

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

Pr**TIROCAP**^{MC}

Capsule de levothyroxine sodique

Capsules : 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg,
137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg, par voie orale

Hormone thyroïdienne

Code ATC : H03AA01

Institut Biochimique SA (IBSA)
Via del Piano 266
CH-6915 Pambio-Noranco,
Suisse

Date d'autorisation initiale :
Le 25 novembre 2020

Date de révision :
Le 17 juin 2021

Importé par :
Progress Therapeutics Inc.
14-320 Harry Walker Parkway North
Newmarket ON
Canada, L3Y 7B4

N° de contrôle de la présentation : 248553

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Patients pédiatriques	4
1.2 Patients gériatriques	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie	6
4.3 Administration	10
4.4 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Patients gériatriques.....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1 Aperçu	18
9.2 Interactions médicament-médicament.....	18
9.3 Interactions médicament-aliment.....	23
9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	23
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1 Mécanisme d'action.....	24
10.2 Pharmacodynamique	25
10.3 Pharmacocinétique.....	25
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	26
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES	27
14 ESSAIS CLINIQUES	27
14.1 Études de biodisponibilité comparatives	27

15	Toxicologie non clinique	28
16	Monographies de produit justificatives	28
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TIROCAP^{MC} (capsules de levothyroxine sodique) est indiqué pour :

Hypothyroïdie

TIROCAP^{MC} est indiqué en tant que traitement de remplacement ou de supplément chez les patients adultes et pédiatriques de 6 ans ou plus pour l'hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), secondaire (hypophysaire) et tertiaire (hypothalamique) congénitale ou acquise de toute étiologie, quel que soit l'état (y compris la grossesse), à l'exception des cas d'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë.

Inhibition de la sécrétion de thyroïdostimuline hypophysaire (hormone de stimulation de la glande thyroïde, TSH)

TIROCAP^{MC} est indiqué en tant que complément à une intervention chirurgicale et à un traitement d'iode radioactif dans la prise en charge de patients adultes et d'enfants âgés de 6 ans ou plus présentant un carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde bien différencié et sous la dépendance de la thyroïdostimuline.

1.1 Patients pédiatriques

Patients pédiatriques (de 6 à 17 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TIROCAP^{MC} chez les enfants ont été établies. Cependant, comme il est impossible d'écraser les capsules et de les diluer dans l'eau, Santé Canada a autorisé une indication chez les enfants de 6 ans ou plus qui peuvent avaler une capsule intacte (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie – Posologie chez l'enfant).

1.2 Patients gériatriques

Patients gériatriques : TIROCAP^{MC} est approuvé pour les patients gériatriques. Cependant, des précautions s'appliquent relativement à la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie).

2 CONTRE-INDICATIONS

TIROCAP^{MC} est contre-indiqué pour :

- les patients présentant une hypersensibilité aux hormones thyroïdiennes ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement; Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- les patients souffrant d'une thyrotoxicose subclinique (TSH sérique inhibée avec taux normaux de L-triiodothyronine/liothyronine [T₃] et de L-thyroxine/lévothyroxine [T₄]) ou d'une thyrotoxicose déclarée non traitée d'une étiologie quelconque;
- les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde;
- les patients présentant une insuffisance surrénalienne non traitée ou mal traitée, car les hormones thyroïdiennes stimulent les besoins en hormones corticosurrénales des tissus et peuvent par conséquent précipiter une crise d'insuffisance surrénale aiguë en

augmentant la clairance métabolique des glucocorticoïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

- Les femmes enceintes présentant une hyperthyroïdie traitée avec des agents antithyroïdiens. La polythérapie pour l'hyperthyroïdie avec levothyroxine et des agents antithyroïdiens n'est pas indiquée pendant la grossesse.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les hormones thyroïdiennes, y compris TIROCAP^{MC}, seules ou combinées à d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ou la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les posologies respectant les besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des posologies supérieures peuvent causer des manifestations de toxicité graves, voire mortelles, particulièrement lorsque le médicament est administré avec des amines sympathomimétiques, comme celles utilisées pour leurs effets anorexigènes.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie et la fréquence d'administration de TIROCAP^{MC} sont déterminées par l'indication et doivent toujours être individualisées selon la réaction du patient et les résultats de laboratoire.

À moins que leur bioéquivalence ait été établie, les produits de levothyroxine sodique de différents fabricants ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable sans nouveaux tests sur le patient et sans revoir la posologie, au besoin.

Hypothyroïdie :

L'objectif du traitement de l'hypothyroïdie primaire est d'atteindre et de maintenir un état euthyroïdien clinique et biochimique avec résolution conséquente des signes et des symptômes de l'hypothyroïdie. La dose de départ de levothyroxine sodique, la fréquence d'ajustement de la dose et la dose de substitution complète optimale doivent être individualisées pour chaque patient et seront influencées par des facteurs comme l'âge, le poids, l'état cardiovasculaire, la présence d'autres maladies ainsi que la gravité et la durée des symptômes de l'hypothyroïdie.

Chez les patients souffrant d'hypothyroïdie résultant d'une maladie hypophysaire ou hypothalamique, une insuffisance surrénalienne secondaire doit être envisagée et, le cas échéant, traitée avec des glucocorticoïdes avant le début de la levothyroxine sodique. L'adéquation du traitement à la levothyroxine sodique pour ces patients doit être évaluée en mesurant la T₄ (FT₄) libre, qui doit rester dans la moitié supérieure de la plage normale, en plus de l'évaluation clinique. La mesure de la TSH n'est pas un indicateur fiable de la réaction au traitement dans cette situation.

Inhibition de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer thyroïdien :

TIROCAP^{MC} est utilisé comme traitement auxiliaire pour la suppression du cancer thyroïdien après une intervention chirurgicale ou un traitement à l'iode radioactif. Aucune étude contrôlée n'a comparé les différents degrés d'inhibition de la sécrétion de TSH dans le traitement des

maladies nodulaires thyroïdiennes malignes. La dose de levothyroxine sodique utilisée pour l'inhibition de la sécrétion de TSH doit donc être individualisée selon la nature de la maladie, le patient traité et la réaction clinique souhaitée en comparant les avantages potentiels du traitement avec les risques de thyrotoxicose iatrogène. En général, la plus petite dose de levothyroxine sodique permettant d'obtenir la réaction clinique souhaitée doit être administrée.

Les carcinomes thyroïdiens médullaires et anaplasiques ne réagissent pas au traitement par inhibition de la sécrétion de TSH.

Patients pédiatriques – Hypothyroïdie congénitale ou acquise

La posologie de levothyroxine sodique chez les enfants varie selon l'âge et le poids corporel. La levothyroxine sodique doit être administrée à une dose permettant de maintenir la T₄ ou FT₄ dans la moitié supérieure de la plage normale et la TSH sérique dans la plage normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Patients pédiatriques). En général, malgré la petite taille corporelle des enfants, la dose (pour le poids) requise pour parvenir à un développement complet et à un épanouissement général est plus élevée que chez les adultes.

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

Posologie pour les adultes

Hypothyroïdie

En général, chez des adultes plus jeunes en bonne santé, le traitement est commencé à la dose de substitution complète prévue de TIROCAP^{MC}, qui est approximativement de 1,7 µg/kg/jour administrée une fois par jour (p. ex., 100-125 µg par jour pour une adulte de 70 kg). Il faut effectuer des ajustements de la posologie par paliers de 13 à 25 µg toutes les quatre à six semaines jusqu'à ce que le patient soit cliniquement euthyroïdien et que le taux sérique de TSH soit revenu à la normale.

Chez les personnes plus âgées, la dose de substitution complète peut être modifiée par une diminution du métabolisme de la T₄ et de l'absorption de la levothyroxine sodique. Les patients plus âgés peuvent avoir besoin de moins de 1 µg/kg/jour.

Chez la plupart des patients de plus de 50 ans et les patients de moins de 50 ans ayant des antécédents de cardiopathie ou souffrant d'une cardiopathie, une dose de départ de 25 à 50 µg/jour de TIROCAP^{MC} est recommandée, avec des augmentations graduelles (de 13 à 25 µg) à intervalles de six à huit semaines, au besoin.

La dose de départ de TIROCAP^{MC} recommandée chez les personnes de plus de 50 ans souffrant d'une cardiopathie est de 13 à 25 µg/jour, avec des augmentations graduelles (de 13 à 25 µg) à intervalles de quatre à six semaines. Si des symptômes cardiaques apparaissent ou s'aggravent, la cardiopathie doit être évaluée, et la dose de TIROCAP^{MC}, réduite. Dans de rares cas, une angine qui s'aggrave ou d'autres signes d'ischémie cardiaque peuvent empêcher d'obtenir une TSH dans la plage normale.

Les femmes qui prennent de la levothyroxine sodique pendant la grossesse peuvent avoir besoin de doses augmentées. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes.

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique peut nécessiter des doses de substitution

inférieures aux doses habituelles, par exemple 1,0 µg/kg/jour. Les patients à qui le traitement n'est pas administré doivent faire l'objet d'un suivi annuel pour détecter les changements de l'état clinique, de la TSH et des anticorps antithyroïdes.

Peu de patients nécessitent des doses supérieures à 200 µg/jour. Les réactions inadéquates aux doses de 300 à 400 µg/jour sont rares et peuvent suggérer une malabsorption, une mauvaise observance du patient ou des interactions médicamenteuses.

Des évaluations cliniques et laboratoires doivent être effectuées toutes les six à huit semaines (toutes les deux à trois semaines chez les patients sévèrement hypothyroïdiens), et la dose doit être ajustée par paliers de 13 à 25 µg jusqu'à ce que la concentration de TSH sérique se normalise et que les symptômes disparaissent. Une fois la substitution optimale réussie, des évaluations cliniques et laboratoires doivent être réalisées au moins une fois par année ou en cas de changement de l'état du patient.

