxina sódica) for administrado com alimentos, essa prática deve ser mantida consistentemente. Caso alguma administração seja realizada com estômago vazio, após 6 a 8 semanas de administrações com alimentos, testes de TSH devem ser efetuados para verificar se a quantidade de levotiroxina absorvida pela criança é adequada.

Recém-nascidos: a dose inicial recomendada de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) a recém-nascidos é de 10 a 15 mcg/kg/dia. Uma dose inicial reduzida (ex.: 25 mcg/dia) deve ser considerada em crianças com insuficiência cardíaca e deve ser ajustada a cada 4 a 6 semanas, conforme resposta clínica e laboratorial ao tratamento. Em crianças com concentrações séricas de T₄ baixas (< 5 mcg/dL) ou indetectáveis, recomenda-se dose inicial de 50 mcg/dia de SYNTHROID® (levotiroxina sódica).

Crianças: o tratamento com SYNTHROID® (levotiroxina sódica) deve ser iniciado com doses de reposição, com a dose/kg reduzindo conforme a idade (tabela 3). Entretanto, crianças com hipotireoidismo crônico ou grave, recomenda-se dose inicial de 25 mcg/dia de SYNTHROID® (levotiroxina sódica), com aumentos de 25 mcg a cada 2 a 4 semanas, até que o efeito desejado seja obtido.

Hiperatividade em crianças mais velhas pode ser minimizada se a dose inicial corresponder a ¼ da dose de reposição recomendada e ocorrerem aumentos semanais de ¼ na posologia até que a dose recomendada seja atingida.



Tabela 3: Pacientes pediátricos com hipotireoidismo

Idade	Dose diária de levotiroxina sódica (mcg/kg/dia) ^a
0 a 3 meses	10-15
3 a 6 meses	8-10
6 a 12 meses	6-8
1 a 5 anos	5-6
6 a 12 anos	4-5
Acima de 12 anos mas com crescimento e puberdade incompletos	2-3
Crescimento e puberdade completos	1,7

^a A dose deve ser ajustada conforme a resposta clínica e os parâmetros laboratoriais (ver Precauções – Exames laboratoriais e Uso pediátrico)

Gravidez: a gestação pode aumentar a necessidade de levotiroxina sódica (ver Precauções – Gravidez).

Hipotireoidismo subclínico: caso seja realizado tratamento para essa condição clínica, uma dose menor (ex: 1 mcg/kg/dia) do que a recomendada para tratamento de reposição pode ser suficiente para que o nível sérico de TSH normalize. Pacientes não tratados devem ser monitorados quanto ao estado clínico e parâmetros tireoideanos laboratoriais.

Supressão de TSH em pacientes com câncer tireoideano bem-diferenciado e nódulos tireoideanos: os níveis de supressão de TSH desejados nessas condições não foram estabelecidos em estudos controlados. Além disso, a eficácia da suspensão de TSH na presença de doença nodular benigna é contraditória. Portanto, a dose de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) utilizada na supressão de TSH deve ser individualizada conforme o grau da doença e o quadro clínico.

No tratamento de câncer tireoideano bem-diferenciado (papilar e folicular), a levotiroxina é utilizada como adjuvante em cirurgias ou radioiodoterapia. Geralmente, o TSH é suprimido a menos de 0,1 mU/L e normalmente requer doses de SYNTHROID® (levotiroxina sódica) acima de 2 mcg/kg/dia. Entretanto, em pacientes com elevado risco de apresentar tumores, o nível desejado de supressão do TSH pode ser inferior a 0,01 mU/L.

No tratamento de nódulos benignos e bócio multinodular atóxico, o TSH é suprimido a níveis acima dos estabelecidos no tratamento de câncer tireoideano (ex: 0,1 a 0,5 ou 1,0 mU/L). A levotiroxina sódica é contra-indicada caso o TSH sérico já esteja suprimido devido ao risco de precipitação de tireotoxicose evidente (ver Contra-indicações, Advertências e Precauções).

