

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION

Lévothyroxine sodique pour injection

Poudre lyophilisée

200 mcg/fiole and 500 mcg/fiole

Hormone thyroïdienne

Imported by: Laboratoire Riva Inc.
Distributed by: **AVIR Pharma Inc.**

660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4

www.avirpharma.com

Date de révision :
4 juillet 2017

No de contrôle : 206601

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

Pr LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION

Lévothyroxine sodique pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicamenteux
Injection (intraveineuse ou intramusculaire)	Poudre lyophilisée / 200 mcg/fiole 500 mcg/fiole	Mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté et hydroxyde de sodium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION (lévothyroxine sodique pour injection) est indiquée comme :

- traitement de remplacement ou de supplément de l'hypothyroïdie d'une étiologie quelconque, sauf d'une hypothyroïdie passagère au cours de la phase de rétablissement de la thyroïdite subaiguë. Les indications spécifiques comprennent les suivantes : hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), secondaire (hypophysaire) ou tertiaire (hypothalamique). L'hypothyroïdie primaire peut résulter d'une dysfonction, d'une atrophie primaire, d'une absence partielle ou totale de la thyroïde, des effets de la chirurgie, de l'irradiation, de médicaments, avec ou sans goitre.

Pédiatrie : L'utilisation de LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est approuvée pour la population pédiatrique. Cependant, des considérations posologiques et de surveillance s'appliquent (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**, *Posologie chez l'enfant*).

Gériatrie : L'utilisation de LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est approuvée pour la population gériatrique. Cependant, des précautions d'ordre posologique s'appliquent (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**, *Posologie chez les personnes âgées*).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, consulter **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Dans les cas de thyrotoxicose subclinique non traitée (suppression du taux sérique de TSH en présence de taux T₃ et T₄ normaux) ou de thyrotoxicose avérée d'étiologie quelconque.
- Dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, de myocardite aiguë ou de pancardite aiguë.

- En cas d'insuffisance surrénalienne non compensée, car les hormones thyroïdiennes peuvent précipiter une crise surrénalienne aiguë par augmentation de la clairance métabolique des glucocorticoïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme immunitaire, Syndrome pluriglandulaire auto-immun**).
- Le traitement associatif de l'hyperthyroïdie recourant à la lévothyroxine et aux agents antithyroïdiens est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patientes enceintes**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

On ne devrait pas se servir des hormones thyroïdiennes, y compris la lévothyroxine, seules ou avec d'autres agents thérapeutiques, pour traiter l'obésité ou pour la perte pondérale. Chez les patients euthyroïdiens, des doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte pondérale. De fortes doses peuvent causer des manifestations toxiques graves, possiblement mortelles, surtout lorsque administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles employées pour leurs effets anorexiques.

Généralités

La lévothyroxine est dotée d'un indice thérapeutique étroit. Quelle que soit l'indication pour laquelle le médicament est utilisé, il faut soigneusement en régler la posologie afin d'éviter les conséquences d'un traitement excessif ou insuffisant. Ces conséquences comprennent, entre autres, les effets sur la croissance et le développement, la fonction cardiovasculaire, le métabolisme osseux, la fonction reproductive, la fonction cognitive, l'état émotif, la fonction gastro-intestinale, ainsi que sur le métabolisme du glucose et des lipides.

Comme de nombreux médicaments entrent en interaction avec la lévothyroxine sodique, il faut apporter les ajustements qui s'imposent à la posologie afin de maintenir la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Avant de commencer le traitement par hormone thyroïdienne ou avant d'effectuer un test de suppression de la thyroïde, il faut exclure ou traiter les maladies ou affections suivantes : insuffisance coronarienne, angor, artériosclérose, hypertension, insuffisance hypophysaire ou insuffisance surrénalienne. Il faut également exclure ou traiter l'autonomie thyroïdienne avant d'entreprendre le traitement par une hormone thyroïdienne.

L'étiologie de l'hypothyroïdie secondaire doit être déterminée avant d'administrer une hormonothérapie thyroïdienne de remplacement. Le cas échéant, il faut mettre en route le traitement substitutif d'une insuffisance surrénalienne compensée.

Le traitement par LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION chez les patients présentant des troubles endocriniens précédemment non diagnostiqués, notamment l'insuffisance surrénale, l'hypopituitarisme et le diabète insipide, peut aggraver les symptômes de ces endocrinopathies.

De rares cas de convulsions associés à l'instauration d'un traitement par la lévothyroxine sodique ont été signalés, et pourraient être liés à l'effet de l'hormone thyroïdienne sur le seuil convulsif.

Carcinogène et mutagène

Bien qu'aucune étude animale n'ait été menée pour déterminer le potentiel mutagène ou carcinogène des hormones thyroïdiennes, la T4 synthétique est identique à celle produite par la thyroïde humaine. On a signalé, sans toutefois le confirmer, un lien entre la thyroïdothérapie prolongée et le cancer du sein, et les patientes qui prennent de la lévothyroxine pour des indications établies ne devraient pas interrompre leur traitement.

Appareil cardiovasculaire

Un traitement excessif par la lévothyroxine sodique peut se solder par des effets cardiovasculaires indésirables, comme une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'épaisseur de la paroi cardiaque et de la contractilité cardiaque, ce qui peut précipiter crise angineuse ou arythmie. Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, on devrait réduire la dose de lévothyroxine. Les patients atteints de coronaropathie sous traitement par lévothyroxine doivent être surveillés étroitement au cours d'une intervention chirurgicale, car le risque de précipiter des arythmies cardiaques est plus grand chez ceux sous lévothyroxine. L'administration concomitante de lévothyroxine et d'agents sympathomimétiques à des patients souffrant de coronaropathie peut précipiter une insuffisance coronarienne. Par conséquent, des vérifications fréquentes des paramètres de l'hormone thyroïdienne doivent être effectuées dans ces cas.

Il faut employer la lévothyroxine sodique avec précaution dans les cas de troubles cardiovasculaires et chez les personnes âgées qui sont plus sujettes à souffrir d'une maladie cardiaque occulte. Chez ces patients, il faut amorcer le traitement par la lévothyroxine à raison de doses inférieures à celles recommandées chez les sujets plus jeunes ou chez les patients indemnes de cardiopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les personnes âgées**).

Appareil endocrinien et métabolisme

Carences en hormones hypothalamiques/hypophysaires : Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, il faut envisager le risque de carences hypothalamiques/hypophysaires plus marquées et, dans l'éventualité qu'on les diagnostique, il faut les traiter en cas d'insuffisance surrénalienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Syndrome pluriglandulaire auto-immun**).

La lévothyroxine sodique n'est pas recommandée dans les états métaboliques hyperthyroïdiens. Une exception est la supplémentation concomitante pendant le traitement médicamenteux antithyroïdien de l'hyperthyroïdie.

Densité minérale osseuse : Chez les femmes, le traitement de longue durée par lévothyroxine sodique a été associé à une résorption osseuse accrue, réduisant ainsi la densité minérale osseuse, plus particulièrement chez les femmes ménopausées recevant des doses supérieures aux doses adéquates de remplacement ou chez les femmes recevant des doses suppressives de lévothyroxine sodique. Chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie et présentant un risque accru d'ostéoporose, il faut éviter l'atteinte de taux sériques supra-physiologiques de lévothyroxine sodique et, par conséquent, la surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée.

Par conséquent, on recommande que les patientes traitées par lévothyroxine sodique reçoivent la dose minimum nécessaire pour atteindre la réponse clinique et biochimique voulue.

Système immunitaire

Syndrome pluriglandulaire auto-immun : Parfois, une thyroïdite auto-immune chronique peut se produire en lien avec d'autres troubles auto-immuns, telle une insuffisance surrénalienne, une anémie pernicieuse ou le diabète sucré insulino-dépendant. Les patients accusant une insuffisance surrénalienne concomitante devraient recevoir des glucocorticoïdes de remplacement avant que ne soit instauré leur traitement par lévothyroxine sodique. À défaut de procéder ainsi, l'instauration du traitement par une hormone thyroïdienne pourra déclencher une crise surrénalienne aiguë, imputable à la clairance métabolique accrue des glucocorticoïdes due à l'hormone thyroïdienne. Les patients atteints de diabète sucré qui reçoivent un traitement par lévothyroxine peuvent nécessiter une augmentation de la posologie de leur schéma d'antidiabétiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Système hématopoïétique

La T₄ augmente la réponse à l'anticoagulothérapie. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près chez les patients traités à la fois par la lévothyroxine et des anticoagulants oraux et la dose de ces derniers doit être ajustée en conséquence (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Troubles psychiatriques

Lorsqu'on prescrit un traitement par la lévothyroxine chez un patient exposé à un risque de troubles psychotiques, il est recommandé de commencer par une faible dose de lévothyroxine et de l'augmenter graduellement en début de traitement. La surveillance du patient est de mise. Si des signes de troubles psychotiques apparaissent, un ajustement de la dose de lévothyroxine doit être envisagé.

Fonction sexuelle/reproduction

La lévothyroxine sodique ne doit pas être employée dans le traitement de la stérilité chez l'homme ou la femme à moins que ce problème ne s'accompagne d'hypothyroïdie. Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer les effets de la lévothyroxine sur la fertilité.

Populations particulières

Patientes enceintes : Les études menées auprès de femmes prenant de la lévothyroxine sodique durant la grossesse n'ont pas fait ressortir de risque accru d'anomalies congénitales. Il ne faut pas arrêter la lévothyroxine sodique pendant la grossesse, et l'hypothyroïdie diagnostiquée durant la grossesse doit être rapidement traitée.

Durant la grossesse, l'hypothyroïdie entraîne un taux supérieur de complications, notamment avortements spontanés, prééclampsie, accouchement d'un mort-né et naissance prématurée. L'hypothyroïdie maternelle peut exercer un effet indésirable sur le développement et la croissance foetale et infantile.

Durant la grossesse, il peut y avoir diminution du taux sérique de T₄ et augmentation du taux sérique de TSH qui, dans les deux cas, atteignent des valeurs hors des limites de la normale. La

hausse de TSH pouvant se produire dès la 4^e semaine de gestation, les femmes enceintes qui prennent de la lévothyroxine sodique devraient faire mesurer leur TSH au cours de chaque trimestre. Il faut corriger toute hausse du taux sérique de TSH par une augmentation de la dose de lévothyroxine sodique. Puisque le taux de TSH en post-partum est similaire à celui des valeurs antérieures à la conception, il faut ramener la posologie de la lévothyroxine à la dose antérieure à la grossesse immédiatement après l'accouchement. La TSH sérique devrait être mesurée dans les 6 à 8 semaines suivant le post-partum.

Les hormones thyroïdiennes traversent jusqu'à un certain point la barrière placentaire comme en fait foi le sang cordonal de foetus athyréotiques dont le taux est du tiers environ de celui des mères. Le transfert d'hormones thyroïdiennes de la mère au foetus peut ne pas être adéquat, toutefois, pour prévenir l'hypothyroïdie *in utero*.

Le traitement associatif de l'hyperthyroïdie recourant à la lévothyroxine et aux agents antithyroïdiens est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une telle association nécessiterait des doses plus élevées d'agents antithyroïdiens dont la faculté de franchir la barrière placentaire et d'induire l'hypothyroïdie chez le nourrisson est connue.

Allaitement : Des doses adéquates de lévothyroxine de remplacement sont nécessaires pour assurer une lactation normale. Bien que les hormones thyroïdiennes ne se retrouvent qu'en faibles quantités dans le lait maternel, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre la lévothyroxine à une femme qui allaite.

Pédiatrie : Dans certaines circonstances, il faut tenir compte de la présence d'états médicaux concurrents et, le cas échéant, les traiter comme il se doit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Au cours des deux premières semaines du traitement par lévothyroxine, il faut surveiller étroitement les nourrissons en cas de surcharge cardiaque, d'arythmies et d'aspiration par réflexe avide de succion.

Il faut surveiller de près l'état des patients afin d'éviter tant un traitement insuffisant qu'un traitement excessif. Un traitement insuffisant peut se solder par des effets délétères sur le développement de l'intelligence, les facultés mentales et la croissance. Un traitement excessif, pour sa part, est associé à la craniosynostose chez le nourrisson, et il peut affecter le rythme de la maturation cérébrale et accélérer l'avancement de l'âge osseux, occasionnant ainsi la fermeture précoce des épiphyses et risquant de donner lieu à une insuffisance staturale à l'âge adulte.

La croissance des enfants traités peut manifester une période de rattrapage qui, dans certains cas, pourrait suffire pour normaliser la taille des sujets à l'âge adulte. Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie marquée ou de longue date, une telle période de rattrapage peut ne pas suffire pour normaliser la taille des sujets à l'âge adulte.

Hypothyroïdie congénitale

Les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale sont plus susceptibles de présenter d'autres anomalies congénitales, les malformations cardiovasculaires (sténose pulmonaire, communication interauriculaire et communication interventriculaire) étant l'anomalie concomitante la plus fréquente.

Un rétablissement rapide du taux plasmatique normal de la T₄ est essentiel pour prévenir les effets nocifs de l'hypothyroïdie congénitale sur le développement de l'intelligence ainsi que sur la croissance physique globale et la maturation. Par conséquent, dès le diagnostic posé, il faut amorcer le traitement par la lévothyroxine et le poursuivre généralement à vie.

Au cours des deux premières semaines du traitement par la lévothyroxine, il faut surveiller étroitement les nourrissons en cas de surcharge cardiaque, d'arythmies et d'aspiration par réflexe avide de succion.

Hypothyroïdie acquise chez l'enfant

Si une hypothyroïdie transitoire est soupçonnée, il est possible de vérifier si elle est permanente lorsque l'enfant atteint l'âge de 3 ans en interrompant le traitement par la lévothyroxine pendant 30 jours et en mesurant les taux plasmatiques de T₄ et de TSH. Un faible taux de T₄ et un taux élevé de TSH confirment qu'il s'agit d'hypothyroïdie permanente et qu'il faut reprendre le traitement. Si les taux de T₄ et de TSH demeurent dans la plage des valeurs normales, un diagnostic présumé d'hypothyroïdie transitoire peut être posé. Dans ce cas, une surveillance clinique continue et des réévaluations périodiques de la fonction thyroïdienne sont nécessaires.

Puisque l'état de certains enfants gravement atteints peut évoluer vers l'hypothyroïdie clinique si le traitement est interrompu pendant 30 jours, une autre démarche possible consiste à réduire de moitié la dose de lévothyroxine pendant la période d'essai de 30 jours. Si, après 30 jours, le taux plasmatique de TSH est supérieur à 20 mU/L, le diagnostic d'hypothyroïdie permanente est confirmé et le traitement par la pleine dose de remplacement doit être repris. Toutefois, si le taux plasmatique de TSH ne dépasse pas 20 mU/L, le traitement par la lévothyroxine doit être interrompu pendant 30 jours de plus et les mesures du taux plasmatique de T₄ et de TSH doivent ensuite être répétées.

Gériatrie : Étant donnée la prévalence accrue de la maladie cardiovasculaire chez les personnes âgées, il ne faut pas instaurer le traitement par lévothyroxine à raison de la pleine dose de remplacement. La fibrillation auriculaire est un fréquent effet secondaire du traitement par la lévothyroxine chez les personnes âgées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les personnes âgées**).

Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire

Généralités : On confirme le diagnostic d'hypothyroïdie par la mesure du taux de TSH au moyen d'une technique de dosage sensible (sensibilité d'une technique de dosage de deuxième génération $\leq 0,1$ mUI/L ou sensibilité d'une technique de dosage de troisième génération $\leq 0,01$ mUI/L) et par la mesure de la T₄ libre.

La justesse du traitement se détermine au moyen d'appréciations périodiques faisant appel à des épreuves de laboratoire appropriées et à des évaluations cliniques. Le choix des épreuves de laboratoire est tributaire de divers facteurs dont l'étiologie de la thyroïdopathie sous-jacente, la présence d'états médicaux concurrents, y compris une grossesse, et la diversité des médicaments pris en concomitance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament** et **Interactions avec les épreuves de laboratoire**). La persistance de signes cliniques et biochimiques d'hypothyroïdie en dépit d'apparentes doses suffisantes de

remplacement peut dénoter une absorption inadéquate, une piètre observance thérapeutique, des interactions médicamenteuses ou une baisse de puissance en T₄ de la préparation.

Lorsqu'on soupçonne une autonomie thyroïdienne, il est recommandé d'effectuer un test de thyroïdolibérine (thyrotropin-releasing hormone, TRH) ou une scintigraphie de suppression avant le début du traitement.

En cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique, il faut évaluer si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat en mesurant le taux de T₄ libre, qui doit demeurer dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales. La mesure du taux de TSH n'est pas un indicateur fiable de réponse au traitement pour cette affection.

Adultes : Chez les adultes atteints d'hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), la surveillance du traitement s'effectue exclusivement par la mesure des taux sériques de TSH. La fréquence de dosage de la TSH au cours de l'ajustement de la posologie de la lévothyroxine est fonction de la situation clinique, mais on recommande de l'effectuer à raison d'intervalles de 6 à 8 semaines jusqu'à la normalisation. Chez les patients dont le traitement par lévothyroxine a récemment été amorcé, chez ceux où la TSH sérique est normalisée ainsi que chez ceux où la posologie de lévothyroxine a été modifiée, il convient de mesurer la concentration sérique de TSH au bout de périodes de 8 à 12 semaines. Lorsqu'on a atteint la dose optimale de remplacement, la surveillance clinique (examen physique) et biochimique peut alors s'effectuer tous les 6 à 12 mois, selon la situation clinique ou les changements pouvant se produire dans l'état du patient.

Pédiatrie :

Hypothyroïdie congénitale : La justesse du traitement de remplacement doit être évaluée en mesurant le niveau de la TSH sérique et de la T₄ totale ou libre. Durant les trois premières années de vie, le niveau de T₄ totale ou libre doit être maintenu en tout temps dans la moitié supérieure de la gamme normale. Bien que le but du traitement soit également de normaliser les concentrations sériques de TSH, cela n'est toutefois pas toujours possible chez une mince proportion de patients, plus particulièrement au cours des premiers mois du traitement. La TSH peut ne pas se normaliser en raison d'un rééquilibrage du seuil de rétroaction de l'axe hypothalamo-thyroïdien imputable à une hypothyroïdie in utero. Le fait que la concentration de T₄ sérique ne croisse pas dans la moitié supérieure de la gamme normale dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement par la lévothyroxine et/ou que la TSH sérique diminue au-dessous de 20 mUI/L en l'espace de 4 semaines devrait alerter le médecin de la possibilité que l'enfant ne reçoive pas un traitement adéquat.

La fréquence recommandée de surveillance de la TSH et de la T₄ totale ou libre chez les enfants est comme suit : 2 et 4 semaines après l'instauration du traitement; tous les 1 à 2 mois pendant la première année; tous les 2 à 3 mois entre 1 et 3 ans; tous les 3 à 12 mois par la suite jusqu'à la fin de la croissance. Des intervalles plus fréquents peuvent s'avérer nécessaires si l'on obtient des valeurs anormales. Lorsque cela est indiqué, on recommande d'évaluer les niveaux de TSH et de T₄, et d'effectuer un examen physique toutes les 2 semaines après toute modification de la posologie de la lévothyroxine. Un examen clinique usuel, comprenant une évaluation de l'intelligence, de la croissance et du développement physique, ainsi que de la maturation osseuse devrait être réalisé à raison d'intervalles réguliers (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Hypothyroïdie secondaire (hypophysaire) et tertiaire (hypothalamique) : La justesse du traitement devrait être évaluée en mesurant le niveau sérique de T4 libre, lequel devrait être maintenu dans la moitié supérieure de la gamme normale chez ces patients. La mesure du taux de TSH n'est pas un indicateur fiable de réponse au traitement pour cette affection.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les réactions indésirables associées au traitement par la lévothyroxine sont principalement celles de l'hyperthyroïdie occasionnée par le surdosage thérapeutique.

Système nerveux : céphalée, hyperactivité, nervosité, agitation, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle, insomnie; pseudotumeur cérébrale, convulsions;

Appareil musculo-squelettique : tremblements, faiblesse musculaire; crampes, glissement de l'épiphyse de la tête fémorale, craniosténose (accompagnée d'une réduction de la taille du sujet à l'âge adulte);

Système cardiovasculaire : palpitations, tachycardie, arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire et extrasystoles), augmentation du pouls et de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, angor, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque;

Appareil respiratoire : dyspnée;

Tractus gastro-intestinal : diarrhée, vomissements, crampes abdominales et élévations des résultats des épreuves de la fonction hépatique;

Dermatologie : chute des cheveux, bouffées vasomotrices;

Système endocrinien : baisse de la densité minérale osseuse;

Appareil reproducteur : irrégularités menstruelles, altération de la fertilité.

Système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (urticaire, prurit, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, oedème de Quincke (angio-oedème), divers symptômes gastro-intestinaux, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, fièvre, arthralgie, maladie du sérum et respiration sifflante).

Autres : fatigue, augmentation de l'appétit, perte pondérale, intolérance à la chaleur, fièvre et sudation excessive, goitre exophtalmique, hypertension intracrânienne bénigne ou pseudotumor cerebri (chez des enfants).

Les signes cliniques de l'hyperthyroïdie peuvent se produire en cas de surdosage, si la limite de la tolérance individuelle à l'égard de la lévothyroxine sodique est dépassée ou si la dose est augmentée trop rapidement au début du traitement. Dans pareil cas, on doit réduire la dose quotidienne du médicament ou en interrompre l'administration pendant plusieurs jours. On pourra reprendre avec prudence le traitement une fois que les effets indésirables auront disparu (voir **SURDOSAGE**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

De nombreux médicaments affectent la pharmacocinétique et le métabolisme des préparations d'hormones thyroïdiennes (p. ex. absorption, synthèse, sécrétion, catabolisme, fixation aux protéines et effet sur les organes cibles) et peuvent altérer la réponse thérapeutique à la lévothyroxine. De plus, les hormones thyroïdiennes et l'état thyroïdien exercent divers effets sur la pharmacocinétique et les modes d'action des autres médicaments. Le **Tableau 1** présente une liste des interactions médicaments-axe thyroïdien.

Anticoagulants oraux : La lévothyroxine augmente la réponse à l'anticoagulothérapie orale. Le médecin prescripteur devrait être conscient de ce fait et il devrait consulter les sources de références appropriées (p. ex. le feuillet d'emballage de médicaments récemment homologués, la presse médicale) pour un supplément d'information à savoir si une interaction médicament-médicament en lien avec la lévothyroxine est soupçonnée.

Interactions médicament-médicament

La liste des interactions médicament-axe thyroïdien, présentée au **Tableau 1**, peut ne pas être globale en raison de l'arrivée de nouveaux médicaments entrant en interaction avec l'axe thyroïdien ou de la découverte d'interactions antérieurement inconnues.

Tableau 1 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament ou classe de médicaments	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant réduire la sécrétion de TSH – la réduction n'étant pas soutenue, elle ne donne donc pas lieu à une hypothyroïdie			
Dopamine/agoniste dopaminergiques Glucocorticoïdes Octréotide	EC	L'emploi de ces agents peut occasionner une réduction transitoire de la sécrétion de TSH.	Il y a réduction lorsque ces agents sont administrés aux doses suivantes : dopamine (≥ 1 mcg/kg/min); glucocorticoïdes (hydrocortisone ≥ 100 mg/jour ou l'équivalent); octréotide (> 100 mcg/jour).
Médicament modifiant la sécrétion des hormones thyroïdiennes			
Médicaments pouvant réduire la sécrétion des hormones thyroïdiennes et ainsi occasionner l'hypothyroïdie			
Aminoglutéthimide Amiodarone Iodure (y compris les agents de contraste radiologiques iodés) Lithium Méthimazole Propylthiouracile (PTU) Sulfamidés Tolbutamide	EC	Le traitement prolongé au lithium peut entraîner le goitre chez plus de 50 % des patients et une hypothyroïdie subclinique ou avérée chez plus de 20 % des patients. Les agents oraux pour la cholécystographie et l'amiodarone étant éliminés lentement, ils produisent une hypothyroïdie de plus longue durée que les agents de contraste iodés administrés par voie parentérale. Le traitement prolongé par les aminoglutéthimides peut réduire de façon minimale les concentrations de T4 et T3, et accroître celle de la TSH, bien que toutes ces valeurs demeurent dans les limites de la normale chez la plupart des patients.	Les fœtus, nouveau-nés, personnes âgées et patients euthyroïdes accusant une thyroïdopathie sous-jacente (p. ex. cas de thyroïdite chronique de Hashimoto ou de maladie de Basedow-Graves traités antérieurement à l'iode radioactif ou par chirurgie) figurent parmi les sujets particulièrement susceptibles à l'hypothyroïdie induite par l'iode.

Médicaments pouvant augmenter la sécrétion des hormones thyroïdiennes et ainsi entraîner l'hyperthyroïdie			
Amiodarone Iodure (y compris les agents de contraste radiologiques iodés) Sertraline Chloroquinone Proguanil	EC	L'iodure et les agents renfermant des quantités pharmacologiques d'iode peuvent occasionner l'hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdes atteints de la maladie de Basedow-Grave qui ont déjà reçu des antithyroïdiens ou chez les patients euthyroïdiens bénéficiant d'une autonomie thyroïdienne (p. ex. cas de goitre multinodulaire ou d'adénome thyroïdien hyperfonctionnel). La sertraline, la chloroquinone et le proguanil atténuent l'efficacité de la lévothyroxine sodique et élèvent le taux de TSH sérique.	L'hyperthyroïdie peut se manifester après plusieurs semaines et persister pendant plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement. L'amiodarone peut induire l'hyperthyroïdie en provoquant une thyroïdite.
Médicaments pouvant modifier le transport sérique de la T4 et de la T3 – mais où la concentration de FT4 demeure normale, faisant en sorte que le patient demeure euthyroïde			
Clofibrate Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes Œstrogènes (oraux) Héroïne/méthadone 5-fluorouracile Mitotane Tamoxifène	EC	Élévation de la concentration sérique de la TBG	S/O
Androgènes/stéroïdes anabolisants Asparaginase Glucocorticoïdes Acide nicotinique à libération lente	EC	Baisse de la concentration sérique de la TBG	S/O
Médicaments pouvant occasionner un déplacement des sites de fixation aux protéines			
Furosémide (> 80 mg i.v.) Héparine Hydantoïnes Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Fénamates - Phénylbutazone Salicylates (> 2 g/jour) Dicumarol Furosémide à fortes doses (250 mg) Clofibrate	EC	L'administration de ces agents avec la lévothyroxine induit une élévation transitoire initiale de FT4. L'administration continue donne lieu à une diminution du taux sérique de T4, mais à des concentrations normales de FT4 et TSH, de sorte que les patients sont, d'un point de vue clinique, euthyroïdes. Les salicylates inhibent la fixation des T4 et T3 à la TBG et à la transthyrétine.	Une augmentation initiale de la FT4 sérique est suivie d'un retour de la FT4 dans la gamme des valeurs normales en présence de concentrations thérapeutiques soutenues de salicylates, bien que les taux de T4 totale peuvent chuter d'un pourcentage allant jusqu'à 30 %.

Médicaments pouvant modifier le métabolisme des T4 et des T3			
Médicaments susceptibles d'augmenter le métabolisme hépatique et d'entraîner ainsi l'hypothyroïdie			
Carbamazépine Hydantoïnes Phénobarbital Rifampicine	EC	La stimulation de l'activité des enzymes microsomaux hépatiques par les enzymes qui métabolisent les médicaments peut occasionner une augmentation de la dégradation hépatique de la lévothyroxine, entraînant ainsi une augmentation des besoins en lévothyroxine. La phénytoïne et la carbamazépine réduisant la fixation de la lévothyroxine aux protéines sériques, il peut y avoir réduction de 20 à 40 % des concentrations de T4 totale et libre, mais la plupart des patients présentent un taux normal de TSH sérique et sont cliniquement euthyroïdes.	S/O
Médicaments diminuant l'activité de la T4 5'-déiodinase			
Les produits de contraste iodés Amiodarone Antagonistes bêta-adrénergiques/bêta-sympathomimétiques - (p. ex. propranolol > 160 mg/jour) Glucocorticoïdes - (p. ex. dexaméthasone ≥ 4 mg/jour) Propylthiouracile (PTU)	EC	L'administration de ces inhibiteurs d'enzymes diminue la conversion, à la périphérie, de la T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration de T3. Toutefois, le taux sérique de T4 demeure habituellement normal, mais parfois, il peut y avoir une légère augmentation. Chez les patients recevant de fortes doses de propranolol (> 160 mg/jour), il peut y avoir de légères fluctuations des taux de T3 et de T4, mais le taux de TSH demeure normal, et les patients sont cliniquement euthyroïdes. En raison de sa forte teneur en iode, l'amiodarone peut déclencher l'hyperthyroïdie, mais aussi l'hypothyroïdie.	À noter qu'il peut y avoir altération des modes d'action des antagonistes bêta-adrénergiques lors du passage de l'état hypothyroïdien à l'état euthyroïdien. L'administration à court terme de fortes doses de glucocorticoïdes peut entraîner une réduction de 30 % de la concentration sérique de T3, laquelle s'accompagne de modifications minimales du taux sérique de T4. Cependant, la glucocorticoïdothérapie de longue durée peut donner lieu à une légère diminution des taux de T3 et de T4 en raison d'une diminution de la production de TBG (voir plus haut). Chez les patients traités par lévothyroxine en concomitance avec l'amiodarone, une prudence particulière est conseillée dans le cas de goitre nodulaire conjointement avec une possible autonomie non diagnostiquée.
Divers			
Anticoagulants (oraux) - Dérivés coumariniques - Dérivés de l'indandione	EC	Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, ce qui a pour effet d'accroître l'activité anticoagulante des anticoagulants oraux. L'emploi concomitant de ces agents freine les élévations compensatoires des facteurs de coagulation.	Il faut surveiller de près le temps de prothrombine des patients prenant de la lévothyroxine et des anticoagulants oraux, et ajuster la dose des anticoagulants en conséquence.