Inhibition de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer thyroïdien

En cas de cancer thyroïdien bien différencié, la sécrétion de TSH est habituellement inhibée à moins de 0,1 mU/l et nécessite des doses de TIROCAP^{MC} plus élevées que 2 µg/kg/jour. Cependant, chez les patients présentant des tumeurs à haut risque, le niveau ciblé de inhibition de la sécrétion de TSH peut être plus bas. Les hormones thyroïdiennes exogènes peuvent inhiber la récurrence de la croissance tumorale et faire régresser les métastases de carcinomes thyroïdiens (folliculaires et papillaires) bien différenciés.

TIROCAP^{MC} doit être administré avec prudence aux patients chez qui on soupçonne une autonomie thyroïdienne, compte tenu des effets de l'administration d'hormones exogènes qui s'ajoutent à la production d'hormones thyroïdiennes endogènes.

Posologie chez l'enfant

Hypothyroïdie congénitale ou acquise

Administrer TIROCAP^{MC} seulement aux enfants de six ans et plus qui sont capables d'avaler une capsule intacte.

La dose quotidienne recommandée de TIROCAP^{MC} chez les enfants hypothyroïdiens est basée sur le poids corporel et change avec l'âge. Le traitement est habituellement commencé à la dose de substitution complète (voir le [Tableau 1](#)).

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour l'hypothyroïdie chez l'enfant

Âge	Dose quotidienne (µg) par kg de poids corporel ^a
De 6 à 12 ans	de 4 à 5 mg/kg/jour
Plus de 12 ans, croissance et puberté non terminées	de 2 à 3 mg/kg/jour
Croissance et puberté terminées	de 1,6 à 1,7 mg/kg/jour

^a La dose doit être ajustée selon la réaction clinique et les paramètres laboratoires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire ainsi que Populations particulières – Patients pédiatriques).

Chez les enfants souffrant d'hypothyroïdie sévère de longue date ou d'une insuffisance cardiaque préexistante, TIROCAP^{MC} doit être commencé graduellement, à une dose initiale de 25 µg pendant deux semaines, en augmentant ensuite de 25 µg toutes les deux à quatre

semaines jusqu'à la dose désirée, selon les taux de T₄ et de TSH sériques. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Patients pédiatriques.

Les taux de T₄ et de TSH sériques doivent être mesurés suivant les intervalles ci-dessous, avec des ajustements subséquents des doses pour normaliser les taux de T₄ ou de FT₄ et de TSH sériques totaux :

- de deux à quatre semaines après le début du traitement,
- par la suite, tous les trois à douze mois jusqu'à la fin de la croissance.

Une évaluation à des intervalles plus fréquents est indiquée lorsque l'observance est mise en doute ou que des valeurs de laboratoire anormales sont obtenues. Une évaluation du patient est également recommandée de deux à quatre semaines environ après un changement de dose.

Tableau 2 résume la posologie et le mode d'administration de TIROCAP^{MC}.

Tableau 2 : Posologie et mode d'administration

Problèmes de santé	Patients	Dose de départ	Paliers d'augmentation	Intervalle de surveillance ou d'augmentation par paliers	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie congénitale ou acquise	Enfants	Voir le Tableau 1	25 µg/jour	De 3 à 12 mois*	Taux de FT ₄ dans la moitié supérieure de la plage normale, TSH normale
Hypothyroïdie avec croissance et puberté terminées	Enfants	De 1,6 à 1,7 mg/kg/jour	De 25 à 50 µg/jour	De 6 à 8 semaines	TSH normale (plage de référence propre à l'âge)
Hypothyroïdie	Adultes de moins de 50 ans	1,7 µg/kg/jour	De 25 à 50 µg/jour	De 6 à 8 semaines	TSH normale (entre 0,5 et 2,0 mU/l)
	Adultes de plus de 50 ans	De 25 à 50 µg/jour	De 13 à 25 µg/jour	De 6 à 8 semaines	
Hypothyroïdie avec cardiopathie	Adultes de moins de 50 ans	De 25 à 50 µg/jour	De 13 à 25 µg/jour	De 6 à 8 semaines	TSH normale (entre 0,5 et 2,0 mU/l)
	Adultes de plus de 50 ans	De 13 à 25 µg/jour	De 13 à 25 µg/jour	De 4 à 6 semaines	
Hypothyroïdie sévère	Adultes de moins de 50 ans	De 13 à 25 µg/jour	25 µg/jour	De 2 à 4 semaines	TSH normale (entre 0,5 et 2,0 mU/l)
	Enfants	25 µg/jour	25 µg/jour	De 2 à 4 semaines	TSH normale (plage de référence propre à l'âge)
Hypothyroïdie (de courte durée) ou récemment traité avec hyperthyroïdie	Adultes de plus de 50 ans	Moins de 1,7 µg/kg/jour	De 25 à 50 µg/jour	De 6 à 8 semaines	TSH normale (entre 0,5 et 2,0 mU/l)

Problèmes de santé	Patients	Dose de départ	Paliers d'augmentation	Intervalle de surveillance ou d'augmentation par paliers	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie avec grossesse	Femmes enceintes	1,7 µg/kg/jour (dose augmentée possiblement requise)	De 25 à 50 µg/jour	Toutes les quatre semaines pendant la première moitié de la grossesse; au moins une fois entre les semaines 26 et 32; environ six semaines après l'accouchement	TSH normale (selon le trimestre) et FT ₄ dans le tiers supérieur de la plage normale Premier trimestre : moins de 2,5 mU/l Deuxième trimestre : moins de 3,0 mU/l Troisième trimestre : moins de 3,5 mU/l
Hypothyroïdie secondaire	Non précisés	**	**	**	Taux de FT ₄ dans le tiers supérieur de la plage normale
Hypothyroïdie tertiaire	Non précisés	**	**	**	Taux de FT ₄ dans le tiers supérieur de la plage normale
Hypothyroïdie subclinique	Non précisés	De 25 à 50 µg/jour	Ajuster au besoin	De 6 à 8 semaines	TSH normale (entre 0,5 et 2,0 mU/l)
Cancers thyroïdiens (papillaires ou folliculaires) bien différenciés	Non précisés	Plus de 2 µg/kg/jour	De 25 à 50 µg/jour	De 6 à 8 semaines	TSH inférieure à 0,01 mU/l TSH inférieure à 0,1 mU/l pour les patients présentant des tumeurs à risque élevé

* Pour l'hypothyroïdie congénitale, les recommandations actuelles suggèrent d'effectuer un suivi aux deux semaines dès le début du traitement, jusqu'à la normalisation des taux de TSH.

** Selon l'âge, la durée de l'hypothyroïdie et le facteur de risque cardiovasculaire.

4.3 Administration

Administrer TIROCAP^{MC} en une seule dose orale quotidienne, l'estomac vide, une demi-heure ou une heure avant le déjeuner.

Administrer TIROCAP^{MC} au moins quatre heures avant ou après des médicaments connus pour interférer avec l'absorption de TIROCAP^{MC} (voir Interactions avec d'autres médicaments).

Évaluer le besoin d'ajustements posologiques lorsqu'il est administré moins d'une heure avant ou après la prise de certains aliments qui peuvent affecter l'absorption de TIROCAP^{MC} (voir Interactions avec d'autres médicaments et Pharmacologie clinique).

Avalez les capsules de TIROCAP^{MC} entières. Ne pas les couper, les écraser, ni les mâcher.

4.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être prise dès que le patient s'en souvient, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Deux doses ne doivent pas être prises ensemble. Si plus de deux doses sont oubliées, le patient doit consulter son médecin.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les doses excessives de TIROCAP^{MC} causent un hypermétabolisme impossible à différencier d'une thyrotoxicose d'origine endogène. Les signes et les symptômes de la thyrotoxicose incluent les goitres exophtalmiques, la perte de poids, l'augmentation de l'appétit, les palpitations, la nervosité, les diarrhées, les crampes abdominales, la sudation, la tachycardie, l'accélération du pouls, l'augmentation de la pression artérielle, les arythmies cardiaques, l'angine de poitrine, les tremblements, l'insomnie, la thermophobie, la fièvre et les irrégularités menstruelles. De plus, une confusion et une désorientation peuvent survenir. Des embolies cérébrales, des chocs, des comas et des décès ont été rapportés. Des crises épileptiques se sont produites chez un enfant ayant ingéré 18 mg de levothyroxine. Un surdosage de TIROCAP^{MC} peut causer de l'hyperthyroïdie et des symptômes de psychose aiguë, surtout chez les patients susceptibles de présenter des troubles psychotiques. Les symptômes ne sont pas toujours évidents et peuvent n'apparaître que plusieurs jours après l'ingestion de levothyroxine sodique.

Traitement du surdosage

Les doses de TIROCAP^{MC} doivent être réduites, ou le traitement doit être temporairement interrompu si des signes ou des symptômes de surdosage apparaissent.

Dans le cadre du traitement du surdosage massif de levothyroxine sodique, un traitement symptomatique et de soutien doit être commencé immédiatement. Le traitement vise à réduire l'absorption gastro-intestinale et à neutraliser les effets centraux et accessoires, surtout ceux de l'augmentation du tonus adrénergique. L'estomac doit être vidé immédiatement par vomissement ou lavage gastrique si ce n'est pas contraindiqué (p. ex. en raison d'un coma, de convulsions ou d'une perte du réflexe pharyngé). La choléstyramine et le charbon actif ont aussi été utilisés pour réduire l'absorption de levothyroxine sodique. Les antagonistes de récepteurs bêta adrénergiques, particulièrement le propranolol, permettent de neutraliser beaucoup des effets centraux et accessoires de l'augmentation du tonus adrénergique, surtout en l'absence de contre-indications. Fournissez une assistance respiratoire au besoin. Surveillez l'insuffisance cardiaque congestive et les arythmies. Contrôlez la fièvre, l'hypoglycémie et la perte de fluide

au besoin. De grandes doses d'antithyroïdiens (comme le méthimazole, le carbimazole ou le propylthiouracile) suivies, une ou deux heures après, de grandes doses d'iode peuvent être administrées pour inhiber la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. Des glucosides cardiotoniques peuvent être administrés en cas d'insuffisance cardiaque congestive. Des glucocorticoïdes peuvent être administrés pour inhiber la conversion de T₄ en T₃. La plasmaphérèse, l'hémoperfusion de charbon et l'exsanguinotransfusion sont réservées aux cas présentant une détérioration clinique continue malgré les traitements conventionnels. Comme la T₄ se lie beaucoup aux protéines, la dialyse éliminera très peu du médicament.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquez avec votre centre antipoison régional.

6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 : Formes de posologie, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes posologiques, concentrations, composition	Ingrédients non médicinaux
Par voie orale	Capsules 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg	Gélatine, glycérine et eau

Toutes les concentrations de TIROCAP^{MC} sont formulées sans colorant pour les patients sensibles aux teintures.

Les capsules de TIROCAP^{MC} sont offertes en 12 concentrations différentes, sous forme de capsules rondes ou biconvexes de couleur ambre contenant un liquide visqueux de couleur ambre. Les capsules portent une inscription contenant une lettre propre à la concentration d'un côté, comme suit :

Tableau 4 : Caractéristiques des capsules de TIROCAP^{MC}

Concentration (µg)	Code inscrit sur la capsule	Couleur de l'emballage*
13	A	Vert pâle
25	E	Orange
50	G	Blanc
75	H	Mauve
88	J	Vert olive
100	K	Jaune
112	M	Rose
125	N	Brun
137	P	Bleu foncé
150	S	Bleu
175	U	Lilas
200	Y	Rose

* Sur la boîte et la plaquette alvéolaire, pas sur les capsules individuelles.

Toutes les concentrations de TIROCAP^{MC} sont offertes dans des plaquettes alvéolaires de 30 capsules (trois alvéoles contenant 10 capsules chacune).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré des mises en garde et des précautions importantes au début de la partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

TIROCAP^{MC} possède un index thérapeutique étroit. Peu importe l'indication, les doses doivent être calculées minutieusement pour éviter les conséquences d'un traitement excessif ou insuffisant. Ces conséquences incluent, entre autres, des effets sur la croissance et le développement, les fonctions cardiovasculaires, le métabolisme osseux, les fonctions reproductives, les fonctions cognitives, l'état émotionnel, les fonctions gastro-intestinales ainsi que le métabolisme du glucose et des lipides.

Beaucoup de médicaments interagissent avec TIROCAP^{MC}, donc il peut être nécessaire d'effectuer des ajustements des doses ou de surveiller les paramètres cliniques ou laboratoires pour maintenir la réaction au traitement (voir INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS).

La biodisponibilité de la levothyroxine sodique peut différer dans une certaine mesure selon les marques commercialisées. Une fois que le patient est stabilisé avec une marque donnée de levothyroxine sodique, la prudence est recommandée lors d'un changement de marque. À moins que sa bioéquivalence ait été établie, si la substitution par un autre produit contenant de la levothyroxine est nécessaire, il faut mettre en place une surveillance clinique et biologique étroite pendant la période de transition pour éviter un déséquilibre. Chez certains patients, un ajustement posologique peut être nécessaire.

Il a été démontré que les différences de formulation de la levothyroxine, malgré la teneur identique de l'ingrédient actif, peuvent être associées à une absorption gastro-intestinale fractionnelle. Ces différences ne sont pas observables dans les mesures des taux de T₃ et de T₄ sériques totaux. Par conséquent, à moins que la bioéquivalence ait été établie, il est recommandé de recommencer le dosage pour les patients qui passent d'une formulation de levothyroxine sodique à une autre selon la fonction thyroïdienne souhaitée. Les tests de sensibilité à la thyrostimuline constituent la méthode la plus exacte pour les nouveaux calculs de dosage.

Des crises épileptiques ont été rarement rapportées en association avec le début du traitement à la levothyroxine sodique et peuvent être liées à l'effet des hormones thyroïdiennes sur le seuil convulsif.

Carcinogénèse et mutagenèse

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez l'animal pour déterminer le potentiel mutagène ou cancérigène des hormones thyroïdiennes, la T₄ synthétique est identique à celle que produit la glande thyroïde humaine. Une association rapportée entre un traitement prolongé aux hormones thyroïdiennes et le cancer du sein n'a pas été confirmée, et les patients prenant de la levothyroxine sodique pour les indications établies ne doivent pas cesser le traitement.

Troubles cardiovasculaires

TIROCAP^{MC} doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, y compris les angines, les coronaropathies et l'hypertension, ainsi que chez les personnes âgées, qui sont plus susceptibles de présenter des cardiopathies occultes. Chez

ces patients, le traitement TIROCAP^{MC} doit être commencé à des doses inférieures à celles qui sont recommandées pour les plus jeunes ou les patients sans cardiopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Patients gériatriques et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie). Si des symptômes cardiaques apparaissent ou s'aggravent, la dose de TIROCAP^{MC} doit être réduite ou le traitement doit être suspendu pendant une semaine, puis le traitement doit être prudemment repris à une dose inférieure.

Un traitement excessif à la levothyroxine sodique peut avoir des effets cardiovasculaires indésirables, comme une augmentation de la fréquence cardiaque, un épaissement de la paroi cardiaque et une contractilité cardiaque, et précipiter une angine ou des arythmies.

Les patients souffrant d'une coronaropathie qui reçoivent le traitement TIROCAP^{MC} doivent être suivis de près pendant les opérations chirurgicales, car les risques de précipiter des arythmies cardiaques peuvent être supérieurs avec la levothyroxine sodique. L'administration concomitante d'hormones thyroïdiennes et d'agents sympathomimétiques aux patients souffrants d'une maladie coronarienne peut augmenter le risque de coronaropathie.

Troubles endocriniens et du métabolisme

Les hormones thyroïdiennes, seules ou combinées à d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ou la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les posologies respectant les besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des posologies supérieures peuvent causer des manifestations de toxicité graves, voire mortelles, particulièrement lorsque le médicament est administré avec des amines sympathomimétiques, comme celles utilisées pour leurs effets anorexigènes.

Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux est une urgence mortelle caractérisée par une mauvaise circulation et un hypométabolisme et peut causer l'absorption imprévisible de levothyroxine sodique dans le tube digestif. L'utilisation d'hormones thyroïdiennes administrées par voie orale n'est pas recommandée pour traiter le coma myxœdémateux. Administrer des hormones thyroïdiennes formulées par voie intraveineuse pour traiter le coma myxœdémateux.

Effets sur la densité minérale osseuse

Chez les femmes, le traitement à la levothyroxine de longue durée a été associé à une résorption osseuse accrue, ce qui a pour effet de réduire la densité minérale osseuse, surtout chez les femmes ménopausées qui prennent des doses de substitution plus élevées ou chez les femmes qui prennent des doses suppressives de levothyroxine sodique. La résorption osseuse accrue peut être liée à des taux sériques plus élevés et à une excrétion urinaire du calcium et du phosphore, à l'élévation des phosphatases alcalines osseuses ainsi qu'à l'inhibition des taux sériques de parathormone. Par conséquent, il est recommandé que les patients sous TIROCAP^{MC} prennent la dose minimale nécessaire pour obtenir les résultats cliniques et biochimiques désirés.

Patients souffrant d'un goitre diffus non toxique ou d'une maladie thyroïdienne nodulaire

Chez les patients souffrant d'un goitre diffus non toxique ou d'une maladie thyroïdienne nodulaire, en particulier les personnes âgées ou les patients présentant des maladies cardiovasculaires sous-jacentes, le traitement à la levothyroxine est contre-indiqué si le taux sérique de TSH est déjà inhibé en raison des risques de précipitation d'une thyrotoxicose déclarée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Déficits en hormones hypothalamiques ou hypophysaires

Chez les patients souffrant d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, des déficits en hormones hypothalamiques ou hypophysaires doivent également être envisagés et, si ces déficits sont constatés, les patients doivent être traités par une thérapie de substitution adéquate avant de commencer le traitement de levothyroxine, pour prévenir une insuffisance surrénalienne aiguë (Voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome polyglandulaire auto-immun

L'utilisation de TIROCAP^{MC} chez les patients souffrant de diabète sucré concomitant, de diabète insipide ou d'une insuffisance corticosurrénalienne peut aggraver l'intensité des symptômes. Des ajustements appropriés des différentes mesures thérapeutiques visant ces maladies endocriniennes concomitantes peuvent donc être requis. Le traitement du coma myxœdémateux peut nécessiter l'administration simultanée de glucocorticoïdes. Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Troubles hématologiques

La T₄ augmente la réaction à l'anticoagulothérapie. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près chez les patients qui prennent de la levothyroxine sodique et des anticoagulants oraux, et la dose d'anticoagulants doit être ajustée en conséquence.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le traitement des patients par TIROCAP^{MC} requiert une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne au moyen d'épreuves de laboratoire appropriées et d'une évaluation clinique. La sélection des tests appropriés pour le diagnostic et la gestion des maladies thyroïdiennes dépend des variables du patient, comme la présentation de signes et de symptômes, la grossesse et les médicaments concomitants.

Une mesure des taux de FT₄ et de TSH à l'aide de tests de sensibilité est recommandée pour confirmer un diagnostic de maladie thyroïdienne. Les plages normales pour ces paramètres dépendent de l'âge des jeunes enfants.

La TSH à elle seule peut aider à dépister les maladies thyroïdiennes et à surveiller le traitement d'une hypothyroïdie primaire, car il existe une corrélation linéaire inverse entre les taux sériques de TSH et de FT₄. La mesure des taux sériques totaux de T₄ et de T₃, de la fixation de la T₃ sur une résine échangeuse ainsi que des concentrations de T₃ libre peut aussi être utile.

Les anticorps microsomaux antithyroïdiens constituent un indicateur d'une maladie auto-immune thyroïdienne. La présence d'anticorps microsomaux chez un patient euthyroïdien est un facteur de risque majeur pour le développement de l'hypothyroïdie. Un taux sérique de TSH élevée en présence d'une T₄ normale peut indiquer une hypothyroïdie subclinique.

La résistance intracellulaire aux hormones thyroïdiennes, qui est plutôt rare, est suggérée par des signes et des symptômes cliniques d'hypothyroïdie en présence de taux sériques de T₄ élevés. L'adéquation du traitement à la levothyroxine sodique pour l'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique doit être évaluée en mesurant la FT₄, qui doit rester dans la moitié supérieure de la plage normale. La mesure de la TSH n'est pas un indicateur fiable de la réaction au traitement dans cette situation.

L'adéquation du traitement à la levothyroxine sodique pour l'hypothyroïdie pédiatrique congénitale et acquise doit être évaluée en mesurant les taux sériques totaux de T₄ ou de FT₄, qui doivent rester dans la moitié supérieure de la plage normale. Avec l'hypothyroïdie congénitale, la normalisation du taux sérique de TSH peut être décalée de deux ou trois mois ou plus par rapport à la normalisation du taux sérique de T₄. Dans de rares cas, le taux sérique

de TSH demeure relativement élevé, malgré l'euthyroïdie clinique et des taux de T₄ ou de FT₄ normaux pour l'âge du patient. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Patients pédiatriques.

Troubles psychiatriques

Lorsque des patients susceptibles de présenter des troubles psychotiques commencent le traitement TIROCAP^{MC}, il est recommandé de commencer à de faibles doses de TIROCAP^{MC} et de les augmenter progressivement par la suite. Une surveillance des patients est recommandée. Si des signes de troubles psychotiques apparaissent, un ajustement de la dose de levothyroxine doit être envisagé.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation de TIROCAP^{MC} n'est pas justifiée dans le traitement de l'infertilité féminine ou masculine à moins que l'infertilité soit associée à une hypothyroïdie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études chez des femmes enceintes n'ont pas révélé que la levothyroxine sodique augmentait les risques d'anormalités fœtales si elle était administrée pendant la grossesse.

L'hypothyroïdie pendant la grossesse est associée à un taux supérieur de complications, y compris d'avortement spontané, de prééclampsie, de mortinaissance et d'accouchement prématuré. L'hypothyroïdie maternelle peut avoir des effets indésirables sur la croissance et le développement du fœtus et de l'enfant. Par conséquent, TIROCAP^{MC} ne doit pas être interrompu pendant la grossesse, et l'hypothyroïdie diagnostiquée pendant la grossesse doit être traitée.

Les hormones thyroïdiennes traversent la barrière placentaire dans une certaine mesure. Il a été constaté que le taux de T₄ dans le sang de cordon du fœtus athyroïdien équivaut à environ le tiers du taux de la mère. Néanmoins, le transfert materno-fœtal de T₄ peut ne pas prévenir l'hypothyroïdie *in utero*.

Des études ont révélé que, pendant la grossesse, les concentrations de T₄ peuvent baisser et les concentrations de TSH peuvent augmenter jusqu'à des valeurs non comprises dans les plages normales. Par conséquent, des valeurs de référence pour la TSH à chaque trimestre sont recommandées (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie – [Tableau 2](#)). Les valeurs postpartum sont semblables aux valeurs avant la conception. Les augmentations de la TSH peuvent commencer dès la quatrième semaine de gestation.

Les femmes enceintes qui prennent TIROCAP^{MC} doivent faire mesurer leur TSH environ aux quatre semaines pendant la première moitié de la grossesse et au moins une fois entre les semaines 26 et 32, car des ajustements de la dose de levothyroxine sont souvent requis.

Un taux de TSH élevé doit être corrigé par une augmentation de la dose de levothyroxine sodique. Après la grossesse, la dose peut être réduite à la dose optimale avant la conception. Un taux sérique de TSH doit être obtenu environ six semaines après l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

Des quantités minimales d'hormones thyroïdiennes sont excrétées dans le lait humain. Il faut être prudent lorsque TIROCAP^{MC} est administré à une femme qui allaite, mais des doses de substitution adéquates de levothyroxine sodique sont généralement requises pour maintenir une lactation normale.

7.1.3 Enfants

Hypothyroïdie congénitale

Une restauration rapide de concentrations sériques de T₄ normales est essentielle pour prévenir les effets indésirables de l'hyperthyroïdie congénitale sur le développement intellectuel ainsi que sur la croissance physique globale et la maturation. Le traitement doit être commencé dès le diagnostic et généralement continué à vie. Les capsules de TIROCAP^{MC} sont indiquées seulement pour les enfants de 6 ans ou plus.

Hypothyroïdie acquise

La dose initiale de TIROCAP^{MC} varie avec l'âge et le poids corporel et doit être ajustée pour maintenir les taux sériques totaux de T₄ ou de FT₄ dans la moitié supérieure de la plage normale. En général, à moins de préoccupations cliniques primordiales, les enfants doivent commencer à une dose de substitution complète. Les enfants souffrant d'une cardiopathie sous-jacente doivent commencer à des doses inférieures, avec des ajustements à la hausse minutieux. Les enfants souffrant d'hypothyroïdie sévère de longue date doivent également commencer à une dose initiale inférieure, suivie d'un ajustement à la hausse, en essayant d'éviter l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison. La dose recommandée pour le poids corporel diminue avec l'âge. Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie – Posologie chez l'enfant.

La croissance des enfants traités peut reprendre à un rythme supérieur à la normale (période transitoire de rattrapage de la croissance). Dans certains cas, le rattrapage permet de normaliser la croissance. Cependant, une hypothyroïdie sévère et prolongée peut réduire la taille adulte. Une substitution de thyroxine excessive peut accélérer la maturation osseuse, ce qui produirait un avancement disproportionné de l'âge squelettique et réduirait la taille adulte.

Si une hypothyroïdie transitoire est soupçonnée, la permanence de l'hypothyroïdie doit être évaluée. Le traitement à la levothyroxine sodique peut être interrompu pendant 30 jours afin de mesurer les taux sériques de T₄ et de TSH. Un taux bas de T₄ et un taux élevé de TSH confirment une hypothyroïdie permanente, et le traitement doit être repris. Si les taux de T₄ et de TSH sont dans la plage normale, un diagnostic d'hypothyroïdie transitoire peut être présumé. Dans ce cas, une surveillance clinique continue et une réévaluation périodique de la fonction thyroïdienne peuvent être justifiées.

Comme les enfants gravement atteints peuvent présenter une hypothyroïdie clinique lorsque le traitement est interrompu pendant 30 jours, il est également possible de réduire la dose de substitution de TIROCAP^{MC} de moitié pendant la période d'essai de 30 jours. Si, après 30 jours, le taux sérique de TSH est élevé, au-dessus de 20 mU/l, le diagnostic d'hypothyroïdie permanente est confirmé, et le traitement de substitution complet doit être repris. Cependant, si le taux sérique de TSH n'a pas augmenté à plus de 20 mU/l, le traitement TIROCAP^{MC} doit être interrompu pendant une autre période d'essai de 30 jours, suivie d'une autre mesure du taux sérique de T₄ et de TSH.

7.1.4 Patients gériatriques

En raison de la prévalence accrue de troubles cardiovasculaires chez les personnes âgées, le traitement à la levothyroxine sodique ne doit pas être commencé à la dose de substitution complète (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie). Des arythmies auriculaires peuvent survenir chez les personnes âgées. La fibrillation auriculaire est la forme d'arythmie la plus souvent observée en cas de surtraitement à la levothyroxine chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables associés à TIROCAP^{MC} sont principalement ceux de la thyrotoxicose causée par un surdosage thérapeutique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

Parmi les effets indésirables observés lors de l'utilisation de la levothyroxine figurent les effets suivants :

<i>Troubles cardiaques :</i>	palpitations, tachycardie, arythmies, accélération du pouls, augmentation de la pression artérielle, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque;
<i>Système gastro-intestinal :</i>	diarrhée, vomissements, crampes abdominales;
<i>Général :</i>	fatigue, thermophobie, fièvre et sudation excessive;
<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Des réactions d'hypersensibilité aux ingrédients inactifs sont survenues chez les patients prenant des produits d'hormones thyroïdiennes. Parmi celles-ci figurent de l'urticaire, du prurit, des éruptions cutanées, des rougeurs, de l'œdème de Quincke, divers symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées), de la fièvre, de l'arthralgie, une maladie sérique et une respiration sifflante. Aucune hypersensibilité à la levothyroxine n'est connue.
<i>Recherches :</i>	réduction de la densité minérale osseuse; augmentations des résultats de tests de fonction hépatique;
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	augmentation de l'appétit, perte de poids;
<i>Musculo-squelettiques et tissu conjonctif :</i>	tremblements, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, glissement de l'épiphyse de la tête fémorale chez les enfants; une dose excessive peut causer une fermeture prématurée des cartilages de conjugaison chez les enfants (ce qui peut compromettre la taille adulte).
<i>Système nerveux :</i>	maux de tête, méningites séreuses, crises d'épilepsie;
<i>Troubles psychiatriques :</i>	maux de tête, hyperactivité, nervosité, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle et insomnie;

<i>Système reproducteur :</i>	irrégularités menstruelles, diminution de la fécondité;
<i>Système respiratoire :</i>	dyspnée;
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	alopécie (généralement transitoire), rougeurs, éruption cutanée;
<i>Troubles vasculaires</i>	rougeurs

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

L'ampleur et l'importance clinique relative des effets ci-dessous dépendent probablement des patients et peuvent varier en fonction de facteurs comme l'âge, le genre, la race, les maladies intercurrentes, les doses d'agents, les médicaments concomitants et le moment de l'administration du médicament. Les agents qui altèrent la synthèse, la sécrétion, la distribution et l'élimination des hormones thyroïdiennes ainsi que leurs effets sur les tissus cibles et le métabolisme peuvent modifier la dose thérapeutique optimale de TIROCAP^{MC}.

9.2 Interactions médicament-médicament

Beaucoup de médicaments affectent la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (p. ex. absorption, métabolisme, fixation de protéines) ainsi que la réponse des tissus cibles et peuvent altérer la réponse thérapeutique à TIROCAP^{MC}. De plus, les hormones thyroïdiennes et la fonction thyroïdienne ont des effets variés sur la pharmacocinétique et les effets des autres médicaments. Une liste des interactions entre les médicaments et la fonction thyroïdienne figure au [Tableau 5](#).

