

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **EUTHYROX**[®]

Lévothyroxine sodique

Comprimés, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 et 300 mcg

USP

Hormone thyroïdienne

Code ATC : H03AA01

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, bureau 200
Mississauga (Ontario) L5K 2N6

Date de l'autorisation initiale :
19 mai, 2005

Date de révision :
22 août, 2023

Numéro de contrôle : 274121

EUTHYROX est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

www.emdserono.ca/ca-fr

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2021-09
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2021-10
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2021-10
7 Mises en garde et précautions	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES 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	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
6.1 Caractéristiques physiques	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Femmes qui allaitent	18
7.1.3 Enfants et adolescents.....	18
7.1.4 Personnes âgées	20

8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	33
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
10.1	Mode d'action.....	33
10.2	Pharmacodynamie.....	34
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	38
14.2	Résultats de l'étude.....	38
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	39
15	MICROBIOLOGIE.....	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EUTHYROX (comprimés de lévothyroxine sodique, USP) est indiqué pour :

Hypothyroïdie

EUTHYROX est indiqué en tant qu'hormonothérapie substitutive ou supplétive de l'hypothyroïdie congénitale ou acquise, quelle qu'en soit la cause, sauf en cas d'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë. Les indications particulières incluent l'hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), secondaire (hypophysaire) et tertiaire (hypothalamique).

Suppression de la thyrotropine hypophysaire (thyréostimuline, TSH)

EUTHYROX est indiqué en tant que traitement d'appoint à une chirurgie et à un traitement par iode radioactif pour traiter un carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde bien différencié et dépendant de la thyréostimuline.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'EUTHYROX® dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. L'utilisation chez les enfants est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, et il faut donc faire preuve de prudence dans la détermination de la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) – Posologie chez l'enfant et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire, Enfants).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'utilisation d'EUTHYROX est approuvée chez les personnes âgées. Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, et il faut donc faire preuve de prudence dans la détermination de la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

EUTHYROX est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients présentant une insuffisance surrénalienne non compensée, car les hormones thyroïdiennes peuvent précipiter une crise surrénalienne aiguë par augmentation de la clairance métabolique des glucocorticoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Syndrome polyglandulaire autoimmun).
- Les patients atteints d'insuffisance hypophysaire non traitée.

- Les patients présentant une thyrotoxicose subclinique non traitée (faible taux sérique de TSH combiné à des taux normaux de L-triiodothyronine/liothyronine [T3] et de L-thyroxine/lévothyroxine [T4]) ou une thyrotoxicose manifeste, quelle qu'en soit la cause.
- Les femmes enceintes qui reçoivent des médicaments pour traiter l'hyperthyroïdie, comme le méthimazole et le propylthiouracile. Le traitement d'association par EUTHYROX et un agent antithyroïdien pour l'hyperthyroïdie n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Les patients ayant fait un infarctus aigu du myocarde ou présentant une myocardite aiguë ou une pancardite aiguë. Le traitement par EUTHYROX ne doit pas être instauré chez ces patients.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Les hormones thyroïdiennes, y compris EUTHYROX, ne devraient pas être administrées seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques pour traiter l'obésité ou pour favoriser une perte pondérale. Chez les patients euthyroïdiens, les doses respectant les besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour faciliter la perte de poids. De fortes doses peuvent causer des manifestations toxiques graves ou potentiellement mortelles, surtout si elles sont administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles qui sont employées pour leurs effets anorexigènes.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie et la fréquence d'administration d'EUTHYROX® sont déterminées en fonction de l'indication et doivent être adaptées en tenant compte de la réponse clinique et des paramètres de laboratoire du patient, lesquels doivent faire l'objet d'une évaluation périodique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire, Généralités).

Les produits de lévothyroxine sodique provenant de fabricants différents ne doivent pas être utilisés de manière interchangeable, à moins que le patient se soumette à de nouveaux tests de laboratoire et que la posologie soit ajustée au moment du changement de produit, au besoin.

Hypothyroïdie :

L'objectif du traitement de l'hypothyroïdie primaire est d'atteindre et de maintenir un état d'euthyroïdie clinique et biochimique, avec pour conséquence la disparition des signes et des symptômes de l'hypothyroïdie. La dose initiale d'EUTHYROX®, la fréquence de l'ajustement de la dose et la pleine dose de remplacement optimale doivent être adaptées à chaque patient. La dose d'EUTHYROX permettant d'atteindre les objectifs de traitement dépend de toutes sortes de facteurs, dont l'âge du patient, son poids corporel, sa condition cardiaque, ses autres problèmes de santé, y compris une grossesse, les autres médicaments qu'il prend et la nature de la maladie à soigner (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités).

Enfants

Hypothyroïdie congénitale ou acquise :

En général, le traitement par la lévothyroxine sodique doit être instauré aussi tôt que possible à la dose de remplacement optimale. Les retards dans l'établissement d'un diagnostic et l'instauration du

traitement peuvent avoir des effets néfastes sur la croissance et le développement intellectuel ou physique de l'enfant. Les doses insuffisantes ou excessives doivent être évitées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire, [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

Pour les cas particuliers, voir les tableaux 1a et 1b.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypothyroïdie

La posologie recommandée d'EUTHYROX® est résumée dans les tableaux 1a et 1b, et des précisions supplémentaires sont fournies ci-dessous.

Enfants

La dose d'EUTHYROX recommandée en fonction du poids corporel diminue au fur et à mesure que l'enfant vieillit (voir Tableaux 1a et 1b). Toutefois, chez les enfants atteints d'hypothyroïdie chronique ou grave ou d'une insuffisance cardiaque préexistante, EUTHYROX doit être instauré progressivement, en commençant par la dose recommandée de 25 mcg/jour, puis en procédant à des augmentations par paliers de 25 mcg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu.