<p>Antidépresseurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - tricycliques (p. ex. amitriptyline) - tétracycliques (p. ex. maprotiline) - inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS; p. ex. la sertraline, la chloroquine et le proguanil) 	EC	L'administration concomitante d'antidépresseurs tri- et tétracycliques et de lévothyroxine peut amplifier les effets thérapeutiques et toxiques de ces deux types de médicaments, vraisemblablement à cause d'une plus grande sensibilité des récepteurs des catécholamines.	<p>Ces effets toxiques peuvent comprendre une augmentation du risque d'arythmie cardiaque et de stimulation du SNC; le début d'action des tricycliques peut s'accélérer.</p> <p>La sertraline, la chloroquinone et le proguanil atténuent l'efficacité de la lévothyroxine sodique et élèvent le taux de TSH sérique.</p>
<p>Antidiabétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biguanides - Méglitinides - Sulfonylurées - Thiazolidinediones - Insuline 	EC	L'adjonction de lévothyroxine à un antidiabétique ou à une insulinothérapie peut entraîner une augmentation des besoins en antidiabétique ou en insuline.	Il est nécessaire de surveiller fréquemment l'équilibre glycémique lorsqu'une thyroïdothérapie est instaurée, modifiée ou arrêtée.
Glucosides digitaliques	EC	Il peut y avoir réduction du taux des glucosides digitaliques dans l'hyperthyroïdie ou lors du passage de l'état hypothyroïdien à l'état euthyroïdien, nécessitant ainsi une augmentation de la dose des glucosides digitaliques.	Les effets thérapeutiques des glucosides digitaliques peuvent être atténués par la lévothyroxine sodique.
Cytokines	EC	Le traitement par interféron- α a été associé à la formation d'anticorps microsomiques antithyroïdiens chez 20 % des patients, et certains d'entre eux présentent une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie transitoire, ou les deux. Le risque de dysfonctionnement thyroïdien en cours de traitement est accru chez les patients déjà porteurs d'anticorps antithyroïdiens. L'interleukine-2 a été reliée à une thyroïdite indolore passagère chez 20 % des patients.	L'interféron- β et l'interféron- γ ne provoqueraient pas de dysfonction thyroïdienne.
<p>Hormones de croissance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Somatrem - Somatropine 	EC	L'emploi excessif d'hormones thyroïdiennes et d'hormones de croissance peut accélérer la fermeture épiphysaire.	L'hypothyroïdie non traitée peut interférer avec la croissance induite par les hormones de croissance.
Kétamine	EC	Hypertension et tachycardie ont été signalées en lien avec l'emploi concomitant.	La prudence s'impose lorsqu'on l'administre chez des patients sous thyroïdothérapie.
<p>Méthylxanthine</p> <p>Bronchodilatateurs</p> <p>- (p. ex. théophylline)</p>	EC	La clairance de la théophylline peut diminuer chez les patients hypothyroïdiens.	La clairance revient à la normale à l'atteinte de l'état euthyroïdien.
Agents radiologiques	EC	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire le captage de ^{123}I , de ^{131}I et de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	S/O
Œstrogènes	EC	Les femmes qui utilisent des contraceptifs à base d'œstrogènes ou les femmes ménopausées sous hormonothérapie substitutive peuvent présenter un besoin accru de lévothyroxine sodique.	S/O

Inhibiteurs de la protéase	EC	Les inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir, indinavir, lopinavir) peuvent influencer sur l'effet de la lévothyroxine sodique.	Une surveillance étroite des paramètres de l'hormone thyroïdienne est recommandée. Au besoin, on doit ajuster la dose de la lévothyroxine sodique.
Inhibiteurs de la pompe à protons	T	Il est probable que les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent la concentration plasmatique de la lévothyroxine (thyroxine).	Il est donc recommandé de surveiller le taux plasmatique de TSH.
Sympathomimétiques	EC	L'emploi concurrent peut augmenter les effets des sympathomimétiques ou de l'hormone thyroïdienne.	L'administration concomitante d'hormones thyroïdiennes et d'agents sympathomimétiques à des patients souffrant de coronaropathie peut augmenter le risque d'insuffisance coronarienne.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	EC	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. imatinib, sunitinib) peuvent réduire la concentration sérique de la lévothyroxine sodique.	Par conséquent, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients au début ou à la fin du traitement concomitant. Au besoin, on doit ajuster la dose de la lévothyroxine sodique.
Orlistat	S/O	L'administration d'orlistat en concomitance avec la lévothyroxine peut donner lieu à de l'hypothyroïdie et/ou à une réduction de la maîtrise de l'hypothyroïdie.	Les patients sous orlistat et lévothyroxine devraient prendre les deux médicaments à des moments différents. On doit surveiller plus attentivement les taux d'hormone thyroïdienne, car il pourrait s'avérer nécessaire d'en ajuster la dose.
Hydrate de chloral Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide 6-mercaptopurine Nitroprusside Para-aminosalicylate sodique Perphénazine Résorcinol (emploi topique excessif) Diurétiques thiazidiques	EC	Ces agents ont été associés à des altérations du taux d'hormones thyroïdiennes et/ou de la TSH intervenant selon divers mécanismes.	S/O

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

Aucune interaction avec des produits de phytothérapie n'a été établie.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Il est connu que certains médicaments ou fractions modifient les taux plasmatiques de TSH, de T₄ et de T₃ et peuvent ainsi influencer sur l'interprétation des épreuves de laboratoire de la fonction thyroïdienne. Il faut tenir compte des changements de concentration de la globuline fixant la thyroxine (TBG) dans l'interprétation des valeurs de T₄ et T₃, ce qui nécessite de mesurer et d'évaluer l'hormone (libre) non liée et/ou de déterminer l'indice de T₄ libre (FT₄I). Grossesse, hépatite infectieuse, oestrogènes, prise d'un contraceptif oral à base d'oestrogènes et porphyrie intermittente aiguë sont autant de facteurs ayant pour effet d'accroître la concentration de TBG.

Une diminution de la concentration de TBG est observée dans les cas de néphrose, d'hypoprotéinémie sévère, d'hépatopathie grave, d'acromégalie, et à la suite de l'administration d'androgènes ou de corticothérapie (voir le **Tableau 1**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le but de l'hormonothérapie substitutive est d'atteindre et de maintenir un état euthyroïdien clinique et biochimique.

La dose de lévothyroxine qui est adéquate pour atteindre ce but dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du patient, son poids corporel, son état cardiovasculaire, les autres états médicaux concurrents dont la grossesse, les médicaments concomitants et la nature spécifique de l'affection en cours de traitement. La posologie doit être individualisée selon les besoins particuliers et les ajustements posologiques doivent se fonder sur une évaluation périodique de la réponse clinique du patient et des paramètres de laboratoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire, Généralités**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose parentérale initiale doit être d'environ la moitié de la dose orale de lévothyroxine sodique en comprimés déjà établie.

On doit effectuer des évaluations cliniques et de laboratoire à intervalles de 6 à 8 semaines (2 ou 4 semaines dans les cas d'hypothyroïdie grave), et ajuster la posologie, selon le besoin, jusqu'à ce que la concentration sérique de TSH se normalise et que les signes et symptômes disparaissent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire**). Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, on devrait évaluer la maladie cardiaque et réduire la dose de lévothyroxine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**). Quoique rare, l'aggravation de l'angine ou d'autres signes d'ischémie cardiaque peut être un obstacle à l'obtention d'une TSH normale.

Chez la personne âgée, la pleine dose de remplacement peut changer en fonction des baisses du métabolisme de la T₄.

Posologie pédiatrique – hypothyroïdie congénitale ou acquise

Le but du traitement de l'hypothyroïdie congénitale est l'atteinte et le maintien d'une croissance et d'un développement normaux. Les retards apportés dans l'établissement du diagnostic et l'instauration du traitement peuvent se solder par des effets délétères sur la croissance et le développement tant intellectuels que physiques de l'enfant. Au cours des trois premières années de la vie, il faut maintenir les concentrations sériques de T₄ dans la moitié supérieure de l'éventail normal et, si possible, normaliser la concentration sérique de TSH (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire, Pédiatrie**).

Posologie chez les personnes âgées

Étant donnée la prévalence accrue de la maladie cardiovasculaire chez les personnes âgées, il ne faut pas instaurer le traitement par lévothyroxine à raison de la pleine dose de remplacement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Patientes enceintes

Le traitement par hormone thyroïdienne est systématiquement prescrit pendant la grossesse. La grossesse peut accroître les besoins en lévothyroxine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patientes enceintes**).

