

MERCK

levotiroxina sódica

Merck S/A

Bula para o profissional de saúde

Comprimidos

**25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg**

levotiroxina sódica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

MERCK

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Levotiroxina sódica 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.

Excipientes: amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 bócios 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

A 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 bócio; 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. A 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. A 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 aderentes, 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 bóciós eutireoides, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio 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 pertecnetato 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 pertecnetato 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, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuí-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 significativamente 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-aderência 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 ($p = \text{NS}$). A 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". Dezesete 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 bócio 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 bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):142-7.
- Refetoff S. Thyroid hormone therapy. *Med Clin North Am*. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *N Engl J Med*. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. *J Clin Invest*. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest*. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionando 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 triiodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) 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 (T4) 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 da levotiroxina produz:

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levotiroxina está contraindicada 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.
- Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bócio e função tireoidiana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, insuficiência cardíaca ou arritmia com taquicardia.
- 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 baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item “**Reações adversas**”).

- Recomenda-se cautela quando a levotiroxina é administrada em pacientes com histórico conhecido de epilepsia, pois nesses pacientes há um aumento do risco de convulsões.
- Reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), às vezes graves, foram relatadas com o uso de levotiroxina. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reações alérgicas, o tratamento com levotiroxina deve ser descontinuado e iniciado o tratamento sintomático apropriado (vide item “**Contraindicações**” e “**Reações Adversas**”)

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

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.

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.

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus.

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 tiroide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase, salicilatos e furosemida em altas doses) (vide item “Interações medicamentosas”).

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide item “Reações adversas”).

Gravidez e lactação

Gravidez

A levotiroxina não atravessa prontamente a barreira placentária e 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 a levotiroxina 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 medicamentos antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas de medicamentos antitireoide. Os medicamentos 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 antitireoidiano.

Lactação

Uma mínima quantidade de levotiroxina é excretada pelo leite materno e a lactação não necessita ser descontinuada durante o tratamento.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

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

Outras precauções

Levotiroxina sódica contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos da levotiroxina sobre outros medicamentos:

Aplicável para todas as vias de administração:

- **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 tireoidianos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre a levotiroxina:

Aplicável ao uso concomitante de medicamentos para qualquer via de administração:

- **Efeito de drogas indutoras do citocromo P-450:** Medicamentos indutores enzimáticos tais como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos e produtos que contenham Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem aumentar o “clearance” hepático do hormônio 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 da levotiroxina quando usada 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, por exemplo 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 dos hormônios tireoidianos, seguido de um decréscimo dos seus níveis totais. 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 conseqüente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- Antidiabéticos: **a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibepirida e glibenclamida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireoide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.**
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato 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 conseqüente interferência na função tireoidiana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodeto) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoidianos e causar hipotireoidismo.

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

- **Resinas de troca iônica tais como 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 gastrointestinal.** 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 à 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 gastrointestinal tais como sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio):** ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

- **Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal.** 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. Excepcionalmente, doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. **Durante e após a dieta com soja, é necessária 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 da levotiroxina 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

Levotiroxina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 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 do medicamento:

Os comprimidos de levotiroxina são redondos, quase brancos, planos em ambas as faces, com um sulco em ambas as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das 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 levotiroxina 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 (T3), (T4) e do TSH.

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

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** levotiroxina deve ser administrada 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 / bóciós eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 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 levotiroxina 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 da levotiroxina administrada 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 levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

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

Distúrbios do sistema imunológico

Frequência desconhecida: hipersensibilidade.

Distúrbios cardíacos

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas e dor de angina.

Distúrbios da pele e subcutâneo

Frequência desconhecida: angioedema, rash, urticária e sudorese.

Distúrbios psiquiátricos

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Distúrbios vasculares

Frequência desconhecida: fogachos, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item “**Advertências e precauções**”).

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Distúrbios gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Distúrbios endócrinos

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

Reações alérgicas

Frequência desconhecida: rash, urticária, dificuldade em respirar, falta de ar e inchaço da face, lábios, garganta ou língua.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

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

Tratamento:

Em superdoses agudas, a absorção gastrintestinal pode ser reduzida por carvão ativado. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfèresis 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.

M.S. 1.0089.0392

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Fabricado por: Merck Healthcare KGaA, Darmstadt - Alemanha

ou

Merck S.A. de C.V, Naucalpan de Juarez - México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/05/2020.

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/08/2020		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<p>VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? / O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>VP: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas / Superdose (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 19/05/2020).</p>	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
21/04/2020	1224442/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2020	1115183/20-8	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	Não se aplica	<p>VP & VPS: Dizeres legais</p>	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
01/06/2019	0490150/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2019	0490150/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<p>VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>VPS: Advertências e precauções / Reações adversas / Superdose. (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 26/03/2019).</p>	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2018	0829398/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2018	0829398/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas. (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 06/09/2017).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
04/08/2017	1625855/17-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/03/2017	0377487/17-2	10488 GENÉRICO - Registro de medicamento - clone	DOU 02/05/2017 (Res-RE 1.154, de 28 de abril de 2017)	VP & VPS: Dizeres legais (nº de registro) (Textos em conformidade com bula padrão publicada em 18/05/2016)	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP & VPS: Inserção da nova logomarca da empresa.	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
12/07/2016	2066713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2016	2066713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas (Conforme bula padrão, publicada em 18/05/2016). VP & VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2015	0954554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2015	0954554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas (Conforme bula padrão, publicada em 05/08/2015).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
10/07/2015	0610274/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2015	0610274/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas (Conforme bula padrão, publicada em 05/05/2015).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
19/06/2014	0485979/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2014	0485979/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.) VPS: Advertências e Precauções (Conforme bula padrão, publicada 21/05/2014).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
17/12/2013	1061013/13/8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	1061013/13/8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial) Atualização de texto conforme bula padrão, publicada em 30/09/2013	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg