

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-LEVOTHYROXINE

Comprimés de lévothyroxine sodique

Comprimés, 100 mcg et 300 mcg, par voie orale

Norme maison

Hormone thyroïdienne

Code ATC : H03AA01

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
23 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 254426

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	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 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE.....	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3 Interactions médicament-comportement	20
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions médicament-aliment	26

9.6	Interactions médicament- plante médicinale	26
9.7	Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire.....	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
10.1	Mode d'action	27
10.3	Pharmacocinétique	28
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
14	ESSAIS CLINIQUES	30
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	30
14.2	Résultats de l'étude	32
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	32
15	MICROBIOLOGIE	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique) est indiqué dans les cas suivants :

Hypothyroïdie

APO-LEVOTHYROXINE est indiqué en tant qu'hormonothérapie substitutive ou supplétive dans les cas d'hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), secondaire (surrénale) et tertiaire (hypothalamique), quelle qu'en soit la cause, chez les patientes de tous âges, quel que soit leur état (y compris la grossesse) à l'exception des cas d'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë;

Suppression de sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse

APO-LEVOTHYROXINE est indiqué en association avec la chirurgie et un traitement par l'iode radioactif dans la prise en charge du carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde, bien différencié et TSH-dépendant.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans, y compris les nouveau-nés) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de lévothyroxine sodique dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement de la dose – Posologie pour enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : APO-LEVOTHYROXINE est approuvé pour l'emploi chez la population gériatrique. Toutefois, l'expérience suggère que l'emploi chez les personnes âgées est associé à des différences d'innocuité ou d'efficacité; on doit donc faire preuve de prudence pour déterminer la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement de la dose, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-LEVOTHYROXINE est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients atteints d'une thyrotoxicose subclinique (suppression de la sécrétion de thyroïdostimuline [TSH] et taux plasmatiques normaux de L-triiodothyronine/liothyronine [T₃] et de L-thyroxine/lévothyroxine [T₄]) ou manifeste non traitée, quelle qu'en soit la cause.
- Les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, une myocardite aiguë ou une pancardite aiguë.

- Les patients atteints d'insuffisance surrénalienne non corrigée/non traitée, car les hormones thyroïdiennes augmentent la demande tissulaire en hormones corticosurrénales et peuvent ainsi entraîner une crise surrénalienne aiguë en augmentant la clairance métabolique des glucocorticoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome pluriglandulaire auto-immun](#)).
- Les femmes enceintes traitées pour une hyperthyroïdie par des médicaments comme le méthimazole et le propylthiouracile. Le traitement d'association de l'hyperthyroïdie par la lévothyroxine et les agents antithyroïdiens n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les hormones thyroïdiennes, dont APO-LEVOTHYROXINE, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des doses plus élevées peuvent causer des manifestations toxiques graves ou même potentiellement mortelles, surtout si elles sont administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles qui sont employées pour leurs effets anorexigènes.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

« Remarque : APO-LEVOTHYROXINE est offert uniquement en concentrations de 100 µg et 300 µg. »

4.1 Considérations posologiques

La dose et la fréquence d'administration d'APO-LEVOTHYROXINE dépendent de l'indication, et doivent être personnalisées dans tous les cas selon la réponse du patient et les épreuves de laboratoire.

À moins que la bioéquivalence n'ait été établie (voir [14.3 Études de biodisponibilité comparative](#)), les produits de lévothyroxine sodique de divers fabricants ne doivent pas être interchangeables, à moins que le patient soit examiné de nouveau et que le dosage soit ajusté à nouveau, au besoin.

Hypothyroïdie :

Le but du traitement de l'hypothyroïdie primaire est d'atteindre et de maintenir un état euthyroïdien clinique et biochimique, en vue d'éliminer les signes et symptômes d'hypothyroïdie. La dose initiale d'APO-LEVOTHYROXINE, la fréquence des ajustements de la dose et la pleine dose de remplacement optimale doivent être adaptées à chaque patient, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, état cardiovasculaire, présence d'autres maladies, ainsi que gravité et durée des symptômes d'hypothyroïdie.

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique, on doit

envisager la possibilité d'une insuffisance surrénalienne secondaire, et le cas échéant, la traiter par des glucocorticoïdes avant d'instaurer un traitement par APO-LEVOTHYROXINE. On doit vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat chez ces patients, en mesurant le taux de T₄ libre (FT₄), qui doit être maintenu dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, et en effectuant un examen clinique. La mesure du taux de TSH n'est pas un indicateur fiable de réponse au traitement pour cette affection.

Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde :

Le traitement suppressif de la sécrétion de TSH se justifie par le fait qu'une réduction de la sécrétion de TSH peut diminuer la croissance et la fonction du tissu thyroïdien anormal. L'hormone thyroïdienne exogène peut inhiber la reprise de la croissance tumorale et entraîner une régression des métastases de carcinomes (folliculaires et papillaires) de la thyroïde bien différenciés. Elle est utilisée comme traitement d'appoint de ces cancers après une chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Le carcinome médullaire et anaplasique de la thyroïde ne répond pas au traitement suppressif de la sécrétion de TSH.

Aucune étude comparative n'a été menée afin de comparer les divers degrés de suppression de la sécrétion de TSH dans le traitement de la maladie thyroïdienne nodulaire bénigne ou maligne. De plus, l'efficacité de la suppression de la sécrétion de TSH dans la maladie nodulaire bénigne est controversée.

Il faut donc déterminer la dose d'APO-LEVOTHYROXINE utilisée pour la suppression de la sécrétion de TSH en fonction de la nature de la maladie, du patient à traiter et de la réponse clinique désirée, en soupesant les avantages potentiels du traitement et les risques de thyrotoxicose iatrogène. En général, il faut administrer APO-LEVOTHYROXINE à la plus faible dose permettant d'obtenir la réponse clinique désirée.

Enfants

Hypothyroïdie congénitale ou acquise:

La posologie d'APO-LEVOTHYROXINE chez l'enfant varie en fonction de l'âge et du poids. On doit prescrire une dose d'APO-LEVOTHYROXINE qui permette de maintenir les taux de T₄ ou de FT₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales et le taux plasmatique de TSH dans la plage des valeurs normales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)). La normalisation du taux de TSH peut prendre plus de temps que celle du taux de T₄ chez certains nourrissons. En général, malgré la taille corporelle réduite chez l'enfant, la dose (en fonction du poids) requise pour assurer un bon développement et une pleine croissance est plus élevée que chez l'adulte (voir le Tableau 1 et le Tableau 2).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les posologies recommandées pour APO-LEVOTHYROXINE sont résumées dans le Tableau 1, et des détails additionnels sont présentés ci-dessous.

Tableau 1. Posologie et administration

Affection(s)	Population de patients	Dose initiale	Paliers d'ajustement de la dose	Intervalle de surveillance / d'ajustement des doses	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie congénitale	Nouveaux-nés	10 à 15 mcg/kg/jour	12,5 mcg/jour [†]	4 à 6 semaines*	Taux de FT ₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie congénitale/acquise	Nourrissons/enfants	Voir le Tableau 2	25 mcg/jour	1 à 2 mois (jusqu'à 1 an), 2 à 3 mois (jusqu'à 3 ans), 3 à 12 mois par la suite*	Taux de FT ₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie congénitale et risque d'insuffisance cardiaque	Nouveaux-nés	25 mcg/jour	12,5 mcg/jour [†]	4 à 6 semaines*	Taux de T ₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie congénitale grave (taux de T ₄ < 5 mcg/dL)	Nouveaux-nés	50 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines*	Taux de FT ₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie, croissance et puberté terminées	Enfants	1,6 à 1,7 mcg/kg/jour	25-50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (plage de référence selon l'âge)
Hypothyroïdie	Adultes < 50 ans	1,7 mcg/kg/jour	25-50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Adultes < 50 ans	25 50 mcg/jour	12,5 [†] -25 mcg/jour	6 à 8 semaines	
Hypothyroïdie et cardiopathie	Adultes < 50 ans	25 50 mcg/jour	12,5 [†] -25 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Adultes < 50 ans	12,5 [†] -25 mcg/jour	12,5 [†] -25 mcg/jour	4 à 6 semaines	
Hypothyroïdie grave	Adultes < 50 ans	12,5 [†] -25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Nourrissons/enfants	25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines	Taux de TSH normal (plage de référence selon l'âge)
Hypothyroïdie (de courte durée) ou traitement récent pour hyperthyroïdie	Adultes < 50 ans	< 1,7 mcg/kg/jour	25-50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
Hypothyroïdie et grossesse	Femmes enceintes	1,7 mcg/kg/jour (augmenter la dose au besoin)	25-50 mcg/jour	Toutes les 4 semaines durant la première moitié de la grossesse; au moins 1 fois entre la 26 ^e et la 32 ^e semaine de la grossesse; environ 6 semaines après l'accouchement	Taux de TSH normal (selon le trimestre de la grossesse) et taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales : 1 ^{er} trimestre : < 2,5 mU/L 2 ^e trimestre : < 3,0 mU/L 3 ^e trimestre : < 3,5 mU/L

Affection(s)	Population de patients	Dose initiale	Paliers d'ajustement de la dose	Intervalle de surveillance / d'ajustement des doses	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie secondaire	Non précisée	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie tertiaire	Non précisée	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie subclinique	Non précisée	25 à 50 mcg/jour	Ajuster au besoin	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
Carcinome (papillaire ou folliculaire) de la thyroïde bien différencié	Non précisée	> 2 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH < 0,1 mU/L Taux de TSH < 0,01 mU/L chez les patients atteints de tumeurs à risque élevé
Nodules bénins et goitre multinodulaire non toxique	Non précisée	1,7 à 2 mcg/kg/jour (suppression pas inférieure à 0,1 mU/L)	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH entre 0,1 et 0,3 mU/L dans les cas de nodules et de goitre multinodulaire

† APO-LEVOTHYROXINE n'est pas disponible à la concentration de 12,5 mcg, 25 mcg, ou 50 mcg. On doit envisager un autre produit.

* En cas d'hypothyroïdie congénitale, les lignes directrices actuelles recommandent un intervalle de surveillance de 2 semaines au début du traitement, jusqu'à la normalisation du taux de TSH

** Selon l'âge, la durée de l'hypothyroïdie et les facteurs de risque cardiovasculaire

FT₄ : T₄ libre

TSH : thyroïdostimuline

Posologie chez l'adulte

Hypothyroïdie:

La pleine dose habituelle de remplacement d'APO-LEVOTHYROXINE pour l'adulte jeune et en bonne santé est d'environ 1,7 mcg/kg/jour administrée une fois par jour. Chez le jeune adulte en bonne santé, on instaure habituellement le traitement à la pleine dose de remplacement prévue.

Chez la personne âgée, la pleine dose de remplacement peut être altérée par des baisses du métabolisme de la T₄ et de l'absorption de la lévothyroxine sodique. Les patients âgés peuvent avoir besoin d'une dose inférieure à 1 mcg/kg/jour.

Chez la plupart des personnes de plus de 50 ans et chez les personnes de moins de 50 ans ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, la dose initiale recommandée de levothyroxine est de 25 à 50 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 6 à 8 semaines, au besoin. La dose initiale recommandée de levothyroxine chez les patients de plus de 50 ans atteints d'une maladie cardiaque est 12,5 à 25 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 4 à 6 semaines, au besoin. Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, on doit évaluer la maladie cardiaque et réduire la dose de levothyroxine sodique. Quoique rare, l'aggravation de l'angine ou d'autres signes d'ischémie cardiaque peut être un obstacle à l'obtention d'un taux normal de TSH.

Chez la femme enceinte, il faudra peut-être augmenter la dose d'APO-LEVOTHYROXINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique peut exiger des doses de remplacement plus faibles que la dose habituelle (p. ex. 1,0 mcg/kg/jour). Les patients chez qui aucun traitement n'est instauré devraient être suivis annuellement afin de déceler tout changement de l'état clinique, des taux de TSH et d'anticorps antithyroïdiens.

Peu de patients ont besoin de doses supérieures à 200 mcg/jour. Une réponse insuffisante à des doses quotidiennes de 300 à 400 mcg/jour est rare, et peut être un indice de malabsorption, de mauvaise observance du traitement et (ou) d'interactions médicamenteuses.

On doit effectuer des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire à intervalles de 6 à 8 semaines (2 à 3 semaines dans les cas d'hypothyroïdie grave), et ajuster la dose par paliers de 12,5 à 25 mcg jusqu'à ce que le taux plasmatique de TSH se normalise et que les signes et symptômes disparaissent.

Une fois la dose de remplacement optimale établie, on doit effectuer des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire au moins tous les ans ou à tout moment où un changement de l'état du patient le justifie.

Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde:

Dans les cas de cancer de la thyroïde bien différencié, il faut généralement supprimer la sécrétion de TSH jusqu'à ce qu'un taux inférieur à 0,1 mU/L soit atteint. Des doses d'APO-LEVOTHYROXINE supérieures à 2 mcg/kg/jour sont habituellement nécessaires à cette fin.

On doit administrer APO-LEVOTHYROXINE avec prudence aux patients chez qui on soupçonne une glande thyroïde autonome, étant donné que les effets de l'administration d'hormone exogène s'ajouteraient à ceux générés par la production d'hormone thyroïdienne endogène.

Posologie chez l'enfant

Hypothyroïdie congénitale ou acquise:

La dose initiale d'APO-LEVOTHYROXINE varie avec l'âge et le poids corporel, et doit être ajustée pour maintenir des taux plasmatiques de T₄ total ou FT₄ dans la moitié supérieure de la gamme normale. La dose recommandée par poids corporel décroît avec l'âge. À moins de problèmes cliniques prépondérants, on instaure généralement le traitement avec la pleine dose de remplacement (voir le Tableau 2). Chez les nourrissons et les nouveau-nés dont les taux plasmatiques de T₄ sont très faibles (< 5 mcg/dL) ou indécélables, la dose initiale doit se situer dans la moitié supérieure de la gamme posologique (p. ex. 50 mcg par jour). On doit envisager une dose initiale plus faible (p. ex. 25 mcg par jour) pour les nouveau-nés présentant un risque d'insuffisance cardiaque et augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à ce que la dose d'entretien soit établie. Chez les enfants atteints d'insuffisance cardiaque préexistante, on doit initier le traitement aux doses plus faibles et l'augmenter avec prudence. Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie grave de longue date ou d'insuffisance cardiaque préexistante, on doit instaurer le traitement par APO-LEVOTHYROXINE progressivement, à une dose initiale de 25 mcg pendant deux semaines, que l'on augmentera par la suite par paliers de 25 mcg à intervalles de 2 à 4 semaines, jusqu'à ce que la dose désirée soit établie, en se fondant sur les

taux plasmatiques de T₄ et de TSH (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

Tableau 2. Recommandations posologiques en cas d'hypothyroïdie pédiatrique

Âge	Dose quotidienne (mcg) par kg de poids corporel*
0 à 3 mois	10 à 15 mcg/kg/jour
3 à 6 mois	8 à 10 mcg/kg/jour
6 à 12 mois	6 à 8 mcg/kg/jour
1 à 5 ans	5 à 6 mcg/kg/jour
6 à 12 ans	4 à 5 mcg/kg/jour
> 12 ans, mais croissance et puberté non terminées	2 à 3 mcg/kg/jour
Une fois la croissance et la puberté terminées	1,6 à 1,7 mcg/kg/jour

* À ajuster en fonction de la réponse clinique et des résultats des épreuves de laboratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

Il faut mesurer les taux plasmatiques de T₄ et de TSH aux intervalles suivants et procéder ensuite aux ajustements de doses requis pour normaliser les taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre et de TSH:

- 2 et 4 semaines après l'instauration du traitement, jusqu'à la normalisation complète du taux de TSH;
- tous les 1 à 2 mois pendant la première année;
- tous les 2 à 3 mois entre l'âge de 1 et 3 ans;
- tous les 3 à 12 mois par la suite jusqu'à la fin de la croissance.

Des mesures plus fréquentes sont indiquées si l'observance du traitement est mise en doute ou si les résultats de laboratoire sont anormaux. Une évaluation de l'état du patient est aussi recommandée dans les 2 à 4 semaines suivant tout ajustement de la dose d'APO-LEVOTHYROXINE.'

4.4 Administration

Adultes

Administer APO-LEVOTHYROXINE en une seule dose, de préférence à jeun, de 30 minutes à 1 heure avant le petit-déjeuner. Étant donné que les aliments et les boissons peuvent considérablement modifier l'absorption du lévothyroxine sodique, il est recommandé de prendre le lévothyroxine sodique à la même heure chaque jour et de toujours le prendre de la même façon (c'est-à-dire toujours à jeun ou avec des aliments).

Administer APO-LEVOTHYROXINE au moins 4 heures avant ou après la prise de médicaments reconnus pour interférer avec son absorption (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Évaluer le besoin d'ajustements de la dose lors de l'administration régulière dans l'heure qui suit ou qui précède de certains aliments pouvant affecter l'absorption d'APO-LEVOTHYROXINE (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE](#)).

CLINIQUE).

Enfants

On peut faire prendre les comprimés APO-LEVOTHYROXINE aux nourrissons et aux enfants qui ne peuvent les avaler tels quels en les écrasant et en les mettant aussitôt en suspension dans une petite quantité d'eau (de 5 à 10 mL), de lait maternel ou de préparation pour nourrisson ne renfermant pas de soya. La suspension peut être donnée avec une cuiller ou un compte-gouttes. **NE PAS CONSERVER CETTE SUSPENSION POUR QUELQUE DURÉE QUE CE SOIT.** On peut aussi saupoudrer le comprimé écrasé sur une petite quantité de nourriture, comme de la compote de pommes. Les aliments ou les préparations pour nourrissons renfermant de grandes quantités de soya, de fibres alimentaires ou de fer ne doivent pas être utilisés pour administrer APO-LEVOTHYROXINE.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue est oubliée, le patient doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Toutefois, si c'est presque l'heure de la prochaine dose, on doit sauter la dose oubliée et reprendre le schéma posologique habituel. On ne doit pas prendre deux doses à la fois. Si le patient a oublié plus de 2 doses, il doit consulter son professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Des doses excessives de lévothyroxine sodique provoquent un état hypermétabolique indiscernable d'une thyrotoxicose d'origine endogène. Les signes et symptômes de thyrotoxicose incluent notamment : goitre exophtalmique, perte pondérale, augmentation de l'appétit, palpitations, nervosité, diarrhée, crampes abdominales, sudation, tachycardie, accélération du pouls et hausse de la tension artérielle, arythmies cardiaques, angine de poitrine, tremblements, insomnie, intolérance à la chaleur, fièvre et irrégularités menstruelles. La confusion et la désorientation sont d'autres symptômes possibles. Des cas d'embolie cérébrale, de choc, de coma et de mortalité ont été signalés. L'ingestion de 18 mg de lévothyroxine a causé des convulsions chez un enfant. Le surdosage d'APO-LEVOTHYROXINE peut causer de l'hyperthyroïdie et pourrait provoquer l'apparition de symptômes de psychose aiguë, surtout chez les patients exposés à un risque de troubles psychotiques. Les symptômes ne sont pas toujours évidents ou peuvent ne se manifester que plusieurs jours après l'ingestion d'APO-LEVOTHYROXINE.

Traitement du surdosage

Il faut réduire la dose d'APO-LEVOTHYROXINE ou arrêter temporairement le traitement en présence de signes ou de symptômes de surdosage.

En cas de surdosage massif aigu d'APO-LEVOTHYROXINE on doit immédiatement instaurer un traitement symptomatique et des soins de soutien. Le traitement vise à réduire l'absorption gastro-intestinale du médicament et à neutraliser les effets centraux et périphériques, surtout ceux liés à l'augmentation de l'activité sympathique. On doit immédiatement vider l'estomac par vomissement ou lavage gastrique en l'absence de contre-indications (p. ex. coma, convulsions ou perte du réflexe pharyngé). On s'est aussi servi de cholestyramine et de charbon activé pour diminuer l'absorption de la lévothyroxine sodique. Les bêta-bloquants, en particulier le

propranolol, sont utiles pour neutraliser de nombreux effets de l'augmentation de l'activité sympathique centrale et périphérique, surtout lorsque leur usage n'est pas contre-indiqué. 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. Des glucosides cardiotoniques peuvent être utilisés en cas d'insuffisance cardiaque congestive. L'administration de glucocorticoïdes permet d'inhiber la conversion de la T₄ en T₃. On doit envisager une plasmaphérese, une hémoperfusion sur charbon et une transfusion d'échange seulement lorsque l'état clinique du patient continue de se détériorer malgré le traitement classique. Comme la T₄ se lie fortement aux protéines, la dialyse ne permet d'éliminer qu'une faible quantité de médicament.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 100 mcg et 300 mcg de lévothyroxine sodique.	Bleu FD&C n° 1 (300 mcg), cellulose microcristalline, colorants (laque d'aluminium) jaune D&C n° 10 (300 mcg), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, jaune FD&C n° 6 et stéarylfumarate de sodium.

* Les colorants par concentration sont présentés au tableau 4.

APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique en comprimés) :

100 mcg :	Comprimés ronds jaunes portant l'inscription « M60 » d'un côté et une rainure de l'autre côté.
300 mcg :	Comprimés ronds verts, portant l'inscription « M67 » d'un côté et une rainure de l'autre côté.