On n'a noté aucun indice de tératogénicité médicamenteuse et/ou foetotoxicité chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée. De très fortes doses de lévothyroxine sodique pendant la grossesse peuvent avoir un effet défavorable sur le développement foetal et postnatal.

Allaitement

Des doses adéquates de lévothyroxine de remplacement sont nécessaires pour assurer une lactation normale. Le traitement par hormone thyroïdienne est systématiquement prescrit pendant l'allaitement. La lévothyroxine sodique est sécrétée dans le lait maternel pendant l'allaitement, mais les concentrations obtenues aux doses thérapeutiques recommandées ne sont pas suffisantes pour provoquer le développement de l'hyperthyroïdie ou la suppression de la sécrétion de TSH chez le nourrisson.

Coma myxoedémateux

Le coma myxoedémateux représente l'expression extrême d'une hypothyroïdie grave et est considéré comme une urgence médicale menaçant le pronostic vital. Il se caractérise par les manifestations suivantes : hypothermie, hypotension, hypoventilation, hyponatrémie et bradycardie. En plus de rétablir des taux normaux d'hormone thyroïdienne, le traitement doit viser à corriger les déséquilibres électrolytiques et les infections possibles. Comme le taux de mortalité dans les cas de coma myxoedémateux non traité est élevé, le traitement doit être instauré immédiatement et comprendre le recours à des mesures de soutien appropriées et à des corticostéroïdes pour prévenir l'insuffisance surrénalienne. Les facteurs déclenchants possibles doivent aussi être décelés et traités.

On administre sans délai un bolus de lévothyroxine sodique pour rétablir le bassin périphérique de T4, habituellement de 300 à 500 mcg. Bien que cette dose soit généralement bien tolérée, même par la personne âgée, l'administration intraveineuse rapide de fortes doses de lévothyroxine sodique à des patients atteints de maladie cardiovasculaire ne se fait pas sans risques. Dans de telles circonstances, il ne faut pas entreprendre de traitement intraveineux sans soupeser les risques possibles d'un coma myxoedémateux en regard de la maladie cardiovasculaire. Dans cette situation, le jugement clinique peut dicter l'administration intraveineuse de doses plus faibles de lévothyroxine sodique. La dose initiale est suivie de doses intraveineuses quotidiennes de 75 à 100 mcg jusqu'à ce que le patient soit stable et que l'administration orale soit possible. On atteint habituellement des niveaux de T4 normaux en 24 heures, puis on observe une hausse progressive de la T3. Une amélioration du débit cardiaque, de la tension artérielle, de la température et de l'état mental survient généralement en moins de 24 heures; bon nombre des manifestations d'hypothyroïdie s'améliorent en 4 à 7 jours.

Administration

La Lévothyroxine sodique pour injection peut être administrée par voie intraveineuse pour remplacer la forme orale quand un remplacement rapide s'impose. Le médicament peut par ailleurs s'administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire quand l'administration orale est impossible.

L'administration de la Lévothyroxine sodique pour injection par voie sous-cutanée n'est pas recommandée, car les études ont montré que l'influx de T4 par la voie sous-cutanée est très lent et dépend de nombreux facteurs, notamment le volume de l'injection, le point anatomique de l'injection, la température ambiante et la présence de veinospasme.

En raison de la longue demi-vie de la lévothyroxine, le pic de l'effet thérapeutique pour une dose donnée de lévothyroxine sodique peut n'être atteint qu'au bout de 4 à 6 semaines.

On doit user de prudence lorsqu'on administre de la lévothyroxine à des patients accusant une maladie cardiovasculaire sous-jacente, aux personnes âgées et aux sujets atteints d'insuffisance surrénalienne concurrente (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Reconstitution

Reconstituer la lévothyroxine sodique lyophilisée en ajoutant uniquement, de façon aseptique, 5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP. **Ne pas utiliser de chlorure de sodium bactériostatique pour injection, USP, car l'agent bactériostatique peut empêcher la reconstitution complète.** Agiter la fiole pour assurer un mélange parfait. La solution doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Ne pas ajouter à d'autres liquides intraveineux.

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est présentée en fioles à dose unique, et toute portion inutilisée doit être jetée.

Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une coloration anormale ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite.

Dose oubliée

Une dose oubliée doit être administrée dès qu'on s'en aperçoit. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne pas doubler la dose.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes du surdosage sont ceux de l'hyperthyroïdie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament**). De plus, il peut se produire de la confusion et de la désorientation. On a signalé des cas d'embolie cérébrale, de choc et de coma, ainsi que des décès. Le surdosage en lévothyroxine peut provoquer l'apparition de symptômes de psychose aiguë, surtout chez les patients exposés à un risque de troubles psychotiques. Ces symptômes peuvent ne se manifester que plusieurs jours après l'ingestion d'une dose excessive de lévothyroxine sodique. Plusieurs cas de mort subite d'origine cardiaque ont également été rapportés chez des patients accusant de nombreuses années d'abus de lévothyroxine sodique.

Un taux de T₃ élevé est un indicateur plus fiable d'un surdosage que des taux élevés de T₄ ou de FT₄.

Dépendamment dans quelle mesure le surdosage est important, on recommande d'interrompre le traitement et de surveiller les taux d'hormone thyroïdienne.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Surdosage massif aigu : Comme il peut s'agir d'une urgence dont l'issue est potentiellement fatale, il faut donc instaurer immédiatement un traitement symptomatique et adjuvant. Le recours à un bêta-bloquant, par ex. le propranolol, peut contrecarrer l'accroissement des effets bêta-sympathomimétiques ou de l'activité sympathique centrale et périphérique telles la tachycardie, l'anxiété, l'agitation ou l'hypercinésie, pour autant qu'il soit administré en l'absence de toute contre-indication médicale. On doit fournir un soutien respiratoire au besoin, et prendre les mesures nécessaires pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, la fièvre, l'hypoglycémie et les pertes liquidiennes, le cas échéant. On peut administrer de fortes doses d'antithyroïdiens (p. ex., méthimazole, carbimazole ou propylthiouracile) suivies, d'une à deux heures plus tard, de fortes doses d'iode pour inhiber la synthèse et la libération d'hormones thyroïdiennes. L'administration de glucocorticoïdes permet d'inhiber la conversion de la T₄ en T₃. On doit envisager une plasmaphérèse, une hémoperfusion sur charbon et une transfusion d'échange seulement lorsque l'état clinique du patient continue de se détériorer malgré le traitement classique. En raison de sa forte affinité de liaison aux protéines, la lévothyroxine sodique ne peut pas être éliminée par hémodialyse ou hémoperfusion.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION (lévothyroxine sodique pour injection) contient le sel synthétique cristallin L-3,3',5,5'- tétraiodothyronine sodique [lévothyroxine (T₄) sodique]. La T₄ synthétique est identique à celle produite par la thyroïde humaine.

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. La thyroïdostimuline (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) produite par l'hypothalamus stimule la sécrétion de la TSH, laquelle est produite dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La TSH est, quant à elle, le stimulus physiologique de la synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes, la L-thyroxine (T₄) et la L-triiodothyronine (T₃), par la glande thyroïde. Les taux sériques de T₃ et T₄ dans la circulation exercent un effet de rétroaction sur la sécrétion tant de la TRH que de la TSH. Lorsqu'il y a élévation des taux sériques de T₃ et de T₄, la sécrétion de la TRH et de la TSH a pour effet de ralentir. Quand le taux des hormones thyroïdiennes diminue, il y a augmentation de la sécrétion de TRH et de TSH.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions physiologiques ne sont pas encore tout à fait élucidés, mais on pense que leurs effets principaux s'exercent par la régulation de la transcription de l'ADN et par la synthèse des protéines. Il y a diffusion de la T₃ et la T₄ dans le noyau des cellules et fixation aux protéines des récepteurs thyroïdiens attachés à

l'ADN. Ce complexe hormonal nucléaire au niveau des récepteurs active la transcription génique et la synthèse de l'ARN messager et des protéines cytoplasmiques.

Les hormones thyroïdiennes régulent nombre de réactions métaboliques et jouent un rôle indispensable dans la croissance et le développement normaux, ainsi que dans la maturation normale du système nerveux central et des os. L'activité métabolique des hormones thyroïdiennes inclut, entre autres, l'augmentation de la respiration cellulaire et de la thermogénèse, ainsi que du métabolisme des protéines, des glucides et des lipides. Les effets anabolisants protéiniques des hormones thyroïdiennes sont essentiels à la croissance et au développement normaux.

Les activités physiologiques exercées par les hormones thyroïdiennes sont produites, de façon prédominante, par la T₃, la majorité desquelles (80 % environ) sont dérivées de la T₄ par désiodation des tissus périphériques.

La lévothyroxine, à raison de doses individualisées selon la réponse de chaque patient, est efficace comme traitement de remplacement ou de supplément dans l'hypothyroïdie d'une étiologie quelconque, sauf d'une hypothyroïdie passagère au cours de la phase de rétablissement de la thyroïdite subaiguë.

Pharmacocinétique

Distribution : Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines sériques, y compris la TBG (*thyroxine-binding globulin*), la TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*) et l'albumine (TBA), leur capacité de fixation et leurs affinités variant selon chacune des hormones. L'affinité supérieure de la TBG et de la TBPA pour la T₄, par rapport à la T₃, explique en partie les taux sériques plus élevés, la clairance métabolique plus lente et la demi-vie plus longue de la T₄ dans le sérum. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines restent en corrélation inverse avec une faible concentration d'hormones libres. Seule l'hormone non liée est métaboliquement active. Beaucoup de médicaments et d'états physiologiques affectent la fixation des hormones thyroïdiennes aux protéines sériques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament** et **Interactions avec les épreuves de laboratoire**). Les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patientes enceintes**).

