



**PURAN T4  
(levotiroxina sódica)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Comprimido

12,5 mcg/ 25 mcg / 37,5 mcg/ 50 mcg / 62,5  
mcg/ 75 mcg / 88 mcg / 100 mcg / 112 mcg /  
125 mcg / 150 mcg / 175 mcg / 200 mcg/ 300  
mcg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

## **PURAN T4®**

levotiroxina sódica

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 12,5 mcg: embalagem com 30.  
Comprimidos 25 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 37,5 mcg: embalagem com 30.  
Comprimidos 50 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 62,5 mcg: embalagem com 30.  
Comprimidos 75 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 88 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 100 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 112 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 125 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 150 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 175 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 200 mcg: embalagem com 28 ou 30.  
Comprimidos 300 mcg: embalagem com 30.

### **USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**

### **COMPOSIÇÃO**

PURAN T4 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.

Excipientes: manitol, amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

PURAN T4 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.

Excipientes: amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carbonato de sódio, tiossulfato de sódio, dióxido de silício, óleo de rícino hidrogenado.

PURAN T4 12,5 mcg: cada comprimido contém 12,5 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 37,5 mcg: cada comprimido contém 37,5 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 62,5 mcg: cada comprimido contém 62,5 mcg de levotiroxina sódica.

PURAN T4 300 mcg: cada comprimido contém 300 mcg de levotiroxina sódica.

Excipientes: manitol, amido de milho, celulose microcristalina, butil-hidroxianisol e estearato de magnésio.

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).

- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócos eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Hipotireoidismo**

### Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo. Um estudo de coorte retrospectivo ( $n = 69$ ) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al, 2009).

### Adulto

Levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bocio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. Levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tireotropina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al, 1984).

- **Hipotireoidismo Congênito**

### Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo ( $n = 69$ ) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. Levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose ( $n = 17$ ) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia ( $n = 35$ ) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com disormonogênese ( $n = 17$ ) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 ( $p = 0,009$ ). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente ( $p = 0,6$ ). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia ( $p = 0,006$ ) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro): 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções ( $n = 63$ ) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes não-adherentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (disormonogênese em 12% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al, 2008).

- **Supressão do TSH hipofisário**

Indicado para tratamento ou prevenção de bócios eutireoides, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bário multinodular, adjuvante à cirurgia e radioiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotropina-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

### **Adulto**

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com perteconato de tecnécio 99-m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoidiano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados ( $n = 15$ ), a captação de perteconato 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoidiana, aqueles com tecido tireoidiano autônomo (pacientes com doença de Graves, bário difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significante na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuá-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu显著mente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 miliunidades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 miliunidades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-adherência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 ( $n = 9$ ) e grupo 2 ( $n = 11$ ), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 ( $n = 10$ ) e 4 ( $n = 10$ ), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em uma diminuição do volume de nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de 0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas ( $p = NS$ ). Levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mUI/litro ( $n = 64$ ) ou placebo ( $n = 59$ ). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL ( $p = 0,01$ ). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsivos". Dezessete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsivos" ( $p = 0,04$ ) (Wémeau et al, 2002). A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bário endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e iodo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bário aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina ( $T_4$ ) e a tri-iodotironina ( $T_3$ ). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcional são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula hipófise. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBg), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBA), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios.

A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina ( $T_1/2$ ) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina ( $T_4$ ) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração do PURAN T4 produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

PURAN T4 está contraindicado em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

**Não há contraindicação relativa a faixas etárias.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **ADVERTÊNCIAS**

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso extremamente baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela em decorrência da imaturidade da função suprarrenal.

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi observado em alguns estudos em mulheres na pós-menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

##### **PRECAUÇÕES**

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

##### **Precauções Especiais**

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com Diabetes mellitus ou com Diabetes insipidus (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide. É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase) (vide Interações Medicamentosas).

##### **Gravidez e lactação**

A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. A manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto. Assim, o tratamento com PURAN T4 não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com drogas antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas das drogas antitireoide. As drogas antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoидiano.