Voici les concentrations et les colorants utilisés dans chaque comprimé (voir le **tableau 4**):

Tableau 4. Caractéristiques des comprimés APO-LEVOTHYROXINE

Concentration (mcg)	Couleur du comprimé	Colorant(s)	Format
100	Jaune	Laque d'aluminium jaune FD&C n° 6	Offert en flacons de 100 et 1 000 comprimés
300	Vert	Laque d'aluminium D&C jaune n° 10	Offert en flacons de 100 comprimés

Concentration (mcg)	Couleur du comprimé	Colorant(s)	Format
		Laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 Laque d'aluminium FD&C bleu n° 1	

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

APO-LEVOTHYROXINE possède un faible indice thérapeutique. Peu importe dans quels cas on l'utilise, il faut ajuster la dose avec soin pour éviter les conséquences d'une surdose ou d'une sous-dose. Ces conséquences peuvent comprendre des effets sur la croissance et le développement, la fonction cardiovasculaire, le métabolisme osseux, la fonction reproductive, la fonction cognitive, l'état émotionnel, la fonction gastro-intestinale et le métabolisme du glucose et des lipides. Comme de nombreux médicaments interagissent avec APO-LEVOTHYROXINE, il faut procéder à des ajustements de la dose ou surveiller les paramètres cliniques ou les résultats de laboratoire afin de maintenir la réponse thérapeutique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La biodisponibilité de la lévothyroxine peut varier dans une certaine mesure parmi les marques commercialisées. Une fois l'état du patient stabilisé avec une marque en particulier de lévothyroxine sodique, certaines précautions doivent être prises lors de la mise en œuvre d'un changement de marque de médicament. À moins que la bioéquivalence n'ait été établie (voir [14.3 Études de biodisponibilité comparative](#)), si un passage à un autre produit contenant de la lévothyroxine sodique est nécessaire, il faut assurer une étroite surveillance clinique et biologique pendant la période de transition en raison du risque de déséquilibre. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire chez certains patients.

Il a été démontré que les différences entre les modes de préparation de la lévothyroxine, malgré un contenu d'ingrédients actifs identique, peuvent être associées à des différences d'absorption gastro-intestinale incomplète. Ces différences ne sont pas nécessairement observables par la mesure des taux sériques de T3 et de T4 totales. Par conséquent, à moins que la bioéquivalence n'ait été établie (voir [14.3 Études de biodisponibilité comparative](#)), il est recommandé de procéder à l'ajustement de la dose des patients passant d'une préparation de lévothyroxine à une autre de sorte à obtenir la fonction thyroïdienne désirée. La précision du dosage est atteinte en utilisant une technique de dosage sensible de la thyrotropine.

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

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 APO-LEVOTHYROXINE pour des indications établies ne devraient pas interrompre leur traitement.

Appareil cardiovasculaire

Il faut employer APO-LEVOTHYROXINE avec prudence chez les patients présentant un trouble cardiovasculaire, notamment angine, coronaropathie et hypertension, et chez les personnes âgées qui sont plus susceptibles de présenter une maladie cardiaque occulte. Chez ces patients, le traitement par la lévothyroxine sodique doit être amorcé à des doses plus faibles que celles recommandées chez les patients plus jeunes ou exempts de maladies cardiaques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes cardiaques, il faut réduire la dose de lévothyroxine sodique ou cesser le traitement pendant une semaine, puis le reprendre à une plus faible dose. Une dose excessive d'APO-LEVOTHYROXINE peut entraîner des effets cardiovasculaires indésirables, comme une accélération de la fréquence cardiaque, un épaississement de la paroi du cœur et une augmentation de la contractilité cardiaque, et provoquer une angine ou des arythmies.

Les patients atteints d'une coronaropathie qui sont traités par la lévothyroxine sodique doivent être surveillés de près pendant les interventions chirurgicales, car le risque d'arythmies cardiaques est plus élevé chez ces patients. L'administration concomitante d'hormone thyroïdienne et d'agents sympathomimétiques à des patients souffrant de coronaropathie peut augmenter le risque d'insuffisance coronarienne.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien/métabolisme

Les hormones thyroïdiennes, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des doses plus élevées peuvent causer des manifestations toxiques graves ou même potentiellement mortelles, surtout si elles sont administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles qui sont employées pour leurs effets anorexigènes.

Il faut surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent APO-LEVOTHYROXINE et de l'orlistat en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), car une hypothyroïdie et (ou) une réduction de la maîtrise de l'hypothyroïdie peut s'ensuivre. Cela pourrait s'expliquer par une diminution de l'absorption des sels d'iode et (ou) de la lévothyroxine.

Effets sur la densité minérale osseuse

Chez les femmes, un traitement de longue durée par la lévothyroxine a été associé à une résorption osseuse accrue et, de ce fait, à une perte de densité minérale osseuse, en particulier chez les femmes ménopausées recevant de fortes doses de lévothyroxine sodique dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive ou chez les femmes recevant de la lévothyroxine sodique dans le cadre d'un traitement suppressif. Une résorption osseuse accrue peut faire augmenter les taux plasmatiques et l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore et causer

une élévation des taux de phosphatases alcalines osseuses et une suppression de la sécrétion de parathormone. Par conséquent, il est recommandé de prescrire APO-LEVOTHYROXINE à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réponse clinique et biochimique désirée chez les patients.

Goitre diffus non toxique ou maladie thyroïdienne nodulaire

En présence d'un goitre diffus non toxique ou d'une maladie thyroïdienne nodulaire, en particulier chez les personnes âgées ou les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente, la lévothyroxine est contre-indiquée si la sécrétion de TSH est déjà supprimée, car elle risque de provoquer une thyrotoxicose manifeste (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Carences en hormones hypothalamiques/hypophysaires

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, il faut envisager la possibilité d'une carence en d'autres hormones hypothalamiques/hypophysaires et, le cas échéant, traiter l'insuffisance surrénalienne en administrant un traitement substitutif avant d'entamer le traitement par la lévothyroxine afin d'éviter une insuffisance surrénale aiguë (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux représente l'expression extrême d'une hypothyroïdie grave et est considéré comme une urgence médicale caractérisée par une mauvaise circulation et un hypométabolisme, qui peut rendre imprévisible l'absorption de la lévothyroxine sodique dans le tractus gastro-intestinal. Il n'est donc pas recommandé de traiter cette affection par des préparations d'hormones thyroïdiennes administrées par voie orale, comme APO-LEVOTHYROXINE. Il faut utiliser des préparations d'hormones thyroïdiennes destinées à l'administration par voie intraveineuse.

Gastro-intestinal

L'absorption de thyroxine est réduite chez les patients atteints de syndromes de malabsorption. Il est conseillé de traiter la malabsorption pour assurer l'efficacité du traitement par la thyroxine par une dose régulière de thyroxine.

Systeme hématopoïétique

La T₄ augmente la réponse à l'anticoagulothérapie. Il faut surveiller de près le temps de prothrombine chez les patients prenant APO-LEVOTHYROXINE et des anticoagulants oraux, et ajuster en conséquence la posologie de ces derniers.

Immunitaire

Syndrome polyglandulaire auto-immun

Parfois, une thyroïdite auto-immune chronique peut survenir en association avec d'autres troubles auto-immuns comme l'insuffisance surrénale, l'anémie pernicieuse, et le diabète sucré insulino-dépendant. L'emploi de APO-LEVOTHYROXINE chez les patients atteints en plus de diabète sucré, de diabète insipide ou d'insuffisance corticosurrénalienne peut aggraver les symptômes de ces maladies.

Il peut alors être nécessaire d'adapter en conséquence les diverses mesures thérapeutiques visant à corriger ces problèmes endocriniens concomitants. Le traitement du coma

myxoedémateux peut exiger l'administration simultanée de glucocorticoïdes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant le traitement par APO-LEVOTHYROXINE, l'état thyroïdien des patients doit être vérifié périodiquement par des épreuves de laboratoire et une évaluation clinique adéquates. Le choix des épreuves appropriées pour diagnostiquer et traiter les troubles thyroïdiens dépend de variables telles que les signes et symptômes initiaux, la grossesse et les médicaments pris de façon concomitante. Il est recommandé de mesurer les taux de FT₄ et de TSH, à l'aide d'une méthode de dosage ultrasensible de la TSH, pour confirmer un diagnostic de maladie thyroïdienne. La plage des valeurs normales de ces paramètres est fonction de l'âge chez les nouveau-nés et les jeunes enfants.

Le taux de TSH seul ou initialement peut servir au dépistage de la maladie thyroïdienne et à la surveillance du traitement de l'hypothyroïdie primaire, puisqu'il existe une corrélation linéaire inverse entre les taux plasmatiques de TSH et de FT₄. La mesure des taux plasmatiques de T₄ et de T₃ totales, de la fixation de la T₃ sur résine et des taux de T₃ libre peut aussi être utile. Les anticorps microsomaux antithyroïdiens sont un indicateur de maladie thyroïdienne auto-immune. La présence d'anticorps microsomaux positifs chez un patient euthyroïdien est un important facteur de risque d'hypothyroïdie. Un taux élevé de TSH plasmatique en présence d'un taux de T₄ normal peut être un indice d'hypothyroïdie subclinique. La résistance intracellulaire à l'hormone thyroïdienne est fort rare; elle est mise en évidence par des signes et symptômes cliniques d'hypothyroïdie en présence de taux plasmatiques élevés de T₄.

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 FT₄, 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.

En cas d'hypothyroïdie congénitale ou infantile acquise, il faut vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat en mesurant le taux plasmatique de T₄ totale ou de FT₄; la valeur de ces paramètres doit être maintenue dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales. En cas d'hypothyroïdie congénitale, la normalisation du taux plasmatique de TSH peut prendre de 2 à 3 mois de plus que celle du taux plasmatique de T₄, ou même plus. Dans des cas exceptionnels, le taux plasmatique de TSH reste relativement élevé malgré une euthyroïdie clinique et des taux de T₄ ou de FT₄ normaux pour l'âge du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

Troubles psychiatriques

Lorsqu'on prescrit un traitement par APO-LEVOTHYROXINE chez un patient exposé à un risque de troubles psychotiques, il est recommandé de commencer par une faible dose d'APO-LEVOTHYROXINE 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

L'emploi d'APO-LEVOTHYROXINE est aussi injustifié pour le traitement de la stérilité chez l'homme ou la femme, à moins que l'hypothyroïdie ne soit en cause.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études réalisées chez des femmes enceintes n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalies fœtales lorsque la lévothyroxine sodique est administré pendant la grossesse. Si la lévothyroxine sodique est employée pendant la grossesse, la possibilité d'effets nuisibles sur le fœtus semble très peu probable.

Les hormones thyroïdiennes traversent la barrière placentaire jusqu'à un certain point. En effet, il a été démontré que les taux de T₄ dans le sang du cordon de fœtus athyroïdiens étaient d'environ le tiers des taux maternels. Néanmoins, le passage de T₄ de la mère au fœtus peut ne pas prévenir l'hypothyroïdie *in utero*.

Durant la grossesse, l'hypothyroïdie accroît le taux de complications, notamment d'avortements spontanés, de prééclampsie, de mortinatalité et d'accouchements prématurés. L'hypothyroïdie maternelle peut nuire au développement fœtal et infantile. À la lumière des connaissances actuelles, il faut continuer d'administrer APO-LEVOTHYROXINE pendant la grossesse, et traiter l'hypothyroïdie diagnostiquée chez une femme enceinte. Des études ont montré que durant la grossesse, le taux de T₄ peut diminuer et le taux de TSH peut augmenter pour atteindre des valeurs en dehors des plages des valeurs normales. Par conséquent, il est recommandé de suivre les valeurs de référence de la TSH particulières au trimestre (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), Tableau 1). Pendant le post-partum, les taux redeviennent semblables aux valeurs antérieures à la conception. Des hausses du taux de TSH peuvent survenir dès la 4^e semaine de gestation.

Le traitement d'association de l'hyperthyroïdie par la lévothyroxine et des antithyroïdiens est contre-indiqué pendant la grossesse. Une telle association exigerait de plus fortes doses d'antithyroïdiens, comme la méthimazole et le propylthiouracile, qui sont reconnus pour passer le placenta et provoquer une hypothyroïdie chez le nourrisson.

Chez les femmes enceintes qui prennent APO-LEVOTHYROXINE, le taux de TSH doit être mesuré environ toutes les 4 semaines durant la première moitié de la grossesse, et au moins une fois entre la 26^e et la 32^e semaine de grossesse, car il est souvent nécessaire d'ajuster la dose de lévothyroxine.

Si le taux de TSH est élevé, la dose de lévothyroxine sodique doit être augmentée. Après la grossesse, la dose peut être ramenée à la dose optimale prescrite avant la conception. Le taux plasmatique de TSH doit être vérifié environ six semaines après l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

De faibles quantités d'hormones thyroïdiennes sont excrétées dans le lait maternel. Même si APO-LEVOTHYROXINE doit être administré avec prudence à une femme qui allaite, les doses prescrites dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive doivent généralement être suffisantes pour assurer le maintien d'une lactation normale.

7.1.3 Enfants

Enfants (de tous âges, y compris les nouveau-nés) : On doit surveiller les paramètres

hémodynamiques lorsqu'un traitement par la lévothyroxine est initié chez des nouveau-nés prématurés de faible poids, car il pourrait s'ensuivre un collapsus circulatoire en raison de l'immaturation de la fonction surrénale.

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 d'une insuffisance thyroïdienne néonatale sur l'intelligence, la croissance globale et le développement. Dès que le diagnostic est posé, il faut instaurer immédiatement le traitement qui sera, en général, poursuivi toute la vie durant. L'objectif du traitement est de maintenir les taux plasmatiques de T₄ totale ou de FT₄ dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales et le taux plasmatique de TSH dans la plage des valeurs normales.

L'utilisation prolongée de doses importantes chez les nourrissons peut être associée à des problèmes tempéramentaux, qui semblent être passagers.

Il faut surveiller de près les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne (taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre et de TSH) pour vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat. La normalisation du taux plasmatique de T₄ est habituellement suivie d'une baisse rapide du taux de TSH. La normalisation du taux de TSH peut toutefois prendre de 2 à 3 mois de plus que celle du taux de T₄, ou même plus. L'augmentation relative du taux plasmatique de TSH est plus marquée dans les premiers mois de la vie, mais peut persister dans une certaine mesure toute la vie durant. Dans des cas exceptionnels, le taux de TSH reste relativement élevé malgré une euthyroïdie clinique et des taux de T₄ totale ou de T₄ libre normaux pour l'âge du patient. Une augmentation de la dose de lévothyroxine sodique pour abaisser le taux de TSH jusqu'à des valeurs normales peut constituer un traitement excessif, ce qui entraînerait des taux plasmatiques élevés de T₄ et les caractéristiques cliniques de l'hyperthyroïdie, notamment irritabilité, augmentation de l'appétit avec diarrhée et insomnie. La synostose crânienne prématurée représente un autre risque d'un traitement excessif prolongé chez les nourrissons.

Hypothyroïdie acquise

La croissance des enfants traités peut reprendre à un rythme plus rapide que normalement (période de rattrapage temporaire). Dans certains cas, ce rattrapage peut suffire pour normaliser la croissance. Toutefois, une hypothyroïdie grave et prolongée peut résulter en une insuffisance staturale à l'âge adulte. Une hormonothérapie substitutive excessive peut accélérer la maturation osseuse, entraînant un avancement disproportionné de l'âge squelettique et une insuffisance staturale à l'âge adulte.

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 d'APO-LEVOTHYROXINE 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 APO-LEVOTHYROXINE doit être interrompu pendant 30 jours de plus et les mesures du taux plasmatique de T₄ et de TSH doivent ensuite être répétées.

7.1.4 Personnes âgées

En raison de la prévalence accrue de maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées, le traitement par la lévothyroxine ne doit pas être amorcé avec la pleine dose de remplacement chez cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Une arythmie auriculaire peut survenir chez les patients âgés. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquemment observée chez les patients surtraités par la lévothyroxine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des doses insuffisantes d'APO-LEVOTHYROXINE peuvent provoquer ou ne pas réussir à supprimer les symptômes d'hypothyroïdie.

Les effets secondaires associés à l'emploi de la lévothyroxine sodique sont principalement causés par une hyperthyroïdie résultant d'un surdosage thérapeutique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'emploi de la lévothyroxine :

Appareil cardiovasculaire :	Palpitations, tachycardie, arythmies, accélération de la fréquence cardiaque et élévation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, angine, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque;
Appareil digestif :	Diarrhée, vomissements et crampes abdominales
Organisme en général :	Fatigue, intolérance à la chaleur, fièvre et sudation excessive;
Troubles du système immunitaire :	Des réactions d'hypersensibilité aux ingrédients inactifs sont survenues chez des patients traités par des hormones thyroïdiennes. Parmi ces réactions, on compte : urticaire, prurit, éruption cutanée, bouffées congestives, œdème de Quincke, divers symptômes gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausée, vomissement et diarrhée), fièvre, arthralgie, maladie sérique, et respiration sifflante. On n'a observé aucune hypersensibilité à la lévothyroxine en tant que telle.
Examens physiques et	Diminution de la densité minérale osseuse, élévations

épreuves de laboratoire :	des épreuves de la fonction hépatique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Augmentation de l'appétit, perte de poids
Appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :	Tremblements, faiblesse musculaire, épiphysiolyse fémorale supérieure chez les enfants; une dose excessive peut entraîner une craniosynostose et une fermeture prématurée de l'épiphyse chez les enfants (résultant en taille adulte comprise)
Système nerveux central :	Céphalées, <i>pseudotumor cerebri</i> , crises convulsives
Troubles psychiatriques :	Hyperactivité, nervosité, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle et insomnie
Appareil reproducteur :	Irrégularités menstruelles, altération de la fertilité;
Appareil respiratoire :	Dyspnée
Troubles de la peau et des phanères :	Alopécie (généralement passagère)
Troubles vasculaires :	Bouffées congestives

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'intensité et l'importance clinique relative des effets notés ci-dessous sont probablement spécifiques aux patients et peuvent varier selon des facteurs comme l'âge, le sexe, la race, les maladies intercurrentes, la dose de l'un ou l'autre des agents de même que les médicaments concomitants et le moment de leur administration. Tout agent qui modifie la synthèse, la sécrétion, la distribution, l'effet sur les tissus cibles, le métabolisme ou l'élimination de l'hormone thyroïdienne peut faire varier la dose thérapeutique optimale d'APO-LEVOTHYROXINE.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

9.4 Interactions médicament-médicament

De nombreux médicaments modifient le comportement pharmacocinétique et le métabolisme de l'hormone thyroïdienne (p. ex. absorption, synthèse, sécrétion, catabolisme, taux de liaison aux protéines et réponse des tissus cibles) et, de ce fait, la réponse thérapeutique à APO-LEVOTHYROXINE. De plus, les hormones thyroïdiennes et l'état thyroïdien peuvent exercer divers effets sur le comportement pharmacocinétique et l'action d'autres médicaments. Une liste d'interactions médicament-axe thyroïdien est présentée au Tableau 5.

La liste d'interactions médicament-axe thyroïdien énumérées au Tableau 5 n'est pas exhaustive en raison de l'arrivée de nouveaux médicaments interagissant avec l'axe thyroïdien ou de la découverte d'interactions inconnues auparavant. Le prescripteur doit en tenir compte et consulter des sources de référence appropriées (p. ex. notices de conditionnement de médicaments nouvellement approuvés, littérature médicale) pour obtenir des renseignements supplémentaires sur d'éventuelles interactions médicamenteuses avec la lévothyroxine.

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des

études sur les interactions médicamenteuses ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles (Interactions médicament axe thyroïdien)

Dénomination propre/commune	Effet
Médicaments susceptibles de réduire la sécrétion de TSH – La réduction n'est pas soutenue et n'induit donc pas d'hypothyroïdie	
Dopamine/agonistes de la dopamine Glucocorticoïdes Octréotide	L'emploi de ces agents peut causer une réduction transitoire de la sécrétion de TSH s'ils sont administrés aux doses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • dopamine à une dose égale ou supérieure à 1 mcg/kg/min; • glucocorticoïdes (hydrocortisone à une dose de 100 mg/jour ou plus, ou l'équivalent); • octréotide à une dose supérieure à 100 mcg/jour.
Médicaments modifiant la sécrétion d'hormones thyroïdiennes	
Médicaments susceptibles de réduire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes et d'induire l'hypothyroïdie	
Aminoglutéthimide Amiodarone Iode (y compris les produits de contraste radiologiques iodés) Lithium Thioamides - Méthimazole - Propylthiouracile (PTU) - Carbimazole Sulfonamides Tolbutamide	<p>Un traitement de longue durée par l'aminoglutéthimide peut entraîner des réductions minimales des taux de T₄ et de T₃ et accroît légèrement le taux de TSH, bien que toutes les valeurs demeurent dans les limites normales chez la plupart des patients.</p> <p>Les agents pour cholécystographie administrés par voie orale et l'amiodarone sont excrétés lentement, et provoquent une hypothyroïdie prolongée par rapport aux produits de contraste iodés administrés par voie parentérale.</p> <p>Les fœtus, les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients euthyroïdiens atteints d'une maladie thyroïdienne sous-jacente (p. ex. maladie de Hashimoto ou maladie de Basedow-Graves préalablement traité par de l'iode radioactif ou par une intervention chirurgicale) font partie des groupes particulièrement à risque d'hypothyroïdie induite par l'iode.</p> <p>Un traitement de longue durée par le lithium peut entraîner l'apparition d'un goitre dans jusqu'à 50 % des cas et d'une hypothyroïdie subclinique ou d'une hypothyroïdie manifeste dans jusqu'à 20 % des cas. Le lithium bloque la libération de T₄ et de T₃ activée par la TSH. Il faut donc surveiller étroitement la fonction thyroïdienne durant l'instauration du traitement par le lithium, une fois l'état du patient stabilisé et pendant le traitement d'entretien par le lithium. Si une hypothyroïdie</p>

Dénomination propre/commune	Effet
	apparaît pendant le traitement par le lithium, il peut être nécessaire de donner une dose d'APO-LEVOTHYROXINE plus élevée que la dose habituelle.
Médicaments susceptibles d'accroître la sécrétion d'hormones thyroïdiennes et d'induire l'hyperthyroïdie	
Amiodarone Iode (y compris les produits de contraste radiologiques iodés)	L'iode et les médicaments contenant des quantités pharmacologiques d'iode peuvent induire l'hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdiens atteints de la maladie de Basedow-Graves et ayant déjà été traités par des agents antithyroïdiens ou chez les patients euthyroïdiens atteints d'autonomie thyroïdienne (p. ex. goitre multinodulaire ou adénome thyroïdien hypersécrétant). L'hyperthyroïdie peut apparaître après plusieurs semaines et persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. L'amiodarone peut induire l'hyperthyroïdie en provoquant une thyroïdite.
Médicaments susceptibles de réduire l'absorption de la T₄ et d'induire l'hypothyroïdie	
Anion/ Résines échangeuses de cations - Sévélamer - Sulfonate de polystyrène Antiacides - Hydroxydes d'aluminium et de magnésium - Siméthicone Séquestrants des acides biliaires - Cholestyramine - Colestipol Carbonate de calcium Sulfate ferreux Carbonate de lanthane Orlistat Sucralfate	L'usage concomitant réduit parfois l'efficacité de la lévothyroxine, car ces agents peuvent se lier à cette dernière et retarder ou prévenir son absorption, d'où le risque d'hypothyroïdie. Le carbonate de calcium peut former un chélate insoluble avec la lévothyroxine, et le sulfate ferreux forme vraisemblablement un complexe fer-thyroxine. La lévothyroxine et ces agents doivent être administrés à au moins quatre (4) heures d'intervalle. Il faut surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent de l'orlistat et de la lévothyroxine en concomitance. Une hypothyroïdie et (ou) une réduction de la maîtrise de l'hypothyroïdie peut survenir. Cela pourrait s'expliquer par une diminution de l'absorption des sels d'iode et (ou) de la lévothyroxine, bien que ce ne soit pas prouvé.
Médicaments pouvant altérer le transport plasmatique de la T₄ et de la T₃; cependant, le taux de T₄ libre demeure dans la plage des valeurs normales, de sorte que le patient demeure euthyroïdien	
Clofibrate Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes Œstrogènes (oraux) Héroïne/méthadone 5-Fluorouracile	Médicaments susceptibles d'accroître le taux de TBG* plasmatique

Dénomination propre/commune	Effet
Mitotane Tamoxifène	
Androgènes/stéroïdes anabolisants Asparaginase Glucocorticoïdes Acide nicotinique à libération lente	Médicaments susceptibles de réduire le taux de TBG plasmatique
Médicaments susceptibles de causer une substitution du site de liaison aux protéines	
Furosémide (à une dose supérieure à 80 mg par voie intraveineuse) Héparine Hydantoïnes Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Fénamates - Phénylbutazone - Salicylates (à une dose dépassant 2 g par jour)	L'administration concomitante de ces agents et de lévothyroxine produit initialement une élévation passagère du taux de T ₄ libre. Le taux plasmatique de T ₄ diminue et les taux de T ₄ libre et de TSH se normalisent si l'administration est continue, de sorte que les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Les salicylates empêchent la T ₄ et la T ₃ de se lier à la TBG et à la transthyrétine. Après une élévation initiale du taux de T ₄ libre, le taux plasmatique de T ₄ libre revient à la normale lorsque des concentrations plasmatiques thérapeutiques constantes de salicylates sont atteintes, malgré une diminution du taux de T ₄ totale pouvant aller jusqu'à 30 %.
Médicaments susceptibles de modifier le métabolisme de la T₄ et de la T₃	
Médicaments susceptibles d'accroître le métabolisme hépatique et d'induire l'hypothyroïdie	
Carbamazépine Hydantoïnes Phénobarbital Rifampine Ritonavir	La stimulation de l'activité enzymatique microsomale à l'origine du métabolisme hépatique des médicaments peut augmenter la dégradation de la lévothyroxine par le foie et, de ce fait, les besoins en lévothyroxine. La phénytoïne et la carbamazépine réduisent le degré de liaison de la lévothyroxine aux protéines plasmatiques, ce qui peut faire diminuer de 20 à 40 % les taux de T ₄ totale et de FT ₄ , mais la majorité des patients ont des taux plasmatiques normaux de TSH et sont cliniquement euthyroïdiens. Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'interaction possible entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine, laquelle se manifestait par des taux élevés de TSH et une hypothyroïdie. On doit donc surveiller les taux de TSH chez les patients traités par la lévothyroxine, au moins pendant le premier mois après l'initiation et (ou) l'abandon d'un traitement par le ritonavir, et la dose de lévothyroxine doit être ajustée au besoin.
Médicaments susceptibles de réduire l'activité de la T₄ 5'-déiodinase	

Dénomination propre/commune	Effet
Amiodarone Bêta-bloquants (p. ex. propranolol à une dose de plus de 160 mg par jour) Glucocorticoïdes (p. ex. dexaméthasone à une dose supérieure ou égale à 4 mg par jour) Propylthiouracile (PTU)	L'emploi de ces inhibiteurs d'enzymes réduit la conversion périphérique de T ₄ en T ₃ , abaissant ainsi le taux de T ₃ . Toutefois, le taux plasmatique de T ₄ est généralement normal, mais subit parfois une légère élévation. Si de fortes doses de propranolol (plus de 160 mg par jour) sont administrées, les taux de T ₃ et de T ₄ varient légèrement, le taux de TSH demeure normal et les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Il faut mentionner que l'action de certains bêta-bloquants peut être modifiée si le patient hypothyroïdien devient euthyroïdien. L'emploi de courte durée de glucocorticoïdes à de fortes doses peut causer une réduction de 30 % du taux plasmatique de T ₃ et une variation minime du taux plasmatique de T ₄ . Cependant, l'emploi de longue durée de glucocorticoïdes peut induire une légère diminution des taux de T ₃ et de T ₄ par suite d'une production moindre de TBG (voir ci-dessus).
Divers	
Anticoagulants (oraux) - Dérivés de la coumarine - Dérivés de l'indandione	Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, renforçant ainsi les effets des anticoagulants oraux. Par conséquent, la dose d'anticoagulants doit parfois être diminuée lorsque l'hypothyroïdie est corrigée ou lorsque la dose de lévothyroxine sodique est augmentée. 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.
Antidépresseurs - Tricycliques (p. ex. amitriptyline) - Tétracycliques (p. ex. maprotiline) - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. sertraline)	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. Les effets toxiques sont entre autres un risque accru d'arythmies cardiaques et de stimulation du système nerveux central (SNC); le début d'action des agents tricycliques peut être plus rapide. L'usage de sertraline chez des patients prenant de la lévothyroxine dont l'état est stabilisé peut accroître les besoins en lévothyroxine.
Agents antidiabétiques - Biguanides - Méglitinides - Sulfonylurées - Thiazolidinediones	L'emploi de lévothyroxine avec des agents antidiabétiques ou de l'insuline peut accroître les besoins en agents antidiabétiques ou en insuline. Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est recommandée, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est instaurée, modifiée ou arrêtée.

Dénomination propre/commune	Effet
- Insuline	
Glucosides cardiotoniques	Les taux plasmatiques de glucosides digitaliques peuvent diminuer en cas d'hyperthyroïdie ou lors du passage de l'hypothyroïdie à l'euthyroïdie; il faut alors augmenter la dose de glucosides digitaliques glycosides. L'effet thérapeutique des glucosides digitaliques peut être réduit par APO-LEVOTHYROXINE.
Cytokines - Interféron alpha - Interleukine 2	Le traitement par l'interféron alpha provoque la formation d'anticorps microsomaux antithyroïdiens chez 20 % des patients et, dans certains cas, des épisodes d'hypothyroïdie ou d'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 associée à une thyroïdite indolore transitoire chez 20 % des patients. Aucun cas de dysfonctionnement thyroïdien induit par les interférons bêta et gamma n'a été signalé.
Hormones de croissance - Somatrophine	L'emploi excessif d'hormones thyroïdiennes combiné à des hormones de croissance peut accélérer la fermeture épiphysaire. L'hypothyroïdie non traitée peut toutefois affecter la réponse à l'hormone de croissance.
Kétamine	L'emploi concomitant de ce médicament peut provoquer une hypertension et une tachycardie marquées; la prudence est recommandée si la kétamine est administrée à des patients traités par des hormones thyroïdiennes.
Agents bronchodilatateurs à base de méthylxanthine - (p. ex. théophylline)	La clairance de la théophylline peut être réduite en cas d'hypothyroïdie; elle se normalise lorsque l'état d'euthyroïdie est rétabli.
Produits de contraste radiologiques	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire le captage des isotopes. ^{123}I , ^{131}I et $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
Agents sympathomimétiques	L'utilisation concomitante est susceptible d'amplifier les effets des agents sympathomimétiques ou de l'hormone thyroïdienne. Les hormones thyroïdiennes peuvent accroître le risque d'insuffisance coronarienne lorsque des agents sympathomimétiques sont administrés à des patients atteints d'une coronaropathie.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	Il est possible que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. imatinib, sunitinib) réduisent la concentration sérique de la lévothyroxine (thyroxine).

Dénomination propre/commune	Effet
Inhibiteurs de la pompe à protons	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.
Hydrate de chloral Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide 6-Mercaptopurine Nitroprusside <i>p</i> -Aminosalicylate de sodium Perphénazine Résorcinol (usage topique abusif) Diurétiques thiazidiques	Ces agents sont associés à des variations des taux d'hormones thyroïdiennes et (ou) de TSH par divers mécanismes.