Métabolisme : L'élimination de la T₄ est lente (voir le **Tableau 2**). La principale voie de métabolisme des hormones thyroïdiennes s'opère par désiodation séquentielle. Près de 80 % de la T₃ circulante est dérivée de la T₄ périphérique par monodésiodation. Le foie est le principal site de dégradation de la T₄ et de la T₃, la désiodation de la T₄ se produisant également à un certain nombre d'autres sites, dont le rein et d'autres tissus. Environ 80 % de la dose quotidienne de T₄ est désiodée pour fournir des quantités égales de T₃ et de T₃ inverse (rT₃). La T₃ et la rT₃ sont désiodées davantage en diiodothyronine. Les hormones thyroïdiennes sont également métabolisées par conjugaison aux glucuronides et aux sulfates, et sont excrétées directement dans la bile et l'intestin où elles subissent une recirculation entéro-hépatique.

Excrétion : L'élimination des hormones thyroïdiennes est principalement rénale. Une portion de l'hormone conjuguée atteint le côlon inchangée et est éliminée dans les fèces. Environ 20 % de la T₄ est éliminée dans les selles. L'excrétion urinaire de la T₄ diminue avec l'âge.

Tableau 2 - Paramètres pharmacocinétiques des hormones thyroïdiennes chez les patients euthyroïdiens

Hormone	Rapport en thyroglobuline	Activité biologique	t _{1/2} (jours)	Fixation aux protéines (%) ²
Lévothyroxine (T ₄)	10 - 20	1	6 - 7 ¹	99,96
Liothyronine (T ₃)	1	4	≤ 2	99,5

¹ 3 à 4 jours dans l'hyperthyroïdie; 9 à 10 jours dans l'hypothyroïdie

² Comprend la TBG, la TBPA et la TBA

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Fiole à dose unique. La solution doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Le produit reconstitué est stable pendant une période de 4 heures, à 25 °C. Jeter toute portion inutilisée. Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION (lévothyroxine sodique pour injection) contient de la lévothyroxine cristalline sodique de synthèse, USP et les ingrédients inertes suivants : mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté et hydroxyde de sodium. LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION ne contient pas de latex.

Présentation des formes posologiques

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est une poudre lyophilisée stérile pour reconstitution. Elle est présentée en fioles à dose unique de 10 mL :

200 mcg de lévothyroxine sodique, USP en fioles de 10 mL conditionnées individuellement.

500 mcg de lévothyroxine sodique, USP en fioles de 10 mL conditionnées individuellement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

La lévothyroxine sodique est une matière physiologiquement active puisqu'elle est l'isomère lévogyre de la thyroxine.

Nom propre : Lévothyroxine sodique (L-T₄, Na)

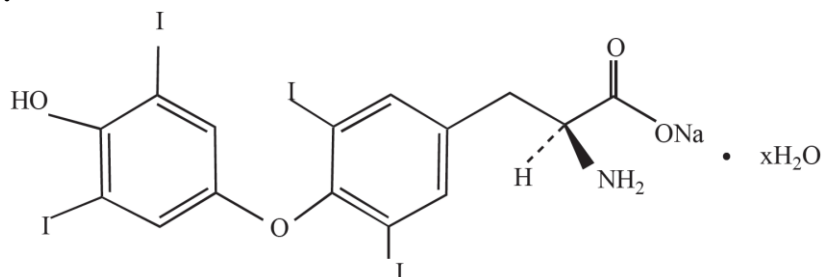
Nom chimique : USP : (1) Sel de L-tyrosine, O-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-monosodique

(2) Hydrate de L-thyroxine monosodique

EP : Propanoate de sodium(2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophénoxy)-3,5-diiodophényl]

Masse et formule moléculaires : C₁₅H₁₀I₄NNaO₄ • xH₂O
798,85 g/mol (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanchâtre à légèrement brunâtre-jaunâtre ou fine poudre cristalline présentant une très légère coloration

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau.

Légèrement soluble dans l'éthanol

Soluble dans les solutions d'hydroxides alcalins

<u>Solvant</u>	<u>g/100 mL</u>
H ₂ O	0,14
éthanol à 95 %	0,3; 0,4
hydroxides alcalins	soluble
chloroforme	presque insoluble
éther éthylique	presque insoluble
pH tamponné à 7,4	0,022 – 0,044

Point de fusion :	<u>Isomère</u>	<u>Températures de fusion (°C)</u>
	L-T4	233 - 235 (dégradation)
	L-T4	235 - 236 (dégradation)
	D-T4	237 (dégradation)
	L-T4	236 (corrigée)

pKa : Les valeurs de pKa apparent des fonctions phénolique hydroxyle, carboxyle et amino ont été rapportées comme suit :

<u>Fonction</u>	<u>pKa</u>	<u>pKa^a</u>
carboxyle	2,2	3,832
phénolique hydroxyle	6,7	8,085
amino	10,1	9,141

^a Dans 75 % d'eau-diméthylsulfoxyde et 0,1 M de KNO₃
 Titrateur : potentiométrique au moyen d'hydroxyde de sodium

ESSAIS CLINIQUES

Le traitement à la thyroxine est administré afin de remplacer la sécrétion de l'hormone thyroïde lorsqu'elle est insuffisante (hypothyroïdie).

Les études visant à mesurer l'effet du traitement de remplacement à la thyroxine sur la densité minérale osseuse ont généré des résultats contradictoires; et les réductions de la masse osseuse signalées par certains peuvent avoir donné lieu à des recommandations orientées vers la réduction des doses de thyroxine prescrites. L'effet à long terme du traitement par la thyroxine a été analysé auprès d'un important groupe homogène de patients ayant tous subi une thyroïdectomie pour un cancer différencié de la thyroïde sans antécédents d'autres troubles thyroïdiens.

Malgré un traitement prolongé par la thyroxine [durée moyenne 7,9 ans (éventail des valeurs 1-19)] à des doses [moyenne : 191 (É.-T. 50) mcg/jour] ayant donné lieu à des taux sériques de thyroxine plus élevés et à des taux sériques de thyrotropine plus faibles que chez les témoins, les patients n'ont manifesté aucun signe de diminution de leur densité minérale osseuse comparativement aux témoins, tous sites confondus. On n'a pas non plus établi de corrélation entre la densité minérale osseuse et la dose, la durée du traitement, l'apport cumulatif ou les tests de fonction thyroïdienne.

Dans une étude qui visait à analyser les effets de la grossesse sur les besoins en thyroxine, un examen rétrospectif de 12 femmes sous traitement pour hypothyroïdie primaire avant, durant et après la grossesse a été effectué.

Chez toutes les patientes, les taux sériques de thyrotropine ont augmenté durant la grossesse. Compte tenu des taux élevés de thyrotropine, la dose de thyroxine a été augmentée chez 9 patientes sur 12. Les résultats indiquent qu'il faut augmenter la dose de thyroxine chez de nombreuses femmes atteintes d'hypothyroïdie primaire lorsqu'elles sont enceintes.

La réponse longitudinale chez 43 nourrissons souffrant d'hypothyroïdie primaire congénitale au cours de la première année d'un traitement par lévothyroxine a été évaluée. Le diagnostic a été confirmé par dosage du taux sérique d'hormone thyroïdienne à la quatrième semaine de vie chez 38 nourrissons et entre le 40^e et le 80^e jour de vie chez les autres.

Le traitement à la lévothyroxine, à raison d'une dose moyenne de 10 à 14 mcg/kg/jour, a été débuté au moment du diagnostic et les taux sériques de thyroxine totale, de triiodothyronine, de triiodothyronine inverse et de TSH ont été mesurés en série. La concentration sérique de thyroxine totale et de thyroxine libre est revenue à la normale en l'espace d'une semaine après le début du traitement dans tous les groupes. Malgré un même degré d'hypothyroïdie légère au moment du diagnostic chez les nourrissons présentant une dysmorphogénèse, une ectopie ou une hypoplasie, les sujets qui présentaient une dysmorphogénèse ont manifesté une réponse plus sensible au traitement initial par hormone thyroïdienne de remplacement, comparativement aux patients qui souffraient de dysgénésie thyroïdienne à en juger par la dose de lévothyroxine et la suppression de la TSH. Il a été conclu que le rétablissement rapide de l'euthyroïdie clinique et biochimique au cours de la période néonatale avec des doses de lévothyroxine de 10 à 14 mcg/kg/jour a constitué une modalité thérapeutique sécuritaire et efficace chez les enfants souffrant d'hypothyroïdie congénitale.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Propriétés pharmacodynamiques

La glande thyroïdienne saine sécrète des hormones thyroïdiennes, la triiodothyronine (T₃) et la tétraiodothyronine (T₄, thyroxine), en quantité suffisante pour assurer une croissance et un développement, une température corporelle et des taux d'énergie normaux. Ces hormones renferment respectivement 59 % et 65 % d'iode comme élément moléculaire essentiel. Près de la totalité de l'apport en iode (I) se fait par le biais de la digestion des aliments, de l'eau ou des médicaments dans le tractus digestif. L'iode ingéré est rapidement absorbé et mis en réserve dans le liquide extracellulaire. La glande thyroïdienne extrait quotidiennement environ 75 mcg de cette réserve pour la sécrétion hormonale et le reste est excrété dans l'urine. Si l'apport en iode augmente, la fraction iode prélevée par la thyroïde est diminuée.