La liste des interactions entre les médicaments et la fonction thyroïdienne contenue dans le [Tableau 5](#) peut ne pas être exhaustive en raison de l'introduction de nouveaux médicaments qui interagissent avec la fonction thyroïdienne ou de la découverte d'interactions auparavant inconnues. Le médecin prescripteur doit le savoir et consulter les références appropriées (p. ex. les notices d'emballage de médicaments récemment approuvés, la littérature médicale) pour obtenir des renseignements supplémentaires si une interaction médicamenteuse avec la levothyroxine est suspectée.

Les médicaments présentés dans le tableau ci-dessous proviennent soit de rapports ou d'études de cas, soit d'interactions potentielles en raison de l'importance ou de la gravité prévues d'une interaction (par exemple, les médicaments contre-indiqués).

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies ou possibles (interactions entre les médicaments et la fonction thyroïdienne)

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments qui peuvent réduire la sécrétion de TSH. La réduction n'est pas maintenue, donc aucune hypothyroïdie ne survient.	
Dopamine et agonistes dopaminergiques Glucocorticoïdes Octréotides	L'utilisation de ces agents peut causer une réduction transitoire de la sécrétion de TSH lorsqu'ils sont administrés aux doses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • dopamine (dose supérieure ou égale à 1 µg/kg/min); • glucocorticoïdes (dose d'hydrocortisone supérieure ou égale à 100 µg/kg/min); • octréotide (doses supérieures à 100 µg/jour).
Médicaments qui altèrent la sécrétion d'hormones thyroïdiennes	
Médicaments qui peuvent réduire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, ce qui peut causer une hypothyroïdie	
Aminoglutéthimide Amiodarone Iodure (y compris les opacifiants iodés) Lithium Thioamides - Méthimazole - Propylthiouracile (PTU) - Carbimazole Sulfonamides Tolbutamide	<p>Le traitement à l'aminoglutéthimide de longue durée peut réduire minimalement les taux de T₄ et de T₃ et augmenter le taux de TSH, même si toutes les valeurs restent normales chez la plupart des patients.</p> <p>Les agents oraux pour cholécystographie et l'amiodarone sont excrétés lentement, produisant une hypothyroïdie durant plus longtemps qu'avec les opacifiants iodés administrés par voie parentérale.</p> <p>Le lithium bloque la libération à médiation par la TSH de T₄ et de T₃. La fonction thyroïdienne doit donc être surveillée rigoureusement pendant le début, la stabilisation et le maintien du lithium. Si une hypothyroïdie survient pendant le traitement au lithium, une dose de TIROCAP^{MC} supérieure à la normale peut être requise. Le traitement au lithium de longue durée peut causer un goitre chez jusqu'à 50 % des patients et de l'hypothyroïdie subclinique ou déclarée, chacune chez jusqu'à 20 % des patients.</p> <p>Les fœtus, les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients euthyroïdiens souffrant de maladies thyroïdiennes sous-jacentes (p. ex. la thyroïdite de Hashimoto ou la maladie de Graves précédemment traitée au moyen d'iode radioactif ou d'une opération) sont parmi les plus susceptibles à l'hypothyroïdie induite par l'iode.</p>
Médicaments qui peuvent augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, ce qui peut causer une hyperthyroïdie	
Amiodarone Iodure (y compris les opacifiants iodés)	<p>L'amiodarone peut induire une hyperthyroïdie en causant une thyroïdite.</p> <p>L'iode et les médicaments contenant des quantités pharmacologiques d'iode peuvent causer une hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdiens avec autonomie thyroïdienne.</p> <p>L'hyperthyroïdie peut se développer sur plusieurs semaines et persister pendant plusieurs mois après l'interruption du traitement.</p>

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments qui peuvent réduire l'absorption de T₄, ce qui peut causer une hypothyroïdie	
Résines d'échange anions-cations - Sevelamer - Sulfonate de polystyrène de sodium	L'utilisation concurrente peut réduire l'efficacité de la levothyroxine sodique en créant des liaisons et en retardant ou en prévenant l'absorption, ce qui pourrait causer une hypothyroïdie.
Antiacides - Hydroxydes d'aluminium et de magnésium Siméthicone	Le carbonate de calcium peut former un chélate insoluble avec la levothyroxine sodique, et le sulfate de fer (II) formerait probablement un complexe fer-thyroxine.
Chélateurs des acides biliaires - Choléstyramine - Colestipol	Administrez la levothyroxine sodique au moins quatre (4) heures avant ou après ces agents.
Carbonate de calcium	Chez les patients qui prennent simultanément de l'orlistat et de la levothyroxine, il faut surveiller les changements de la fonction thyroïdienne. Une hypothyroïdie ou un contrôle réduit de l'hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non éprouvé, peut comprendre une absorption réduite des sels iodés ou de la levothyroxine.
Carbonate de lanthane	
Sulfate ferreux	
Orlistat	
Sucralfate	
Médicaments qui peuvent altérer le transport sérique de T₄ et de T₃, mais sans influencer la concentration de FT₄, le patient restant donc euthyroïdien	
Clofibrate	Augmente la concentration de TBG
Contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène	
Œstrogènes (par voie orale)	
Héroïne ou méthadone	
5-fluorouracile	
Mitotane	
Tamoxifène	
Androgènes ou stéroïdes anabolisants	Diminue la concentration de TBG
Asparaginase	
Glucocorticoïdes	
Acide nicotinique à libération lente	
Médicaments pouvant causer un déplacement des sites de liaisons protéiques	
Furosémide (plus de 80 mg i.v.)	L'administration de ces agents avec la levothyroxine sodique produit une augmentation transitoire initiale du taux de FT ₄ . L'administration continue fait diminuer le taux sérique de T ₄ et maintient les concentrations normales de FT ₄ et de TSH. Par conséquent, les patients sont cliniquement euthyroïdiens.
Héparine	
Hydantoïnes	
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens	Les salicylates inhibent la liaison de la T ₄ et de la T ₃ à la TBG et à la transthyrétine. Une augmentation initiale du taux sérique de FT ₄ est suivie d'un retour à la normale des taux de FT ₄ avec des concentrations de salicylates sériques thérapeutiques maintenues, bien que les taux totaux de T ₄ puissent baisser de 30 %.
- Fénamates	
- Phénylbutazone	
Salicylates (plus de 2 g/jour)	

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments qui peuvent altérer le métabolisme de la T₄ et de la T₃	
Médicaments qui peuvent augmenter le métabolisme hépatique, ce qui peut causer une hyperthyroïdie	
Carbamazépine Hydantoïnes Phénobarbital Rifampicine Ritonavir	<p>La phénytoïne et la carbamazépine réduisent la liaison de la levothyroxine sodique aux protéines sériques, et les taux totaux et de FT₄ peuvent être réduits de 20 à 40 %, mais la plupart des patients présentent des taux sériques de TSH normaux et sont cliniquement euthyroïdiens.</p> <p>La stimulation de l'activité des enzymes microsomiales hépatiques métabolisant les médicaments, comme la rifampicine et les barbituriques, peuvent augmenter la dégradation hépatique de la levothyroxine sodique, ce qui augmente les besoins en levothyroxine sodique.</p> <p>Des cas ont été rapportés après la mise en marché indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la levothyroxine, qui provoquerait une augmentation des taux de TSH et de l'hypothyroïdie. Le TSH doit être surveillé chez les patients traités en même temps avec du ritonavir et de la levothyroxine pendant au moins le premier mois du début et de la fin du traitement au ritonavir.</p>
Médicaments qui peuvent réduire l'activité de la thyroxine 5-désiodase	
Amiodarone Antagonistes bêta adrénergiques - (p. ex. propranolol à une dose supérieure à 160 mg/jour) Glucocorticoïdes - (p. ex. dexaméthasone à une dose supérieure ou égale à 4 mg/jour) Propylthiouracile (PTU)	<p>L'administration de ces inhibiteurs enzymatiques réduit la conversion périphérique de la T₄ en T₃, ce qui réduit les taux de T₃. Cependant, les taux sériques de T₄ sont habituellement normaux, mais à l'occasion augmenter légèrement. Chez les patients prenant de grandes doses de propranolol (plus de 160 mg/jour), les taux de T₃ et de T₄ changent légèrement, les taux de TSH restent normaux, et les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Il est à noter que l'action de certains antagonistes bêta adrénergiques peut être entravée lorsque le patient hypothyroïdien passe à l'état euthyroïdien.</p> <p>L'administration sur une courte durée de grandes doses de glucocorticoïdes peut augmenter les concentrations sériques de T₃ de 30 % avec un changement minimal des taux sériques de T₄. Cependant, un traitement aux glucocorticoïdes de longue durée peut faire baisser légèrement les taux de T₃ et de T₄ en raison de la production réduite de TBG (voir ci-dessus).</p>
Divers	
Anticoagulants (par voie orale) - Dérivés de la coumarine - Dérivés de l'indandione	<p>Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, ce qui augmente l'activité anticoagulante des anticoagulants oraux. L'utilisation concomitante de ces agents nuit aux augmentations compensatoires de la synthèse des facteurs de coagulation. Le temps de prothrombine doit être surveillé rigoureusement chez les patients qui prennent de la levothyroxine sodique et des anticoagulants oraux, et la dose d'anticoagulants doit être ajustée en conséquence.</p>
Antidépresseurs - Médicaments tricycliques (p. ex. amitriptyline) - Médicaments tétracycliques (p. ex. maprotiline) - Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex. sertraline)	<p>L'utilisation concurrente d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et de levothyroxine sodique peut augmenter les effets thérapeutiques et toxiques des deux médicaments, possiblement en raison d'une sensibilité accrue des récepteurs aux catécholamines. Les effets toxiques incluent un risque accru d'arythmies cardiaques et de stimulation du système nerveux central. De plus, le délai d'action des médicaments tricycliques pourrait être réduit. L'administration de sertraline aux patients dont l'état est stabilisé sous levothyroxine sodique peut faire augmenter les besoins en levothyroxine sodique.</p>