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation de certains aliments peut nuire à l'absorption de la lévothyroxine et nécessiter des ajustements de la dose. La farine de soya (contenue dans les préparations pour nourrissons), les graines de coton, les noix, le calcium, le jus d'orange enrichi de calcium et les fibres alimentaires peuvent se lier à la lévothyroxine sodique et réduire son absorption dans le tractus gastro-intestinal.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Il est connu que certains médicaments ou fractions modifient les taux plasmatiques de TSH, de T_4 et de T_3 et peuvent ainsi influencer sur l'interprétation des épreuves de laboratoire de la fonction thyroïdienne (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les changements au niveau des taux de globuline liant la thyroxine (TBG) doivent être pris en considération lorsqu'on interprète les valeurs de T_4 et T_3 . Des médicaments comme les œstrogènes et les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes augmentent le taux de globuline liant la thyroxine (TBG) plasmatique. Le taux de TBG peut aussi augmenter pendant une grossesse et en présence d'une hépatite infectieuse ou d'une porphyrie intermittente aiguë. Une diminution du taux de TBG peut être observée dans les cas de néphrose, d'hypoprotéïnémie grave, d'atteinte hépatique grave, d'acromégalie de même qu'après une androgénothérapie ou une corticothérapie. Des cas d'hyper- ou d'hypothyroïdisme familial ont aussi été décrits. L'incidence de carence en TBG est d'environ 1 sur 9 000. Certains médicaments comme les salicylates inhibent la liaison de la T_4 aux protéines. Dans de tels cas, il faut mesurer le taux d'hormones non liées (libres) et (ou) l'indice de T_4 libre.

La persistance de signes cliniques et biochimiques d'hypothyroïdie en dépit de doses de remplacement suffisantes laisse croire à une mauvaise observance du traitement, une

malabsorption, des interactions médicamenteuses ou encore une diminution de la puissance de la préparation en raison d'un mauvais entreposage.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La synthèse et la sécrétion des principales hormones thyroïdiennes, la T_3 et la T_4 , par la glande thyroïde normale sont régulées par des mécanismes de rétroaction complexes de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. La sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde est induite par l'action de la thyrostimuline (*thyroid stimulating hormone*, TSH), qui est produite par l'antéhypophyse. La sécrétion de TSH est à son tour contrôlée par la thyrolibérine (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) produite par l'hypothalamus, par les hormones thyroïdiennes circulantes, et possiblement par d'autres mécanismes. Les hormones thyroïdiennes en circulation dans le sang agissent comme des inhibiteurs par rétrocontrôle de la sécrétion de la TSH et de la TRH.

Ainsi, lorsque les taux plasmatiques de T_3 et de T_4 augmentent, la sécrétion de TSH et de TRH diminue. Réciproquement, lorsque les concentrations plasmatiques d'hormone thyroïdienne diminuent, la sécrétion de TSH et de TRH augmente. L'administration d'hormones thyroïdiennes exogènes à des personnes euthyroïdiennes entraîne la suppression de la sécrétion d'hormone thyroïdienne endogène.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions physiologiques ne sont pas encore tout à fait élucidés, mais on croit que ces hormones agiraient surtout en régissant la transcription de l'ADN et la synthèse des protéines. La T_3 et la T_4 sont transportées dans les cellules par des mécanismes passifs et des mécanismes actifs. La T_3 du cytoplasme cellulaire et la T_3 produite à partir de la T_4 à l'intérieur de la cellule diffusent dans le noyau et se lient aux protéines des récepteurs thyroïdiens, qui semblent être surtout attachées à l'ADN. La liaison aux récepteurs mène à l'activation ou à la suppression de la transcription de l'ADN, modifiant ainsi les quantités d'ARNm et de protéines résultantes. Les variations des concentrations de protéines entraînent les changements métaboliques observés dans les organes et les tissus.

Les hormones thyroïdiennes stimulent la consommation d'oxygène de la plupart des tissus corporels et augmentent le métabolisme basal tout comme le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Ainsi, elles influent grandement sur chaque système organique et sont d'une importance particulière dans le développement du système nerveux central. Les hormones thyroïdiennes semblent aussi avoir un effet direct sur les tissus, notamment l'augmentation de la contractilité myocardique et la diminution de la résistance vasculaire systémique.

Les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes proviennent surtout de la T_3 , issue en grande partie (environ 80 %) de la désiodation de la T_4 dans les tissus périphériques. Environ 70 à 90 % de la T_3 périphérique est produite par la monodésiodation de la T_4 en position 5 (cycle externe). La monodésiodation périphérique de la T_4 en position 5 (cycle interne) entraîne la formation de la triiodothyronine inverse (rT_3), qui n'a aucune activité calorigène.

La lévothyroxine, à des doses adaptées selon la réponse du patient, est efficace comme hormonothérapie substitutive ou supplétive dans les cas d'hypothyroïdie, quelle qu'en soit la cause, sauf l'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite

subaiguë.

La lévothyroxine est aussi efficace comme agent supprimeur de la sécrétion de TSH par l'hypophyse dans le traitement ou la prévention de la maladie de Hashimoto et comme adjuvant dans la prise en charge du cancer de la thyroïde bien différencié TSH-dépendant (voir [1 INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption:

Peu d'études cliniques ont permis d'évaluer la cinétique de l'hormone thyroïdienne administrée par voie orale. Chez l'animal, les sites d'absorption les plus actifs semblent le jéjunum proximal et moyen. La T₄ n'est pas absorbée dans l'estomac et peu ou pas dans le duodénum. Il ne semble pas y avoir d'absorption de T₄ dans le côlon distal chez l'animal. Un certain nombre d'études effectuées chez l'humain ont confirmé l'importance d'un jéjunum et d'un iléon intacts pour l'absorption de la T₄ et font état d'une certaine absorption dans le duodénum. Des études basées sur diverses méthodes (excrétion de marqueur fécal de T₄ radio-iodée, équilibration et aire sous la courbe [ASC]) ont montré que le degré d'absorption de la dose administrée varie de 48 à 80 %. Le degré d'absorption augmente à jeun et diminue en présence de syndromes de malabsorption, comme la maladie cœliaque (c.-à-d., sprue, entéropathie au gluten).

L'absorption peut aussi diminuer avec l'âge. Le degré d'absorption de la T₄ dépend de la composition du produit de même que de la nature du contenu intestinal, de la flore intestinale, y compris les protéines plasmatiques et les facteurs alimentaires solubles qui se lient à l'hormone thyroïdienne et en empêchent la diffusion. Une diminution de l'absorption peut résulter de l'administration de préparations pour nourrisson à base de soya, de sulfate ferreux, de sulfonate de polystyrène sodique, d'hydroxyde d'aluminium, de sucralfate ou de séquestrants des acides biliaires. L'absorption de la T₄ après son administration par voie intramusculaire est variable. La biodisponibilité relative d'APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique) en comprimés, par rapport à une dose nominale équivalente de lévothyroxine sodique en solution prise par voie orale, est d'environ 93 %.

Distribution:

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 plasmatiques, y compris la TBG (*thyroxine-binding globulin*), la TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*) et la TBA (albumine). La T₄ se lie plus complètement et plus fortement aux protéines plasmatiques 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 taux plasmatiques plus élevés, la clairance métabolique plus lente et la demi-vie d'élimination plasmatique plus longue de cette hormone.

Certains médicaments et états physiologiques peuvent modifier la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et (ou) les concentrations de protéines plasmatiques disponibles pour se lier à l'hormone thyroïdienne. On doit tenir compte de ces effets dans l'interprétation des résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Métabolisme :

Le foie est le principal site de dégradation des deux hormones. La T₃ et la T₄ forment des produits de conjugaison avec l'acide glucuronique et 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 sous forme 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 la T₃ et de la 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.

Élimination :

Les hormones thyroïdiennes sont principalement éliminées par les reins. La T₄ est éliminée lentement de l'organisme (voir Tableau 6) et a une demi-vie de 6 à 7 jours. La T₃ a une demi-vie de 1 à 2 jours.

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

Hormone	Rapport dans la thyroglobuline	Puissance biologique	t _{1/2} (jours)	Taux de liaison aux protéines (%) ²
Lévothyroxine, T ₄	10 à 20	1	6 7 ¹	99,96
Liothyronine, T ₃	1	4	≤ 2	99,5

¹ De 3 à 4 jours en présence d'hyperthyroïdie, de 9 à 10 jours en cas d'hypothyroïdie
² Y compris la TBG (globuline liant la thyroxine), la TBPA (préalbumine fixant la thyroxine) et la TBA (albumine fixant la thyroxine)

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

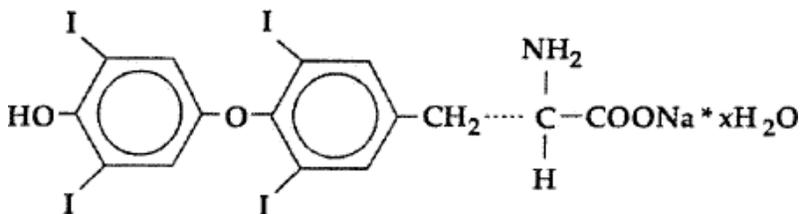
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lévothyroxine sodique

Dénomination chimique : Hydrate de sel monosodique du O-(4-hydroxy-3,5-diiodophényl)-3,5-diiodo-L-tyrosine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{10}I_4N NaO_4 \cdot H_2O$, 798,85 g/mol (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La lévothyroxine sodique est une poudre presque blanche ou jaune à brunâtre, ou une poudre fine et cristalline légèrement hygroscopique. La lévothyroxine sodique est légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et insoluble dans l'éther à une température de $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7. Résumé des données démographiques lors des études cliniques portant sur des indications précises

Auteur/titre de l'article	Type d'étude	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets à l'étude (n)	Nombre de sujets à l'étude (n)	Sexe
Kabadi UM., 1994/ "Optimal L-thyroxine dose in primary hypothyroidism".	Longitudinale	25 à 200 mcg/jour Voie orale	186	ND (25 à 84 ans)	152 M/34 F

Auteur/titre de l'article	Type d'étude	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets à l'étude (n)	Nombre de sujets à l'étude (n)	Sexe
Kabadi UM., 1989/ "Optimal L-thyroxine dose in hypothyroidism".	Longitudinale	50 à 200 mcg/jour Voie orale	156*	ND (25 à 84 ans)	133 M/23 F
Kabadi UM, Jackson T., 1995/ "TSH predictor in hypothyroidism".	Longitudinale	25 à 225 mcg/jour Voie orale	192	ND (25 à 84 ans)	171 M/21 F
Hennessey J, et al., 1985/ "Equivalency of two L thyroxine preparations".	Croisée	50 à 200 mcg/jour Voie orale	34	ND	ND
Fish LH, et al., 1987/ "Replacement dose in hypothyroidism".	Longitudinale	25 à 150 mcg/jour Voie orale	19	ND	ND
Ain KG, et al., 1996/ "Effects of restrictive formulary".	Longitudinale	Groupe avec restriction (n = 87) : 1,9 ± 0,1 mcg/kg/jour Groupe sans restriction (n = 148) : 2,0 ± 0,1 mcg/kg/jour Voie orale	241	Groupe avec restriction (n = 89) : 39,3 ± 2,4 ans (plage ND) Groupe sans restriction (n = 152) : 44,2 ± 1,3 ans (plage ND)	74 M/167 F
Ain KG, et al., 1993/ "TFTs affected by time of blood sampling".	Longitudinale	150 à 200 mcg/jour Voie orale	51	ND	ND