Une fois capté par la thyroïde, l'iode subit une série de réactions enzymatiques qui le convertissent en hormone thyroïdienne active. La première étape est donc le transport de l'iode vers la glande thyroïdienne, appelé captage de l'iode. L'iode est ensuite transformé en iode suite à son oxydation par la peroxydase thyroïdienne. C'est sous cette forme qu'il permet l'iodation des résidus de la tyrosine dans la molécule de thyroglobuline pour donner la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine. Ce processus est appelé l'organification de l'iode. La peroxydase thyroïdienne se trouve temporairement bloquée par les taux élevés d'iode intrathyroïdienne et par les thioamides. Deux molécules de diiodotyrosine se combinent à la molécule thyroglobuline pour former la I-thyroxine (T₄). Une molécule de monoiodotyrosine et une molécule de diiodotyrosine se combinent pour former la T₃. En plus de la thyroglobuline, d'autres protéines à l'intérieur de la glande, peuvent subir l'iodation, mais ces iodoprotéines sont dépourvues d'activité hormonale. Les hormones thyroïdiennes sont libérées à partir de la thyroglobuline par exocytose et protéolyse de la thyroglobuline au pôle apical colloïde. Les gouttelettes colloïdes de thyroglobuline fusionnent avec des lysosomes renfermant des enzymes protéolytiques qui hydrolysent la thyroglobuline et libèrent la T₄ et la T₃. La monoiodotyrosine et la diiodotyrosine sont ainsi désiodées dans la

glande et l'iode est réutilisé. En plus de la T₄ et de la T₃, de faibles quantités de thyroglobuline, de tyrosine et d'iodure sont sécrétées. Ce processus de protéolyse est également bloqué par les taux élevés d'iodure intrathyroïdienne. Le rapport T₄:T₃ à l'intérieur de la thyroglobuline est d'environ 5:1, de sorte qu'en majeure partie, l'hormone sécrétée est la thyroxine. La T₃ qui circule dans le sang provient surtout du métabolisme périphérique de la thyroxine.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leur action physiologique sont encore mal élucidés. Les formes libres des hormones thyroïdiennes T₄ et T₃ dissociées de leurs protéines de fixation entrent dans la cellule par diffusion ou peut-être par transport actif. À l'intérieur de la cellule, la T₄ est convertie en T₃. La T₃ pénètre le noyau et se fixe à une protéine réceptrice de la T₃.

La plupart des effets de la thyroïde sur les processus métaboliques semblent découler de l'activation des récepteurs nucléaires qui stimulent la formation d'ARN et la synthèse protéique subséquente.

On observe la présence d'importantes quantités de récepteurs de l'hormone thyroïdienne dans la plupart des tissus qui y sont sensibles (l'hypophyse, le foie, le rein, le cœur, le muscle squelettique, le poumon et l'intestin). Le cerveau, qui n'offre pas de réponse anabolique à la T₃, renferme un nombre intermédiaire de récepteurs. Le nombre de récepteurs peut être modifié pour préserver l'homéostasie de l'organisme.

Certains effets généraux des hormones thyroïdiennes dans l'organisme sont secondaires à la stimulation de la consommation d'oxygène, bien que les hormones affectent également la croissance et le développement chez les mammifères, qu'elles contribuent à régir le métabolisme des lipides et favorisent l'absorption des glucides par l'intestin.

L'hormone thyroïdienne est essentielle aux tissus nerveux, squelettiques et reproducteurs. Ses effets dépendent de la synthèse des protéines, de même que de la potentialisation de la sécrétion et de l'action de l'hormone de croissance. Une carence thyroïdienne tôt au cours de la vie entraîne un retard mental et un nanisme irréversibles.

Propriétés pharmacocinétiques et biodisponibilité

La distribution des hormones thyroïdiennes dans les tissus et les liquides corporels humains n'a pas été complètement élucidée.

Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines sériques, notamment à la globuline fixant la thyroxine (TBG), à la préalbumine fixant la thyroxine (TBPA) et à l'albumine (TBA). La T₄ est liée plus complètement et plus fermement aux protéines sériques que la T₃. Seule l'hormone thyroïdienne non liée est métaboliquement active. La plus grande affinité de la TBG et de la TBPA pour la T₄ explique en partie les niveaux sériques supérieurs, la clairance métabolique plus lente et la demi-vie d'élimination sérique plus longue de cette hormone. Certains médicaments et états physiologiques peuvent modifier la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines sériques et/ou les concentrations de protéines sériques disponibles pour se lier à l'hormone thyroïdienne. On doit tenir compte de ces effets dans l'interprétation des résultats des épreuves de fonction thyroïdienne. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire.**)

La T₄ s'élimine lentement de l'organisme, sa demi-vie étant de 6 à 7 jours. La T₃ a une demi-vie de 1 à 2 jours. Le foie est le principal site de dégradation des deux hormones. La T₃ et la T₄ se conjuguent à l'acide glucuronique et à l'acide sulfurique et sont excrétées dans la bile. Il y a une circulation entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes, au fur et à mesure de leur libération par hydrolyse dans l'intestin et de leur réabsorption. Une portion du matériel conjugué atteint le côlon inchangée, y est hydrolysée, puis éliminée sous forme de substances libres dans les fèces. Chez l'humain, environ 20 à 40 % de la T₄ est éliminée dans les selles. Environ 70 % de la T₄ sécrétée quotidiennement est désiodée pour fournir des quantités égales de T₃ et de rT₃. La désiodation subséquente de T₃ et de rT₃ fournit diverses formes de diiodothyronine. On a aussi identifié un certain nombre d'autres métabolites mineurs de la T₄. Bien que certains de ces métabolites aient une activité biologique, leur contribution globale à l'effet thérapeutique de la T₄ est minime.

Selon des comptes rendus, environ 80 % de la T₃ endogène est issue du métabolisme de la T₄ dans le foie et les reins. Chez les personnes en bonne santé, l'administration exogène de T₄ aurait un effet suppresseur sur le taux sérique de T₃.

TOXICOLOGIE

Toxicité des doses répétées

L'excès d'hormone thyroïdienne réduit la densité minérale osseuse (DMO). L'effet d'un excès d'hormone thyroïdienne sur la DMO vertébrale et fémorale et le rôle de l'hypogonadisme dans la modulation de cet effet ont été étudiés dans un modèle murin. Le rôle potentiel de la calcitonine en prévention de la perte osseuse associée à l'hormone thyroïdienne a aussi été analysé. En tout, 40 rats Sprague-Dawley mâles ont été divisés en quatre groupes. Les groupes 1 et 2 ont été orchidectomisés; les groupes 3 et 4 ont subi une opération factice. Les groupes 1 et 3 ont reçu 20 µg de L-thyroxine par 100 g de poids corporel, par voie intrapéritonéale, chaque jour pendant trois semaines; les groupes 2 et 4 ont reçu un excipient par voie IP. Quarante autres rats ont été divisés en quatre groupes, les groupes 1 et 2 recevant de la L-thyroxine et les groupes 3 et 4, recevant de la calcitonine à raison de 2,5 U par 100 g de masse corporelle, par voie sous-cutanée, pendant trois semaines. Les densités minérales osseuses des vertèbres L4 et 5 et du fémur droit ont été mesurées par absorptiométrie biphotonique au départ puis à la fin de l'étude. L'orchidectomie a diminué la DMO fémorale ($p < 0,05$), mais non la DMO lombaire. L'administration de L-thyroxine en excès a réduit la DMO fémorale (corticale) chez des rats ayant subi l'opération factice ($p < 0,05$) et chez les rats orchidectomisés ($p < 0,05$), sans affecter la DMO lombaire (trabéculaire). La calcitonine a augmenté la DMO lombaire chez les rats qui ont reçu l'excipient ($p < 0,001$) et chez les rats traités par L-thyroxine ($p < 0,001$). Par contre, la calcitonine n'a pas affecté la DMO fémorale chez les rats traités au moyen de l'excipient, et n'a pas empêché la perte osseuse fémorale induite par L-thyroxine. La phosphatase acide résistante au tartrate sérique a augmenté chez les rats traités par L-thyroxine ($p < 0,001$) et chez les rats orchidectomisés ($p < 0,05$). La calcitonine n'a exercé aucun effet sur l'activité de la phosphatase acide résistante au tartrate et n'a pas empêché l'augmentation de cette dernière induite par la L-thyroxine. Ni l'excédent de L-thyroxine ni l'orchidectomie n'ont affecté les concentrations d'ostéocalcine. La calcitonine a réduit les taux sériques d'ostéocalcine, seule ($p < 0,05$) et en présence d'excédents de L-thyroxine ($p < 0,05$). On a conclu que les fortes doses de L-thyroxine administrées aux rats agissaient de façon préférentielle sur la diminution de la DMO fémorale. L'hypogonadisme à court terme a diminué la DMO fémorale, mais non la DMO lombaire et ne met pas la colonne lombaire plus à risque à l'égard d'une perte osseuse potentiellement induite par l'hormone thyroïdienne. La calcitonine

augmente la DMO lombaire, mais n'empêche pas la baisse de la DMO fémorale induite par l'hormone thyroïdienne.

Carcinogène, mutagène et infertilité

Peu d'études toxicologiques publiées ont porté sur la lévothyroxine dans le but d'en évaluer le potentiel carcinogène, mutagène ou les risques d'infertilité. La lévothyroxine synthétique est identique à celle qui est fabriquée par la thyroïde humaine, de sorte que les effets de cette nature sont peu susceptibles de se manifester, à moins que l'agent ne soit administré en doses excessives.