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Agents antidiabétiques - Biguanides - Meglitinides - Sulfonylurées - Thiazolidinediones - Insuline	L'ajout de levothyroxine sodique à un traitement antidiabétique ou à une insulinothérapie peut faire augmenter les doses d'agents antidiabétiques ou d'insuline requises. Une surveillance rigoureuse de la prise en charge du diabète est recommandée, surtout lors du début, d'une modification ou de l'interruption du traitement thyroïdien.
Glucosides cardiotoniques	Les taux sériques de glucosides digitaliques peuvent être réduits chez les patients hyperthyroïdiens ou lorsque le patient hypothyroïdien passe à l'état euthyroïdien. L'effet thérapeutique des glucosides digitaliques peut être réduit.
Cytokines - Interféron alpha - Interleukine 2	Le traitement à l'interféron alpha a été associé au développement d'anticorps microsomiens antithyroïdiens chez 20 % des patients, et certains présentent une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie transitoire ou les deux. Les patients qui ont des anticorps antithyroïdiens sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement thyroïdien pendant le traitement. L'interleukine 2 a été associée à une thyroïdite transitoire indolore chez 20 % des patients. L'interféron bêta et l'interféron gamma ne semblent pas causer de dysfonctionnement thyroïdien.
Hormones de croissance - Somatropine	L'utilisation excessive d'hormones thyroïdiennes avec hormones de croissance peut accélérer la fermeture des cartilages de conjugaison. Cependant, une hypothyroïdie non traitée peut interférer avec la réaction de la croissance aux hormones de croissance.
Kétamine	L'utilisation concurrente peut produire une hypertension marquée et une tachycardie. Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration à des patients suivant un traitement aux hormones thyroïdiennes.
Bronchodilatateurs à la méthylxanthine - (p. ex. théophylline)	La clairance de la théophylline peut être réduite chez les patients hypothyroïdiens. La clairance revient à la normale lorsque l'état euthyroïdien est atteint.
Agents radiographiques	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire l'assimilation de ^{123}I , de ^{131}I , et de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
Agents sympathicomimétiques	L'utilisation concurrente peut augmenter les effets des agents sympathicomimétiques ou des hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter les risques de coronaropathie lorsque des agents sympathicomimétiques sont administrés à des patients souffrant d'une maladie coronarienne.
Inhibiteurs de la tyrosine-kinase	La concentration plasmatique de levothyroxine (thyroxine) peut être réduite par les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex. imatinib, sunitinib).
Inhibiteurs de la pompe à protons	La concentration plasmatique de levothyroxine (thyroxine) peut être réduite par les inhibiteurs de la pompe à protons. La surveillance des taux plasmatiques de TSH est recommandée.
Hydrate de chloral Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide	Ces agents ont été associés à des altérations des taux d'hormones thyroïdiennes ou de TSH par divers mécanismes.

Médicament ou classe de médicaments	Effet
6-mercaptopurine Nitroprussiate Acide para-aminosalicylique Perphénazine Résorcinol (utilisation topique excessive) Raloxifène Diurétiques thiazidiques	

TBG = globuline liant la thyroxine

9.3 Interactions médicament-aliment

La consommation de certains aliments peut affecter l'absorption de levothyroxine sodique, ce qui nécessite des ajustements des doses. La farine de soja, le tourteau de coton, les noix de Grenoble, le calcium, le jus d'orange enrichi en calcium et les fibres alimentaires peuvent réduire l'absorption de levothyroxine sodique dans le tube digestif. Le jus de pamplemousse peut retarder l'absorption de levothyroxine sodique et réduire sa biodisponibilité.

9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il est connu qu'un certain nombre de médicaments altèrent les taux sériques de TSH, de T₄ et de T₃ et peuvent donc influencer l'interprétation des épreuves de laboratoire de la fonction thyroïdienne.

Les changements de concentration de la globuline liant la thyroxine doivent être pris en compte lors de l'interprétation des valeurs de la T₄ et de la T₃. Les médicaments, comme l'œstrogène et les contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène, augmentent les concentrations sériques de TBG. Les concentrations de TBG peuvent aussi augmenter pendant la grossesse, en cas d'hépatite infectieuse et en cas de porphyrie aiguë intermittente. Des réductions des concentrations de TBG sont observées en cas de néphropathie, d'hypoprotéinémie aiguë, d'hépatopathie grave ou d'acromégalie ainsi qu'après une androgénothérapie ou une corticothérapie. Des augmentations ou des réductions familiales de la globuline liant la thyroxine ont été décrites. L'incidence des carences en TBG est d'environ 1 sur 9 000. Certains médicaments, comme les salicylates inhibent la liaison protéique de la T₄. Dans certains cas, les hormones (libres) non liées doivent être mesurées, ou une détermination de l'indice de T₄ libre (FT₄l) doit être effectuée.

Des manifestations cliniques et biologiques persistantes d'hypothyroïdie malgré une dose de substitution adéquate suggèrent une mauvaise observance du patient, une malabsorption, des interactions médicamenteuses ou une puissance réduite de la préparation en raison d'un stockage inapproprié.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

TIROCAP^{MC} contient de la levothyroxine sodique, soit la forme synthétique de la thyroxine (T₄), l'hormone produite par la glande thyroïde.

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes principales, la T₃ et la T₄, de la glande thyroïde fonctionnant normalement sont régulées par les mécanismes de rétroaction complexes de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. La glande thyroïde est stimulée de manière à sécréter des hormones thyroïdiennes par l'action de la thyroïdostimuline (hormone stimulant la glande thyroïde, TSH), qui est produite par l'hypophyse antérieure. La sécrétion de TSH est à son tour contrôlée par la thyrolibérine (TRH) produite dans l'hypothalamus, les hormones thyroïdiennes circulantes et possiblement d'autres mécanismes. Les hormones thyroïdiennes qui circulent dans le sang servent d'inhibiteurs de rétroaction pour la sécrétion de TSH et de TRH. Par conséquent, lorsque les concentrations sériques de T₃ et de T₄ sont augmentées, la sécrétion de TSH et de TRH diminue. À l'inverse, lorsque les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes baissent, la sécrétion de TSH et de TRH augmente. L'administration d'hormones thyroïdiennes exogènes à des patients euthyroïdiens réduit la sécrétion d'hormones thyroïdiennes endogènes.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leur action physiologique n'ont pas été complètement élucidés, mais on estime que leurs effets principaux sont dus au contrôle de la transcription de l'ADN et de la synthèse protéique. La T₃ et la T₄ sont transportées dans les cellules par des mécanismes passifs et actifs. La T₃ dans le cytoplasme cellulaire et la T₃ générée à partir de la T₄ dans la cellule se diffusent dans le noyau et se lient aux protéines réceptrices de la thyroïde, qui semblent être principalement fixées à l'ADN. La liaison aux récepteurs cause l'activation ou la répression de la transcription de l'ADN, ce qui altère les quantités d'ARNm et de protéines résultantes. Les changements des concentrations de protéines sont responsables des changements métaboliques observés dans les organes et les tissus.

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène de la plupart des tissus corporels et augmentent le métabolisme de base ainsi que le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Par conséquent, elles ont une influence profonde sur chaque système organique et ont une grande importance dans le développement du système nerveux central. Les hormones thyroïdiennes semblent également avoir des effets directs sur les tissus. Elles font notamment augmenter la contractilité du myocarde et baisser la résistance vasculaire systémique.

Les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes sont produits principalement par la T₃, et une grande partie de celles-ci (environ 80 %) sont dérivées de la désiodation de la T₄ dans les tissus périphériques. Environ de 70 à 90 pour cent de la T₃ périphérique est produite par monodésiodation de la T₄ à la position 5 (anneau extérieur). La monodésiodation périphérique de la T₄ à la position 5 (anneau intérieur) entraîne la formation de triiodothyronine inverse (rT₃), qui n'a aucun effet calorigénique.

10.2 Pharmacodynamique

La levothyroxine sodique administrée par voie orale est une T_4 synthétique qui a le même effet physiologique que la T_4 endogène, ce qui permet de maintenir les taux de T_4 normaux en cas de carence.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Peu d'études cliniques ont évalué la cinétique des hormones thyroïdiennes administrées par voie orale. Chez les animaux, les sites d'absorption les plus actifs semblent être le jéjunum proximal et moyen. La T_4 n'est pas absorbée par l'estomac, et une infime quantité du médicament, voir aucune, est absorbée par le duodénum. Il semble n'y avoir aucune absorption de T_4 par le côlon distal chez les animaux. Un certain nombre de recherches chez les humains ont confirmé l'importance d'un jéjunum et d'un iléon intacts pour l'absorption de T_4 et ont révélé une absorption par le duodénum. Des études utilisant des méthodes d'excrétion de trace de T_4 radio-marquée, l'équilibration ainsi que des méthodes d'aire sous la courbe de concentration ont révélé que l'absorption se situe entre 48 et 80 pour cent de la dose administrée. Le degré d'absorption est augmenté à jeun et réduit en cas de syndromes de malabsorption, comme la maladie cœliaque (entéropathie au gluten). L'absorption peut baisser avec l'âge. Le degré d'absorption de la T_4 dépend de la formulation du produit ainsi que de la nature du contenu intestinal, de la flore intestinale, y compris la protéine plasmatique et les fibres alimentaires solubles, qui lient les hormones thyroïdiennes et les empêchent de se diffuser. Une absorption réduite peut découler de l'administration de sulfate ferreux, de sulfonate de polystyrène de sodium, d'hydroxyde d'aluminium, de sucralfate or de chélateurs des acides biliaires. L'absorption de T_4 après une administration intramusculaire est variable. La biodisponibilité relative des comprimés de levothyroxine sodique par rapport à une dose nominale égale de solution de levothyroxine sodique administrée par voie orale est d'environ 93 %. La biodisponibilité relative des capsules de levothyroxine sodique par rapport à une dose nominale égale de comprimés de levothyroxine sodique administrés par voie orale se situe entre 103 et 111 %.

Distribution : La distribution des hormones thyroïdiennes dans les tissus et les fluides du corps humain n'a pas été totalement élucidée. Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines sériques, y compris la globuline liant la thyroxine (TBG), la préalbumine liant la thyroxine (TBPA) et l'albumine liant la thyroxine (TBA). La T_4 est plus largement et fermement liée aux protéines sériques que la T_3 . Seule l'hormone thyroïdienne non liée est métaboliquement active. L'affinité supérieure de la TBG et de la TBPA pour la T_4 explique en partie les taux sériques supérieurs, la clairance métabolique ralentie et la demi-vie d'élimination sérique plus longue de cette hormone.