Auteur/titre de l'article	Type d'étude	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets à l'étude (n)	Nombre de sujets à l'étude (n)	Sexe
Liu X-Q, et al., 1998/ "Effects of L-thyroxine on serum lipoproteins".	Longitudinale	183 (moyenne) Voie orale	10	183 (moyenne) Voie orale	2 M/8 F
* Article considéré comme une publication antérieure de la population de patients présentée dans Kabadi, 1994. Les 156 patients décrits ne sont pas ajoutés au nombre total de patients. ND = non divulgué					

Les études publiées présentées dans cette section étayent l'efficacité de la lévothyroxine (levothyroxine sodique) dans le traitement de l'hypothyroïdie. Elles sont considérées comme des études ayant au moins certaines des caractéristiques des essais adéquats et bien contrôlés tels qu'ils sont définis dans les Bonnes pratiques cliniques énoncées par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Les études cliniques contrôlées sont principalement des : 1) études menées afin d'évaluer la réponse biochimique à la lévothyroxine sodique chez des patients hypothyroïdiens et la corrélation entre la dose clinique optimale et l'hypothyroïdie; 2) études classiques menées chez des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients chez qui le médicament utilisé comme traitement remplaçait une autre marque contenant le même ingrédient actif; et 3) études visant à analyser les caractéristiques dose-réponse chez des patients hypothyroïdiens recevant un traitement substitutif par la lévothyroxine sodique ou chez des patients recevant la lévothyroxine sodique comme traitement suppressif de la sécrétion de TSH. Dans tous les cas, des paramètres d'évaluation biochimique objectifs (p. ex. taux de TSH, taux de T₄, etc.), qui minimisent l'effet du hasard ou des biais sur les résultats, ont été utilisés pour vérifier l'efficacité de la lévothyroxine sodique comme traitement substitutif ou suppressif.

14.2 Résultats de l'étude

Les résultats des études indiquent que si la dose est ajustée avec soin en fonction d'un paramètre d'évaluation biochimique objectif, la lévothyroxine sodique est efficace tant comme traitement de départ que d'entretien chez les adultes hypothyroïdiens. Dans l'ensemble, les doses moyennes de remplacement. Voir [14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude](#).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, avec permutation et en trois groupes (une période avec le produit à l'étude et deux avec le produit de référence) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Les concentrations sériques totales de lévothyroxine ont été mesurées, et la vitesse ainsi que le degré d'absorption ont été comparés après l'administration d'une seule dose orale (2 x 300 mcg) d'APO-LEVOTHYROXINE (Apotex Inc.) et de SYNTHROID® (BGP Pharma ULC). Les résultats obtenus de 47 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lévothyroxine totale (valeur initiale corrigée) (2 x 300 mcg de lévothyroxine sodique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₄₈ (ng•h/mL)	1 638,6 1 689,9 (24,4)	1 529,4 1 572,5 (22,1)	107,14	102,44-112,06
C _{max} (ng/mL)	58,8 60,3 (21,6)	55,4 56,2 (15,4)	106,16	102,33-110,13
T _{max} ³ (h)	3,00 (1,50-6,00)	3,50 (1,00-10,00)		
¹ Comprimés APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique) à 300 mcg (Apotex Inc.). ² SYNTHROID® (lévothyroxine sodique) en comprimés à 300 mcg (BGP Pharma ULC) a été acheté au Canada. ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination de la lévothyroxine, il n'était pas possible de calculer avec exactitude l'ASC _i et la T _{1/2} à partir des données obtenues dans cette étude.				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, avec permutation et en trois périodes (une période avec le produit à l'étude et deux avec le produit de référence) a été menée auprès de sujets masculins nourris et en bonne santé. Les concentrations sériques totales de lévothyroxine ont été mesurées, et la vitesse ainsi que le degré d'absorption ont été comparés après l'administration d'une seule dose orale (2 x 300 mcg) d'APO-LEVOTHYROXINE (Apotex Inc.) et de SYNTHROID® (BGP Pharma ULC). Les résultats obtenus de 47 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lévothyroxine totale (valeur initiale corrigée) (2 x 300 mcg de lévothyroxine sodique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₄₈ (ng•h/mL)	1 090,1 1 135,3 (26,7)	1 048,4 1 090,6 (25,6)	104,0	98,3-110,0
C _{max} (ng/mL)	35,3 36,8 (25,6)	36,5 37,6 (23,2)	96,8	92,0-101,8
T _{max} ³ (h)	4,50 (2,50-24,00)	4,50 (1,50-24,00)		

Lévothyroxine totale (valeur initiale corrigée) (2 x 300 mcg de lévothyroxine sodique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
¹ Comprimés APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique) à 300 mcg (Apotex Inc.). ² SYNTHROID® (lévothyroxine sodique) en comprimés à 300 mcg (BGP Pharma ULC) a été acheté au Canada. ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination de la lévothyroxine, il n'était pas possible de calculer avec exactitude l'ASC _i et la T _{1/2} à partir des données obtenues dans cette étude.				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, avec permutation et en trois groupes (une période avec le produit à l'étude et deux avec le produit de référence) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Les concentrations sériques totales de lévothyroxine ont été mesurées, et la vitesse ainsi que le degré d'absorption ont été comparés après l'administration d'une seule dose orale (6 x 100 mcg) d'APO-LEVOTHYROXINE (Apotex Inc.) et de SYNTHROID® (BGP Pharma ULC). Les résultats obtenus de 48 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lévothyroxine totale (valeur initiale corrigée) (6 x 100 mcg de lévothyroxine sodique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₄₈ (ng•h/mL)	1 744,5 1 774,9 (19,4)	1 714,1 1 747,0 (21,2)	101,8	97,9-105,8
C _{max} (ng/mL)	62,0 63,0 (18,7)	61,6 62,7 (19,7)	100,6	97,5-103,9
T _{max} ³ (h)	3,00 (1,50-12,00)	3,00 (1,50-12,00)		
¹ Comprimés APO-LEVOTHYROXINE (lévothyroxine sodique) à 100 mcg (Apotex Inc.). ² SYNTHROID® (lévothyroxine sodique) en comprimés à 100 mcg (BGP Pharma ULC) a été acheté au Canada. ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination de la lévothyroxine, il n'était pas possible de calculer avec exactitude l'ASC _i et la T _{1/2} à partir des données obtenues dans cette étude.				

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. Monographie de SYNTHROID[®], comprimés de lévothyroxine sodique à 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 137 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg et 300 mcg. Numéro de contrôle : 238350. BGP Pharma ULC; date de révision : 8 octobre 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-LEVOTHYROXINE

Comprimés de lévothyroxine sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-LEVOTHYROXINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-LEVOTHYROXINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Les hormones thyroïdiennes, dont **APO-LEVOTHYROXINE**, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids. Ces médicaments peuvent causer des manifestations toxiques graves ou même potentiellement mortelles.

Pour quoi APO-LEVOTHYROXINE est-il utilisé?

- Pour traiter l'hypothyroïdie. Cet état survient lorsque la grande thyroïde ne produit pas suffisamment de l'hormone thyroxine;
- Pour traiter certains types de cancer de la thyroïde. Pour ces patients, APO-LEVOTHYROXINE est administré en association avec une chirurgie et un traitement par l'iode radioactif.

Comment APO-LEVOTHYROXINE agit-il?

APO-LEVOTHYROXINE contient de la lévothyroxine sodique, une hormone artificielle identique à l'hormone thyroxine qui est produite par la glande thyroïde normale.

En hypothyroïdie, la glande thyroïde ne produit pas suffisamment de thyroxine. Ceci provoque une diminution d'hormones thyroïdiennes dans le sang, ce qui entraîne des changements au niveau du métabolisme et du bon fonctionnement de plusieurs organes. APO-LEVOTHYROXINE aide à remplacer ou substituer la thyroxine dans l'organisme.

En général, le traitement substitutif (de remplacement) doit être suivi toute la vie durant.

Quels sont les ingrédients dans APO-LEVOTHYROXINE?

Ingrédients médicinaux : Lévothyroxine sodique

Ingrédients non médicinaux : Bleu FD&C n° 1 (300 mcg), cellulose microcristalline, colorants (laque d'aluminium) jaune D&C n° 10 (300 mcg), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, jaune FD&C n° 6 et stéaryl fumarate de sodium.

La plupart des concentrations d'APO-LEVOTHYROXINE contiennent aussi des colorants. Ces colorants varient selon chaque concentration.

APO-LEVOTHYROXINE est offert sous les formes posologiques qui suivantes :

Comprimés : 100 mcg et 300 mcg

Ne prenez pas APO-LEVOTHYROXINE si :

- vous êtes allergique aux hormones thyroïdiennes ou à tout autre ingrédient dans la composition d'APO-LEVOTHYROXINE;
- vous souffrez de thyrotoxicose, aussi appelée glande thyroïde hyperactive;
- vous avez récemment subi :
 - une crise cardiaque,
 - une myocardite aiguë (inflammation/enflure du muscle cardiaque), ou
 - pancardite aiguë (inflammation/enflure générale du cœur);
- vous souffrez d'insuffisance surrénale non corrigée ou non traitée, une affection où vos glandes surrénales ne produisent pas assez de l'hormone cortisol;
- vous êtes enceinte et vous utilisez aussi des médicaments pour traiter une glande thyroïde hyperactive.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LEVOTHYROXINE. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir; il faudra probablement augmenter votre dose;
- vous souffrez d'un problème cardiaque, qu'il ait ou non été traité, en particulier des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque et de durcissement des artères;
- vous avez d'autres problèmes médicaux, qu'ils aient ou non été traités, dont :
 - l'hypertension,
 - l'ostéoporose,
 - les troubles de la coagulation,
 - des antécédents d'affections de la thyroïde, des glandes surrénales et (ou) de l'hypophyse.
- vous présentez des signes ou symptômes de troubles psychotiques;
- vous preniez auparavant une autre marque de lévothyroxine;
- vous êtes une femme recevant un traitement de longue durée : il existe un risque de diminution de votre densité osseuse;
- vous développez un coma myxœdème, une urgence médicale, qui est un type d'hyperthyroïdie sévère.
- vous souffrez de syndromes de malabsorption (incapacité d'absorber les nutriments, les vitamines et les minéraux à partir du tractus intestinal à la circulation sanguine), car l'absorption d'APO-LEVOTHYROXINE sera réduite.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Diabète : Si vous recevez un traitement pour votre diabète, il faudra peut-être modifier votre dose de médicament antidiabétique oral après le début de votre traitement par APO-LEVOTHYROXINE. Vous devrez surveiller les taux de sucre dans votre sang et votre urine, comme votre médecin vous l'indiquera, et lui signaler immédiatement tout changement.