RÉFÉRENCES

- 1 Mandel, S.J., *et al.* Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 323(2): 91-96, 1990.
- 2 Vulsmas, T., Gons, M.H., De Fijlder, J.J.M. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect in thyroid agenesis. *The New England Journal of Medicine*, 321(1): 13-16, 1989.
- 3 Rovet, J.F., Ehrlich, R. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 126(3): 380-386, 1995.
- 4 Germak, J.F., Ehrlich, R. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 126(3): 380-386, 1995.
- 5 *Current medical diagnosis and treatment: Diseases of the thyroid gland*. 38th Ed. American Psychiatric Press, 1999.
- 6 Greenspan, F.S., Dogn G.J. Thyroid and antithyroid drugs. *Basic and Clinical Pharmacology*. 7th Ed. American Society Health-System Pharmacists, 1997.
- 7 *Mosby's GenRx™ the complete reference for generic and brand drugs: Levothyroxine sodium*. 9th Ed. American Psychiatric Associate, 1999.
- 8 Toft, F. Drug therapy: Thyroxine therapy. *The New England Journal of Medicine*, 331(3) 174-180, 1994.
- 9 Franklyn, J.A., *et al.* Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *The Lancet*, 340: 9-13, 1992.
- 10 Surks, M.I., Rubens, S. Drugs and thyroid function. *The New England Journal of Medicine*, 333 (25): 1688-1694, 1995.
- 11 Schulte-Wissermann, H., Straub, E. Effect of L-thyroxine on renal excretion of water and electrolytes in both normal and mercury-intoxicated rats. *Urological Research*, 8: 189-196, 1980.
- 12 Morreale De Escobar, G., *et al.* Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. *Endocrinology*, 126(5): 2765-2767, 1990.
- 13 Ongphiphadhanakul, B., *et al.* Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: Effect of hypogonadism and calcitonin. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7 (10): 1227-1231, 1992.
- 14 Demers, L.M., & Spencer, C.A. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG)*, 2002.
- 15 American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information, Levothyroxine Sodium, 2003.

- 16 Baskin, H.J. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Practice*, 8(6), November/December 2002.
- 17 Euthyrox, monographie de produit, EMD Serono, Mississauga, ON, le 6 août 2015, N° de contrôle : 184137.
- 18 Synthroid, monographie de produit, BGP Pharma ULC, St-Laurent, QC, le 3 septembre 2015, N° de contrôle : 185008
- 19 Lévothyroxine sodique pour injection, Fresenius Kabi USA, Lake Zurich IL, avril 2013.
- 20 Monographie de Produit Lévothyroxine sodique pour injection. Fresenius Kabi Canada Ltd., Richmond Hill, ON. 16 février 2017 (No de contrôle : 197889)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION (Lévothyroxine sodique pour injection)

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION a été homologuée pour être vendue au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La lévothyroxine est une hormone thyroïdienne synthétique qui s'utilise pour le traitement de l'hypothyroïdie (faible sécrétion des hormones thyroïdiennes).

Les effets de ce médicament :

La lévothyroxine que renferme LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION sert à remplacer une hormone normalement produite par la glande thyroïde. En général, ce traitement de substitution doit être pris toute la vie, sauf dans les cas d'hypothyroïdie (passagère), qui est habituellement associée à une inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite). LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est employée en remplacement de la lévothyroxine orale sous forme de comprimés lorsqu'un traitement rapide s'impose ou dans les situations où le médicament ne peut être administré par voie orale.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION ne doit pas être utilisée chez les patients qui :

- ont une glande thyroïde hyperactive;
- font de l'insuffisance surrénalienne non compensée (pas suffisamment d'hormones surrénaliennes);
- relève d'un infarctus aigu du myocarde (crise cardiaque);
- sont enceintes et qui reçoivent un traitement pour l'hyperthyroïdie;
- sont hypersensibles à l'un des ingrédients du produit.

L'ingrédient médicamenteux est :

Lévothyroxine sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

Mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté et hydroxyde de sodium

Les formes posologiques sont :

LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile pour reconstitution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- On ne devrait pas se servir des hormones thyroïdiennes, y compris la lévothyroxine, seules ou avec d'autres agents thérapeutiques, pour traiter l'obésité ou pour la perte de poids.
- Chez les patients à la fonction thyroïdienne normale, les doses correspondant aux besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour ce qui est de la perte de poids.
- De fortes doses peuvent causer des effets toxiques graves, possiblement mortelles, surtout lorsqu'elles sont prises avec des produits employés pour leurs effets réducteurs de l'appétit.

Avertissez votre médecin avant votre traitement par LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION ou une fois celui-ci commencé :

- si vous êtes allergique à tout aliment ou médicament;
- si vous prenez toute autre médication sur ou sans ordonnance (en vente libre) ou des suppléments à base de plantes médicinales ou de médecine douce;
- si vous avez présentement ou avez eu dans le passé d'autres problèmes médicaux, que vous en ayez reçu ou pas de traitement (surtout un durcissement des artères, des battements de cœur irréguliers, une insuffisance cardiaque, une insuffisance coronarienne, une maladie cardiaque, de l'hypertension artérielle, de l'ostéoporose, des troubles de la coagulation sanguine, ou des antécédents de problèmes thyroïdiens, surrénaliens ou hypophysaires);
- si vous faites du diabète, votre dose d'insuline ou d'antidiabétique pourrait changer, une fois que vous prendrez LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION. Vous devez surveiller votre taux de glucose urinaire et sanguin selon les directives du médecin et lui signaler immédiatement tout changement;
- si vous prenez un anticoagulant oral (médication pour éclaircir le sang) comme de la warfarine, votre dose pourrait changer une fois que vous aurez débuté votre traitement par LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION. Votre état de coagulation devrait être vérifié souvent pour déterminer si un changement posologique s'impose;
- si vous êtes enceinte, si vous avez l'intention de le devenir ou si vous allaitez. La dose de votre médicament devra probablement être augmentée pendant votre grossesse.

Autres précautions :

Vous devez informer votre médecin ou votre dentiste du fait que vous prenez LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION avant de subir toute forme de chirurgie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par

d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec la LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION :

- les anticoagulants oraux, utilisés pour éclaircir le sang;
- les glucosides digitaliques (p. ex., la digoxine), un médicament pour le coeur;
- les antidiabétiques (insuline ou hypoglycémifiants oraux), utilisés pour normaliser le taux de sucre sanguin (la glycémie);
- les antagonistes bêta-adrénergiques, aussi appelés les bêta-bloquants (p. ex. le métoprolol, l'aténolol, le bisoprolol, le propranolol), utilisés pour ralentir la fréquence cardiaque;
- les glucocorticoïdes (corticostéroïdes), utilisés pour atténuer l'inflammation;
- l'amiodarone, utilisée pour normaliser le rythme cardiaque;
- le diazépam (p. ex., Valium), utilisé pour traiter les crises épileptiques, l'anxiété et d'autres maladies neurologiques;
- les antidépresseurs;
- le lithium, utilisé pour traiter la maladie de bipolarité;
- les bêta-sympatholytiques/sympathicomimétiques, utilisés pour stimuler le coeur et traiter les problèmes respiratoires [p.ex., Ventolin (salbutamol)];
- le propylthiouracile (PTU), utilisé pour traiter la maladie thyroïdienne;
- les sulfamides, utilisés pour traiter des infections;
- le méthimazole, utilisé pour réduire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes;
- les agents de contraste radiologique qui contiennent de l'iode ou de l'iodure;
- les dérivés de la coumarine, utilisés pour éclaircir le sang;
- la kétamine, utilisée principalement pour l'anesthésie;
- la phénytoïne, utilisée pour prévenir les crises convulsives;
- les salicylates, utilisés pour soulager la douleur;
- le dicumarol, utilisé pour éclaircir le sang;
- le furosémide, connu sous le nom de pilule antirétention d'eau, aide à éliminer l'excès d'eau;
- le clofibrate, utilisé pour abaisser le taux de cholestérol;
- le sevelamer, utilisé pour réduire les taux élevés de phosphate;
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase, utilisés pour traiter certains types de cancers;
- les contraceptifs à base d'oestrogène, utilisés comme hormonothérapie de remplacement;
- les barbituriques (p. ex. le phénobarbital), pris pour leur effet calmant ou induisant le sommeil;
- la carbamazépine, utilisée pour traiter les crises convulsives/épileptiques et les douleurs nerveuses;
- les inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés pour réduire la sécrétion excessive d'acide gastrique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Compte tenu de votre réponse au médicament, votre médecin décidera s'il convient d'ajuster votre posologie. La dose initiale de lévothyroxine sodique, la fréquence des ajustements posologiques

et la pleine dose de remplacement optimale doivent être adaptées en fonction des besoins de chaque patient, et seront influencées par les facteurs suivants : âge, poids, état cardiovasculaire, présence d'autres maladies, ainsi que gravité et durée des symptômes d'hypothyroïdie.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables associés à la LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION sont principalement ceux occasionnés par un surdosage thérapeutique.

- croissance osseuse incomplète;
- chute des cheveux (alopécie);
- irrégularités menstruelles et altération de la fertilité;
- ostéoporose.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
douleur thoracique, pouls rapide ou irrégulier, palpitations, augmentation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, angine, infarctus du myocarde/arrêt cardiaque (crise cardiaque), essoufflement			✓
élévations des taux d'enzymes hépatiques		✓	
réduction de la densité minérale osseuse		✓	
hypersensibilité, urticaire ou démangeaisons, oedème de Quincke (angio-oedème)		✓	
convulsions			✓
fatigue, insomnie, agitation	✓		
modification de l'appétit, augmentation ou perte de poids	✓		
thermophobie, fièvre, bouffées de chaleur		✓	
hyperactivité, nervosité, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle		✓	
tremblements, faiblesse musculaire, crampes abdominales et aux jambes		✓	
transpiration excessive		✓	
mal de tête	✓		
diarrhée, vomissements	✓		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LEVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez-le à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et protégez-le de la lumière.

Administrer immédiatement après la reconstitution. Le produit reconstitué est stable pendant une période de 4 heures, à 25 °C. Jeter toute portion inutilisée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, **AVIR Pharma Inc.**, au : 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par

AVIR Pharma Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville Québec

J7C 3V4

www.avirpharma.com

Dernière de révision : 4 juillet 2017