A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina.

A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorogênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal.

**Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.**

#### **Populações especiais**

Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bôcio com função tireoidiana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, insuficiência cardíaca ou arritmia com taquicardia.

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Medicamento-medicamento**

Efeitos de PURAN T4 sobre outros medicamentos:

- Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoidianos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais. Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoidianos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoideanos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre PURAN T4:

- Medicamentos induktores enzimáticos (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos): aumentos no metabolismo tireoidiano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.
- Glicocorticoides, propiltiouracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3. Inibidores da protease: Houve relatos de perda de efeito terapêutico do levotiroxina quando usado concomitantemente com lopinavir/ritonavir. Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina. Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente

monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.

- Estrógenos (ex: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis de T4 livre. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 – 30%.
- Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.
- Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodate de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireoideana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodeto) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoideanos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- Resinas de troca iônica (ex: colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoidianos no trato gastrintestinal. Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sequestrante de ácido biliar: colesevelam liga-se a levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colesevelam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colesevelam.
- Medicamentos para o trato gastrintestinal (ex: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrintestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrintestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrintestinal. Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

#### **Medicamento-alimento**

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de PURAN T4 com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

PURAN T4 deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e da umidade.

#### **Prazo de validade:**

PURAN T4 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 100 mcg, 125 mcg, 150 mcg e 175 mcg: 15 meses a partir da data de fabricação.

PURAN T4 12,5mcg, 37,5 mcg, 62,5 mcg, 88 mcg, 112 mcg e 200 mcg: 24 meses a partir da data de fabricação.

PURAN 300 mcg: 36 meses a partir da data de fabricação.

**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 e organolépticas**

Comprimido redondo, branco, plano, biselado, com a concentração correspondente (12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 88; 100; 112; 125; 150; 175; 200 ou 300) gravada nas duas faces.

#### **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

As doses administradas de PURAN T4 variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do ( $T_3$ ), ( $T_4$ ) e do TSH.

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

#### **Uso adulto**

- **Hipotireoidismo:** PURAN T4 deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireoide) / nódulos / bócios eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina ( $T_4$ ): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de  $T_3$  e  $T_4$  e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

#### **Uso pediátrico**

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de PURAN T4 devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

Não há estudos dos efeitos de PURAN T4 administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

#### **Pacientes idosos**

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com PURAN T4 deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Podem ocorrer: taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, dor de angina, dor de cabeça, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, cãibras, intolerância ao calor, sudorese, fogachos, febre, perda de peso,

irregularidades menstruais, diarreia e vômito. Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

Podem ocorrer também reações alérgicas, tais como rash e urticária.

**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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas:

Foi relatada tempestade tireoidiana após a intoxicação massiva ou crônica, pode ocorrer também convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.

Conduta:

Em superdoses agudas, a absorção gastrintestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: beta-bloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmaferesia deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

## DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1023

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada



Atendimento ao Consumidor  
 **0800-703-0014**  
sac.brasil@sanofi.com

IB230713B

**Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 18/08/2014.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/09/2013	0823296/13-2	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2013	0823296/13-2	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  5. Advertências e Precauções  6. Interações Medicamentosas  Dizeres legais	VP/VPS	25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30

21/05/2014	0398250/14-5	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014		(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30

									88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30
07/11/2014	1006386/14-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0908199/14-2	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	09/10/2014	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30

									125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30
02/12/2014	1080462/14-5	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2014	1028855/14-4	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	13/11/2014	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30

									200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30
05/05/2015		(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2012  27/07/2012	0823784/12-1  0619209/12-2	1315 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Concentração no País (12,5 mcg, 37,5 mcg e 62,5 mcg)  1315 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Concentração no País (300 mcg)	18/08/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  5. Advertências e Precauções  6. Interações Medicamentosas  7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	12,5 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 25 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 37,5 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 50 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 62,5 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 75 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 88 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 100 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 112 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 125 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 150 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 175 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 28 200 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30 300 MCG COM CT BL AL PLAS INC X 30