Certains médicaments et certaines conditions physiologiques peuvent altérer la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines sériques ou les concentrations des protéines sériques disponibles pour la liaison des hormones thyroïdiennes. Ces effets doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des tests de la fonction thyroïdienne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire ainsi qu'INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS).

Métabolisme : Le foie est le site principal de dégradation des deux hormones. La T_3 et la T_4 sont conjuguées avec l'acide glucuronique et sulfurique, puis excrétées dans la bile. Il existe une circulation entérohépatique des hormones thyroïdiennes lorsqu'elles sont libérées par hydrolyse dans l'intestin, puis réabsorbées. Une partie des hormones conjuguées atteignent le

colon intactes, y sont hydrolysées, puis sont éliminées en tant que composés libres dans les selles. Chez l'homme, environ de 20 à 40 pour cent de la T₄ est éliminée dans les selles. Environ 70 pour cent de la T₄ sécrétée quotidiennement est désiodisée pour obtenir des quantités égales de T₃ et de rT₃. La désiodation subséquente de la T₃ et de la rT₃ produit différentes formes de diiodothyronine. Un certain nombre d'autres métabolites mineurs de la T₄ ont également été identifiés. Bien que certains de ces métabolites présentent une activité biologique, leur contribution globale à l'effet thérapeutique de la T₄ est minime.

Élimination : Les hormones thyroïdiennes sont principalement éliminées par les reins. La T₄ est lentement éliminée du corps (voir le [Tableau 6](#)), avec une demi-vie de six à sept jours. La T₃ a une demi-vie d'un à deux jours.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques des hormones thyroïdiennes chez les patients euthyroïdiens

Hormone	Ratio dans la thyroglobuline	Puissance biologique	T _½ (jours)	Liaison protéique (%) ^a
Levothyroxine, T ₄	De 10 à 20	1	De 6 à 7 ^b	99,96
Liothyronine, T ₃	1	4	≤ 2	99,5

^a Inclut la TBG, la TBPA et la TBA.

^b De 3 à 4 jours en cas d'hyperthyroïdie, de 9 à 10 jours en cas d'hypothyroïdie

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez à une température de 15 °C à 25 °C. Protégez de l'exposition à la chaleur, à la lumière et à l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

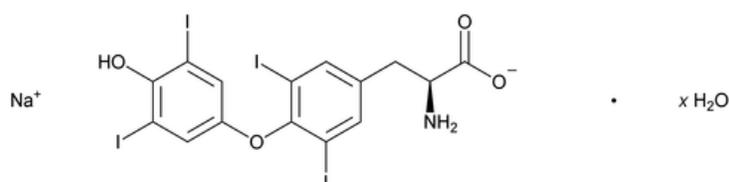
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Levothyroxine sodique

Nom chimique : L-3,3',5,5'-tétraïodothyronine, sel de sodium, pentahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$ 798,86 (anhydre)

Formule structurelle :



où x = 5

Propriétés physicochimiques : La levothyroxine sodique est une poudre dont la couleur va de presque blanc à légèrement brun-jaune, soluble dans les solutions d'hydroxyde alcalin et dans les solutions de carbonate de sodium 1 M (chaudes), légèrement soluble dans l'éthanol à 96 %, très légèrement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'acétone, dans le chloroforme et dans l'éther.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études de biodisponibilité comparatives

Étude de biodisponibilité comparative des capsules de TIROCAP^{MC} et des comprimés d'Euthyrox[®]

Cette étude a été réalisée pour évaluer la biodisponibilité des capsules de TIROCAP^{MC} comparativement à celle des comprimés de Euthyrox[®] après l'administration par voie orale d'une dose unique totale de 600 µg à des volontaires en santé à jeun.

Il s'agissait d'une étude de biodisponibilité pharmacocinétique ouverte, randomisée, à dose unique, bidirectionnelle, croisée à deux séquences et à jeun. Dans le cadre de l'étude, on a recruté 17 hommes et 17 femmes de 27 à 50 ans, qui ont été randomisés pour recevoir une dose unique soit de 600 µg de TIROCAP^{MC}, soit de 600 µg de Euthyrox[®] (trois capsules ou comprimés de 200 µg) après un jeûne de 10 heures. Au total, 32 sujets ont terminé la phase clinique de l'étude. L'échantillonnage pharmacocinétique a été réalisé trois fois avant la dose et de manière sérielle jusqu'à 72 heures après la dose. Les doses uniques administrées par voie orale ont été séparées par une période sans médicament de 35 jours.

Levothyroxine (par rapport aux valeurs de base) 600 µg (3 x 200 µg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ^a	Référence ^b	% de la moyenne géométrique	Intervalle de confiance de 90 %
AUC _{0-48h} (ng*h/ml)	1824 2 568 (27)	1644 2 350 (31)	111	103 – 119
C _{MAX} (ng/ml)	73 75 (25)	63 65 (23)	115	107 – 123
T _{MAX} (h) [§]	2,2 (38)	2,6 (45)		

^a TIROCAP^{MC} (Levothyroxine sodique) capsules de 200 µg, IBSA

^b Euthyrox[®] (Levothyroxine sodique) comprimés de 200 µg de Merck Pharma GmbH, acheté en Europe

^c Exprimée en moyenne arithmétique (CV)

Remarque : Compte tenu de la demi-vie prolongée de la levothyroxine, l'élimination constante terminale K_{el} n'a pas pu être estimée de façon fiable dans cette étude et, par conséquent, AUC_t et T_{1/2}, qui sont dérivés de K_{el} , ne peuvent pas être fournis dans le tableau récapitulatif

15 Toxicologie non clinique

Quelques études toxicologiques ont été menées pour explorer le potentiel d'effets toxiques après un surdosage aigu ou une administration répétée et ont constaté que la levothyroxine était peu toxique dans ces cas. Les rares études portant sur la toxicité sur la reproduction et les enquêtes effectuées sur le profil général de toxicité n'ont pas rapporté d'indication d'effets pertinents cliniquement.

16 Monographies de produit justificatives

Synthroid[®] (comprimés de levothyroxine sodique USP 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg et 300 µg), N° de contrôle de la présentation : 185008, Monographie du produit, BGP Pharma ULC, 3 septembre 2015.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

TIROCAP^{MC} capsules de levothyroxine sodique

Veillez lire attentivement ce document avant de commencer à prendre **TIROCAP^{MC}** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **TIROCAP^{MC}**.

Mises en garde et précautions importantes

Les hormones thyroïdiennes, y compris **TIROCAP^{MC}**, seules ou combinées à d'autres médicaments, ne doivent pas être utilisées pour traiter l'obésité ou pour perdre du poids. Ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires graves, voire mortels

Dans quel cas **TIROCAP^{MC} est-il utilisé?**

TIROCAP^{MC} est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus :

- pour traiter l'hypothyroïdie. Cette pathologie apparaît lorsque la glande thyroïde ne produit pas assez d'une certaine hormone, la thyroxine.
- en association avec une intervention chirurgicale et un traitement à l'iode radioactif pour traiter certains types de cancers thyroïdiens.

Comment fonctionne **TIROCAP^{MC}?**

TIROCAP^{MC} contient de la levothyroxine sodique, soit la forme synthétique de la thyroxine.

La thyroxine est une hormone qui est produite par une glande thyroïde qui fonctionne normalement. En cas d'hypothyroïdie, la glande thyroïde ne produit pas assez de thyroxine. Cela fait baisser les niveaux d'hormones thyroïdiennes dans le sang. **TIROCAP^{MC}** aide à remplacer ou à compléter la thyroxine dans l'organisme.

Quels sont les composants de **TIROCAP^{MC}?**

Ingrédients médicamenteux : levothyroxine sodique.

Ingrédients non médicamenteux : gélatine, glycérine et eau.

TIROCAP^{MC} est offert dans les dosages suivants :

Capsules : 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg

N'utilisez pas **TIROCAP^{MC} si vous :**

- êtes allergique aux hormones thyroïdiennes ou à l'un des autres ingrédients de **TIROCAP^{MC}**.
- êtes atteint de thyrotoxicose. Il s'agit d'une glande thyroïde trop active.

- souffrez d'insuffisance surrénale non corrigée ou non traitée. C'est une maladie dans laquelle vos glandes surrénales ne produisent pas assez de l'hormone nommée cortisol.
- êtes enceinte et utilisez des médicaments pour traiter l'hyperactivité de la glande thyroïde.
- avez récemment fait une crise cardiaque.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TIROCAP^{MC}. Parlez-lui de vos éventuels problèmes de santé, y compris si vous :

- êtes enceinte ou planifiez tomber enceinte, parce que votre dose de TIROCAP^{MC} devra probablement être augmentée.
- souffrez de problèmes cardiaques, qu'ils aient été traités ou non. Cela comprend des antécédents d'angine de poitrine, de crise cardiaque, de troubles cardiaques ou de durcissement des artères.
- souffrez d'autres problèmes médicaux, qu'ils aient été traités ou non, comme :
 - de l'hypertension
 - de l'ostéoporose
 - des troubles de la coagulation sanguine
 - des antécédents de problèmes de glande thyroïde, surrénale et/ou hypophyse
- présentez des signes ou des symptômes de troubles psychiatriques.
- soyez en train de changer de marque de levothyroxine.
- soyez une femme qui suit un traitement de TIROCAP^{MC} à long terme. Vous pourriez présenter une perte osseuse. Ce médicament est également connu pour avoir diminué la densité minérale osseuse.
- développez un coma myxoédémateux. C'est un type d'hyperthyroïdie grave, qui constitue une urgence médicale.
- prenez des anticoagulants, comme la warfarine. Votre dose devra peut-être être modifiée après le début de TIROCAP^{MC}
- prenez orlistat.

Autres mises en garde à connaître :

Diabète ou insuffisance corticosurrénalienne : Si vous êtes sous traitement pour l'une de ces maladies, les doses de ces traitements pourraient devoir être modifiées quand vous prendrez TIROCAP^{MC}. Surveillez vos niveaux de sucre dans le sang et dans les urines tel que recommandé par votre médecin. Signalez-lui immédiatement tout changement.