Coma mixedêmico: o coma mixedêmico pode colocar a vida do paciente em risco devido à má circulação e hipometabolismo, podendo resultar em absorção imprevisível da levotiroxina sódica no trato gastrointestinal. Entretanto, medicamentos com hormônios tireoideanos em sua formulação, tais



como SYNTHROID® (levotiroxina sódica), não são recomendados no tratamento de tais condições. Hormônios tireoideanos intravenosos devem ser administrados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas associadas ao tratamento com levotiroxina são em geral aquelas do hipertireoidismo devido à superdosagem terapêutica (ver Precauções e Superdosagem):

Gerais: fadiga, aumento do apetite, perda de peso, intolerância ao calor, febre, suor excessivo;

Desordens do sistema nervoso central: dor de cabeça, hiperatividade, nervosismo, ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional, insônia;

Desordens músculo-esquelética: tremores, fraqueza muscular;

Desordens cardiovasculares: palpitações, taquicardia, arritmias, aumento da pulsação e da pressão arterial, falência cardíaca, angina, infarto do miocárdio, parada cardíaca;

Desordens respiratórias: dispneia;

Desordens gastrintestinais: diarreia, vômitos, cólicas abdominais, elevação nos marcadores de função hepática;

Desordens dermatológicas: queda capilar, rubor;

Desordens do sistema endócrino: diminuição na densidade óssea;

Desordens do sistema reprodutivo: infertilidade e menstruação irregular.

Pseudotumor cerebral e luxação da epífise femural foram relatados em crianças sob tratamento com levotiroxina. Tratamento excessivo pode resultar em craniossinostose e em fechamento prematuro da epífise em crianças, resultando em comprometimento da altura quando adultos.

Convulsões foram raramente relatadas com a instituição de tratamento com levotiroxina. Dose inadequada de levotiroxina pode produzir ou não melhora nos sinais e sintomas de hipotireoidismo. Reações de hipersensibilidade aos ingredientes inativos ocorreram em pacientes tratados com produtos do hormônio da tireóide. Essas incluem urticária, prurido, erupção cutânea, rubor, angioedema, vários sintomas gastrintestinais (dor abdominal, diarreia, náusea e vômito), febre, artralgia, doença do soro e dificuldade de respirar. Não se conhecem ocorrências de hipersensibilidade a levotiroxina.

A frequência das reações adversas é desconhecida.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdosagem são aqueles do hipertireoidismo (ver Precauções e Reações adversas). Além disso, podem ocorrer confusão e desorientação. Foram relatados embolia cerebral,



choque, coma e óbito. Ocorreram convulsões em uma criança que ingeriu aproximadamente 18 mg de levotiroxina. Os sintomas podem não ser necessariamente evidentes ou podem não aparecer vários dias após a ingestão da levotiroxina sódica.

Tratamento da superdosagem: se ocorrerem sinais e sintomas de superdosagem, a dose de levotiroxina sódica deve ser reduzida ou temporariamente interrompida.

Superdosagem aguda: esta pode ser uma emergência que coloca a vida do indivíduo em risco, e portanto, o tratamento sintomático e de suporte deve ser instituído imediatamente em ambiente hospitalar. Se não houver contra-indicação (ex. convulsões, coma ou perda do reflexo do vômito), o estômago deve ser esvaziado por emese ou lavagem gástrica para diminuir a absorção gastrointestinal. Podem também ser usados carvão ativado ou colestiramina para diminuir a absorção. As atividades simpática central e periférica aumentadas podem ser tratadas pela administração de antagonistas de β -receptores (ex. propranolol), desde que não haja contra-indicações médicas pra seu uso. Proporcionar suporte respiratório conforme necessário; controlar insuficiência cardíaca congestiva e arritmia, controlar febre, hipoglicemia e perda líquida conforme necessário. Podem ser administrados glicocorticóides para inibir a conversão de T_4 em T_3 . Doses elevadas de drogas antitireoidianas (metimazol, carbimazol, ou propiltiuracil) seguidas em uma a duas horas por grandes doses de iodo podem ser administrados para inibir a conversão de T_4 em T_3 .

Plasmaferese, hemoperfusão com carvão ativado e exsanguíneo transfusão devem ser realizados somente quando ocorrer deterioração clínica continuada na presença de terapia convencional. Devido à elevada ligação protéica do T_4 , muito pouca substância será removida por diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0289 - SYNTHROID® (levotiroxina sódica) comprimidos de 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg e 200 mcg.

MS: 1.0553.0329 - SYNTHROID® (levotiroxina sódica) comprimidos de 137 mcg.

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por:

Knoll LLC
Jayuya – Porto Rico

Importado e Embalado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126



São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Histórico de alterações do texto de bula**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
---	10458 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	1ª submissão