Intervention chirurgicale : Vous devez informer votre professionnel de la santé de toute intervention chirurgicale (y compris une chirurgie dentaire) que vous devez subir. Avant l'intervention chirurgicale, avisez votre dentiste ou votre chirurgien que vous prenez APO-LEVOTHYROXINE.

Allaitement : De faibles quantités d'hormones thyroïdiennes sont excrétées dans le lait maternel. Néanmoins, vous pouvez continuer à prendre APO-LEVOTHYROXINE pendant l'allaitement. En réalité, vous ne devez pas cesser votre traitement, car les taux normaux d'hormones thyroïdiennes assureront le maintien d'une lactation normale.

Analyses sanguines : Vous devrez subir des analyses sanguines sur une base régulière pendant la prise d'APO-LEVOTHYROXINE, afin de déterminer si vous recevez la bonne dose. Les résultats de ces analyses aideront votre médecin à déterminer comment votre traitement affecte votre sang.

Si vous êtes enceinte, vous devrez subir des analyses sanguines environ toutes les 4 semaines durant la première moitié de la grossesse, et au moins une fois par semaine entre la 26^e et la 32^e semaine de grossesse. Selon les résultats de ces analyses sanguines, votre dose d'APO-LEVOTHYROXINE pourrait devoir être ajustée.

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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : APO-LEVOTHYROXINE peut affecter votre capacité à conduire et à utiliser les machines. Avant d'entreprendre des tâches exigeant une vigilance particulière, attendez de savoir comment APO-LEVOTHYROXINE vous affecte.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-LEVOTHYROXINE :

- Suppléments nutritifs, comme :
 - carbonate de calcium
 - sulfate ferreux
 - vitamine B3 (niacine/acide nicotinique)
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, y compris l'hypertension, comme :
 - glucosides digitaliques (p. ex. digoxine)
 - bêtabloquants comme le propranolol, l'aténolol et le métoprolol
 - anticoagulants (éclaircisseurs de sang), comme la warfarine et l'héparine
 - amiodarone
 - nitroprussiate
 - diurétiques comme le furosémide
- Médicaments pour traiter le diabète, y compris l'insuline, le tolbutamide et d'autres médicaments hypoglycémiant
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles digestifs comme :
 - antiacides renfermant 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 abaisser les taux de cholestérol élevés comme :
 - colestipol

- cholestyramine
 - lovastatine
- Médicaments pour abaisser les taux de phosphore dans le sang comme :
 - polystyrène sulfonate de sodium
 - sévélamer
 - carbonate de lanthane
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale et les crises convulsives comme :
 - antidépresseurs comme la sertraline, la maprotiline et l'amitriptyline
 - lithium
 - perphénazine
 - carbamazépine
 - diazépam
 - méthadone, héroïne
 - phénobarbital
 - aminoglutéthimide
 - hydantoïnes
- Médicaments utilisés pour traiter certains cancers comme :
 - inhibiteurs de la tyrosine kinase comme l'imatinib et le sunitinib
 - tamoxifène
 - 5-flurouracile
 - mitotane
 - mercaptopurine
 - octréotide
 - Interféron alpha (IFN-α)
 - Interleukin-2
- Médicaments utilisés pour la perte de poids, y compris l'orlistat et d'autres pilules minceur
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies inflammatoires comme :
 - glucocorticoïdes (y compris les corticostéroïdes, comme la dexaméthasone et la prednisone)
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens comme les fénamates, le phénylbutazone et les salicylates
- Iodure, qui est utilisé en imagerie comme les radiographies et les tomodensitométries
- Médicaments contre l'asthme et d'autres problèmes respiratoires
- Médicaments contre le rhume, les problèmes de sinus, le rhume des foies ou autres allergies (y compris les gouttes nasales et les vaporisateurs nasaux)
- Un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos, appelé dopamine
- Médicaments pour traiter les infections bactériennes, virales ou fongiques, comme :
 - un médicament pour traiter le VIH et le SIDA appelé ritonavir
 - médicaments pour traiter la tuberculose comme le para-aminosalicylate et l'éthionamide
 - sulfamides
 - rifampine
 - résorcinol
- Hormones comme :
 - estrogènes pris par voie orale, y compris les pilules anticonceptionnelles
 - hormones de croissance comme la somatotropine
 - hormones de développement musculaire, y compris les stéroïdes anabolisants

- Autres médicaments utilisés pour traiter les problèmes thyroïdiens comme :
 - méthimazole ou carbimazole
 - propylthiouracile (PTU)

Certains médicaments peuvent modifier les résultats des analyses sanguines qui sont effectuées pour mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes (épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne). Il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez au moment des prélèvements sanguins et avez pris peu de temps auparavant.

La consommation de certains aliments comme la farine de soya, les préparations pour nourrissons à base de soya, les graines de coton, les noix et les fibres alimentaires peut réduire l'absorption de la lévothyroxine. Un ajustement de la dose pourrait alors être nécessaire.

Comment prendre APO-LEVOTHYROXINE :

- Exactement selon les directives de votre médecin.
- Prenez votre dose une fois par jour au même moment tous les jours.
- Vous devriez prendre votre dose sur un estomac vide, de 30 minutes à 1 heure avant le déjeuner.
- Étant donné que les aliments et les boissons peuvent considérablement modifier l'absorption d'APO-LEVOTHYROXINE, si vous choisissez de prendre votre dose avec des aliments ou des breuvages, assurez-vous de toujours la prendre de la même façon. Vous devez être constant avec la prise de votre dose.
- Avalez le comprimé entier avec un grand verre d'eau.
- Si vous utilisez d'autres médicaments, votre professionnel de la santé pourrait recommander que vous preniez APO-LEVOTHYROXINE 4 heures avant ou 4 heures après ces autres médicaments.

Si votre nourrisson ou votre enfant ne peut pas avaler les comprimés APO-LEVOTHYROXINE entiers, ils peuvent tout de même prendre ce médicament. Pour ces patients, suivez les étapes suivantes pour préparer la dose :

- Écrasez le ou les comprimé(s),
 - mélangez le ou les comprimé(s) fraîchement écrasé(s) dans environ 5 à 10 mL d'eau, de lait maternel ou de préparation pour nourrisson ne renfermant pas de soya.
 - donnez à l'enfant avec une cuiller ou un compte-gouttes;
- OU**
- saupoudrez le ou les comprimé(s) fraîchement écrasé(s) sur une petite quantité de nourriture, comme de la compote de pommes.
- Évitez de mélanger APO-LEVOTHYROXINE avec les aliments ou les préparations pour nourrissons renfermant de grandes quantités de soya, de fibres alimentaires ou de fer.
- **Ne pas entreposer le mélange pour aucune période de temps.**

Dose habituelle :

La dose habituelle d'APO-LEVOTHYROXINE diffère d'un patient à l'autre. Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient le mieux. Votre dose dépendra de :

- votre âge,
- votre poids,
- le type de votre état thyroïdien,
- toute autre maladie dont vous seriez affligé(e) (y compris si vous êtes enceinte),

- depuis combien de temps vous présentez des symptômes de troubles de la thyroïde, et
- la gravité de vos symptômes.

Le traitement commence généralement par une faible dose qui est augmentée graduellement pour prévenir les effets secondaires.

La dose d'un enfant changera au fur et à mesure qu'il grandira et vieillira.

Ne changez pas la quantité d'APO-LEVOTHYROXINE que vous prenez, ni la fréquence à laquelle vous le prenez, sauf sur indication de votre professionnel de la santé.

Ne cessez pas de prendre APO-LEVOTHYROXINE sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

Surdosage :

Vous pourriez ne ressentir des symptômes de surdosage que quelques jours après avoir pris trop d'APO-LEVOTHYROXINE.

Les signes et symptômes d'un surdosage pourraient inclure : perte de poids, augmentation de l'appétit, palpitations cardiaques (battements cardiaques rapides ou irréguliers), nervosité, diarrhée, crampes abdominales, sudation, rythme cardiaque rapide, fièvre, changements des saignements menstruels, convulsions et crises épileptiques. Le coma et le décès sont également possibles.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-LEVOTHYROXINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si c'est presque le moment de la dose suivante. Le cas échéant, sautez la dose oubliée et poursuivez avec votre schéma posologique habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée. Si vous oubliez 2 ou plusieurs doses consécutives, consultez votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-LEVOTHYROXINE?

En prenant APO-LEVOTHYROXINE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- fièvre, bouffées congestives et sudation excessive
- agitation, nervosité, anxiété, changements émotifs rapides
- trouble du sommeil
- perte de cheveux temporaire
- diarrhée, vomissements, nausées, crampes abdominales
- changements du cycle menstruel, difficulté à concevoir (fertilité altérée)
- fatigue
- maux de tête
- faiblesse musculaire, tremblements
- taille adulte réduite en raison de la fermeture prématurée des cartilages de conjugaison dans les os

- changement de l'appétit, gain ou perte de poids

APO-LEVOTHYROXINE peut fausser les résultats d'épreuves de laboratoire. Votre professionnel de la santé décidera du moment propice aux analyses sanguines et autres tests diagnostiques et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Problèmes cardiaques : douleur thoracique, battements cardiaques rapides ou irréguliers, palpitations, essoufflement			✓
Crise cardiaque : douleur thoracique oppressante qui s'irradie dans le bras gauche et (ou) la mâchoire, sudation nausée, vomissement, essoufflement			✓
Réactions allergiques graves : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Ostéoporose (réduction de la densité minérale osseuse) : douleur dorsale, perte de taille au fil du temps, posture voûtée, fractures osseuses	✓		
Crises épileptiques : contractions musculaires, changements au niveau des émotions, confusion, perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Augmentation de la pression dans le cerveau (chez les enfants) : maux de tête, troubles de la vision ou perte complète de la vision, vision double, tintement dans les oreilles, douleur dans les bras			✓
Épiphysiolyse fémorale supérieure (articulation affaiblie de la hanche chez l'enfant) : raideur ou douleur du genou ou de l'aîne, boiter, incapacité à supporter son poids du côté affecté		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 courriel, 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.

Entreposage :

Conservez les comprimés APO-LEVOTHYROXINE à la température ambiante (entre 15 et 25 °C). Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas de comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Il est important de laisser les comprimés APO-LEVOTHYROXINE dans leur contenant d'origine.

Gardez APO-LEVOTHYROXINE hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LEVOTHYROXINE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les patients sur les médicaments en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière révision : 23 janvier 2023