Intervention chirurgicale : Mentionnez à votre professionnel de la santé les éventuelles opérations (y compris dentaires) que vous prévoyez. Avant l'opération, dites à votre dentiste ou à votre chirurgien que vous prenez TIROCAP^{MC}.

Allaitement : De petites quantités d'hormones thyroïdiennes passeront dans le lait maternel. Cependant, vous pouvez continuer à prendre TIROCAP^{MC} tout en allaitant. En fait, vous ne devriez pas arrêter votre traitement, parce que des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes favoriseront la production de lait.

Tests sanguins : Vous devrez régulièrement passer des tests sanguins pendant que vous prendrez TIROCAP^{MC}. Cela confirmera que vous prenez le bon dosage. De plus, les résultats de ces tests aideront votre médecin à déterminer les effets de votre traitement sur votre sang.

Si vous êtes enceinte, vous devez passer des tests sanguins toutes les quatre semaines pendant la première moitié de la grossesse. Pendant les semaines de 26 à 32, ils doivent être faits au moins une fois par semaine. En fonction des résultats, il se peut que votre dosage de TIROCAP^{MC} soit changé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TIROCAP^{MC} :

- Suppléments nutritifs comme le carbonate de calcium, le sulfate ferreux et la vitamine B3 (niacine/acide nicotinique)
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de digestion comme :
 - antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (p. ex. hydroxydes d'aluminium et de magnésium, siméthicone)
 - inhibiteurs de la pompe à protons
 - métoclopramide
 - sucralfate
- Médicaments utilisés pour traiter les cardiopathies, y compris la pression artérielle comme :
 - glucosides digitaliques (p. ex. digoxine)
 - bêtabloquants (p. ex. propranolol, aténolol, métoprolol)
 - anticoagulants (p. ex., héparine et warfarine)
 - amiodarone
 - diurétiques comme le furosémide
 - nitroprussiate
- Médicaments utilisés pour faire baisser un taux élevé de cholestérol comme le colestipol, la lovastatine et la choléstyramine
- Médicaments utilisés pour faire baisser les niveaux de phosphore dans le sang comme le sévélamer, le carbonate de lanthane et sulfonate de polystyrène sodique
- Médicaments utilisés pour traiter les affections inflammatoires comme :
 - glucocorticoïdes (p. ex. dexaméthasone, hydrocortisone et prednisone)
 - médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. fénamates, phénylbutazone et salicylates)
- Médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale et des crises épileptiques comme l'amitriptyline et la maprotiline, la sertraline, le lithium, le diazépam, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, l'hydrate de chloral, la perphénazine, la méthadone, l'héroïne, l'aminoglutéthimide et l'hydantoïne.
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète comme l'insuline, le tolbutamide et d'autres médicaments pris par voie orale pour faire baisser les niveaux de sucre dans le sang.
- Médicaments utilisés pour traiter certains cancers comme l'imatinib, le sunitinib, le 5-fluorouracile, l'octréotide, le mitotane, l'asparaginase, le tamoxifène, l'interféron alpha, l'interleukine 2 et la mercaptopurine
- Médicaments utilisés pour la perte de poids comme les coupe-faims et l'orlistat
- Médicaments utilisés pour traiter la thyrotoxicose et l'hyperthyroïdie, y compris les thioamides
- Iodure, qui est utilisé pour l'imagerie, comme les radiographies et les tomodensitogrammes
- Médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos, appelé la dopamine

- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, virales ou fongiques comme :
 - médicaments utilisés pour traiter le VIH et le SIDA (p. ex. ritonavir, lopinavir, indinavir)
 - médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. acide para-aminosalicylique et l'éthionamide)
 - sulfonamides
 - rifampicine
 - résorcinol
- Médicaments pour l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires comme la théophylline
- Médicaments pour le rhume, les problèmes de sinus, le rhume des foins ou d'autres allergies (y compris les gouttes nasales et les vaporisateurs)
- Hormones comme :
 - Œstrogènes pris par la bouche (p. ex. pilule contraceptive)
 - Hormones de croissance (p. ex. somatotropine)
 - Hormones de renforcement musculaire (p. ex. stéroïdes anabolisants)
- Autres médicaments utilisés pour traiter les problèmes de thyroïde comme :
 - méthimazole ou carbimazole
 - propylthiouracile (PTU)
- Un médicament utilisé pour traiter la perte osseuse, le raloxifène

Certains médicaments peuvent interférer avec les tests sanguins effectués pour mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang. Assurez-vous de parler à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez avant vos tests sanguins et que vous prenez au moment des tests.

La consommation de certains aliments comme la farine de soja, le tourteau de coton, les noix de Grenoble, le calcium, le jus d'orange enrichi en calcium et les fibres alimentaires peuvent réduire la capacité d'absorption TIROCAP^{MC}. Vous pouvez exiger un changement de dosage.

Comment prendre TIROCAP^{MC} :

- Exactement comme vous le recommande votre professionnel de la santé.
- Une fois par jour, l'estomac vide. Prenez votre dose de 30 minutes à 1 heure avant votre déjeuner.
- Avalez les capsules entières. Ne les coupez pas, ne les écrasez pas, ne les mâchez pas.
- Si votre enfant ne peut pas avaler les capsules entières, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il peut vous suggérer un autre médicament.
- Si vous prenez d'autres médicaments, prenez votre TIROCAP^{MC} quatre heures avant ou quatre heures après vos autres médicaments.

Dose habituelle :

La dose habituelle de TIROCAP^{MC} sera différente pour tout le monde. Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui est appropriée pour vous. Votre dose dépendra :

- du type de trouble thyroïdien que vous présentez,
- de votre âge,
- de votre poids corporel
- de vos autres problèmes de santé, y compris les troubles cardiaques;
- de la durée de vos symptômes de problèmes thyroïdiens; et
- de la gravité de vos symptômes.

Pour les enfants, le dosage changera au fur et à mesure qu'ils grandissent et vieillissent.

Ne modifiez pas la quantité de TIROCAP^{MC} que vous prenez ou la fréquence à laquelle vous le prenez, à moins que votre médecin ne vous le demande. Il se peut que vous commenciez à une dose plus basse. Il se peut aussi que votre dose augmente jusqu'à ce que vous atteigniez la dose qui vous convient.

Ne cessez pas de prendre TIROCAP^{MC} sans en avoir parlé à votre médecin.

La nourriture et les boissons peuvent modifier la façon dont votre organisme absorbe TIROCAP^{MC}. C'est pourquoi, si vous prenez régulièrement votre dose à moins d'une heure de certains aliments, il se peut que votre dosage change.

Les hormones thyroïdiennes de substitution sont habituellement prises pendant toute la vie.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de TIROCAP^{MC} peuvent n'apparaître que plusieurs jours après le surdosage.

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent inclure la perte de poids, une augmentation de l'appétit, des palpitations cardiaques (battements rapides ou irréguliers du cœur), des douleurs thoraciques, la nervosité, les diarrhées, les crampes abdominales, la sudation, un pouls rapide, la fièvre, les irrégularités menstruelles, les convulsions et les crises épileptiques. Le coma et le décès sont également possibles.

Si vous pensez que vous avez pris trop de TIROCAP^{MC}, contactez votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, du moment qu'il n'est pas presque le moment de prendre la dose suivante. Si c'est le cas, sautez la dose oubliée et continuez à suivre l'horaire normal de la posologie. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée. Si vous oubliez plus de deux doses, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires éventuels de l'utilisation de TIROCAP^{MC}?

La liste suivante des effets secondaires éventuels que vous pouvez rencontrer en prenant TIROCAP^{MC} n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- intolérance à la chaleur
- sueurs excessives
- rougeurs
- érythème
- nervosité;
- anxiété ou irritabilité
- changement rapide des émotions
- troubles du sommeil

- agitation
- perte de cheveux temporaire;
- maux de tête
- diarrhée;
- nausées
- vomissements.
- crampes abdominales
- fièvre
- fatigue
- faiblesse ou spasmes musculaires
- tremblements
- essoufflement
- modification des cycles menstruels
- difficulté à avoir un enfant (diminution de la fécondité)
- réduction de la taille adulte à cause de la fermeture prématurée des cartilages de conjugaison dans les os

TIROCAP^{MC} peut cause des résultats de test anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et d'autres tests de diagnostic et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et actions recommandées			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
Cardiopathies : douleurs thoraciques, pouls rapide ou irrégulier, palpitations, essoufflement			✓
Attaque cardiaque : douleurs oppressantes à la poitrine qui irradient dans le bras gauche ou la mâchoire, suées, nausées, vomissements, essoufflement			✓
Insuffisance cardiaque : essoufflement à l'effort ou en position allongée, fatigue, faiblesse, enflure des jambes, chevilles et pieds, pouls rapide ou irrégulier, toux persistante			✓
Réactions allergiques graves : érythème, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

Effets secondaires graves et actions recommandées			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
De l'ostéoporose (réduction de la densité minérale osseuse) : douleur au dos, perte de poids progressive, posture voûtée, fractures osseuses	✓		
Crise épileptique : contractions musculaires, changements d'humeur, confusion, perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓
Troubles de l'appétit : prise ou perte de poids	✓		
Pseudomotor cerebri (augmentation de la pression dans le cerveau chez les enfants) : maux de tête, problèmes de vision ou perte totale de la vision, vision en double, bourdonnements d'oreilles, douleur dans les bras			✓
Glissement de l'épiphyse de la tête fémorale (faiblesse de l'articulation de la hanche chez l'enfant) : raideur ou douleur dans le genou ou l'aîne, boitillement, incapacité à porter des poids du côté touché		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, pouls accéléré ou palpitations cardiaques		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé.

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- composez sans frais le 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver TIROCAP^{MC} à une température de 15 °C à 25 °C. Le protéger de la chaleur, la lumière et l'humidité.

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

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur TIROCAP^{MC} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant www.TIROCAP.com, ou en composant le 1 905 477-4553.

Cette notice a été préparée par Institut Biochimique SA (IBSA), Suisse.

Dernière révision : 17 juin 2021