Une hyperactivité chez un enfant plus âgé peut être réduite si la dose de départ est le quart de la dose de remplacement optimale recommandée et si la dose est ensuite augmentée sur une base hebdomadaire d'une quantité équivalente à un quart de la dose de remplacement recommandée jusqu'à ce que la pleine dose de remplacement recommandée soit atteinte.

Nouveau-nés

La dose de départ recommandée d'EUTHYROX chez les nouveau-nés est de 10 à 15 mcg/kg/jour. Une dose initiale plus faible (p. ex., 25 mcg/jour) doit être envisagée chez les nourrissons qui risquent de présenter une insuffisance cardiaque, et cette dose doit être augmentée sur 4 à 6 semaines en tenant compte de la réponse clinique au traitement et des résultats de laboratoire. Chez les nourrissons dont les taux sériques de T₄ sont très faibles (< 5 mcg/dL) ou indétectables, la dose initiale recommandée d'EUTHYROX est de 50 mcg/jour.

Tableau 1a : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PROBLÈME(S) DE SANTÉ	GROUPE DE PATIENTS	DOSE INITIALE	PALIER DES DOSES	INTERVALLE DE SUIVI ET PALIER DES DOSES	OBJECTIF THÉRAPEUTIQUE
Hypothyroïdie congénitale	Nouveau-né	De 10 à 15 mcg/kg/jour	12,5 mcg/jour	2 semaines (jusqu'à ce que les taux de TSH redeviennent normaux), de 4 à 6 semaines par la suite	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie congénitale ou acquise	Nourrissons et enfants	Voir le Tableau 1b	25 mcg/jour	1 à 2 mois (jusqu'à un an), 2 à 3 mois (jusqu'à trois ans), 3 à 12 mois par la suite	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, TSH normale
Hypothyroïdie congénitale avec risque d'insuffisance cardiaque	Nouveau-né	25 mcg/jour	12,5 mcg/jour	4 à 6 sem.	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, TSH normale
Hypothyroïdie congénitale grave (T ₄ < 5 mcg/dL)	Nouveau-né	50 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 sem.	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, TSH normale
Hypothyroïdie une fois la croissance et la puberté terminées	Enfants	1,6 à 1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH normale (plage de référence selon l'âge)
Hypothyroïdie	Adultes < 50 ans	1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH normale (0,5 à 2,0 mU/L)
	Adultes > 50 ans	25 à 50 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH normale (0,5 à 2,0 mU/L)
Hypothyroïdie et maladie cardiaque	Adultes < 50 ans	25 à 50 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH normale (0,5 à 2,0 mU/L)
	Adultes > 50 ans	12,5 à 25 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	4 à 6 sem.	TSH normale (0,5 à 3,0 mU/L)
Hypothyroïdie grave	Adultes < 50 ans	12,5 à 25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 sem.	TSH normale (0,5 à 2,0 mU/L)
	Nourrissons et enfants	25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 sem.	TSH normale (plage de référence selon l'âge)

Hypothyroïdie (courte période) ou traitement récent pour une hyperthyroïdie	Adultes > 50 ans	< 1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH normale (0,5 à 2,0 mU/L)
Hypothyroïdie pendant une grossesse	Femmes enceintes	1,7 mcg/kg/jour (une dose plus élevée peut être nécessaire)	25 à 50 mcg/jour	4 semaines (pendant la 1 ^{re} moitié de la grossesse) et au moins une fois entre les semaines 26 et 32 6 semaines après l'accouchement	1 ^{er} trimestre : TSH < 2,5 mU/L; 2 ^e trimestre : TSH < 3,0 mU/L; 3 ^e trimestre : TSH < 3,5 mU/L T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie secondaire	Non spécifié	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie tertiaire	Non spécifié	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie subclinique	Non spécifié	25 à 50 mcg/jour	Ajuster au besoin	6 à 8 sem.	TSH normale (entre 0,3 et 3,0 mU/L)
Cancers de la thyroïde bien différenciés (papillaires ou folliculaires)	Non spécifié	> 2 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 sem.	TSH < 0,1 mU/L TSH < 0,01 mU/L pour les patients à tumeur à haut risque

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

Tableau 1b : Lignes directrices relatives à la dose de lévothyroxine sodique en cas d'hypothyroïdie chez l'enfant

ÂGE	Dose quotidienne par kg de poids corporel ^a
De 0 à 3 mois	De 10 à 15 mcg/kg/jour
De 3 à 6 mois	De 8 à 10 mcg/kg/jour
De 6 à 12 mois	De 6 à 8 mcg/kg/jour
De 1 à 5 ans	De 5 à 6 mcg/kg/jour
De 6 à 12 ans	De 4 à 5 mcg/kg/jour
> 12 ans, mais croissance et puberté non terminées	De 2 à 3 mcg/kg/jour
Croissance et puberté terminées	De 1,6 à 1,7 mcg/kg/jour

^a La dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et des paramètres biochimiques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Enfants**).

Hypothyroïdie subclinique

Dans ce cas, une dose d'EUTHYROX inférieure (p. ex. 1 mcg/kg/jour) à celle utilisée pour un remplacement complet peut être suffisante pour que le taux de TSH revienne dans les valeurs normales. Les patients non traités devraient faire l'objet d'un suivi annuel pour détecter tout changement dans leur état clinique et les paramètres biochimiques de la thyroïde.

Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde bien différencié

Le taux cible de la sécrétion de TSH dans ces conditions n'a pas été établi lors d'études contrôlées. De plus, l'efficacité de la suppression de la sécrétion de TSH dans le cas de la maladie nodulaire bénigne est controversée. Il faut donc déterminer la dose d'EUTHYROX utilisée pour supprimer la sécrétion de TSH en fonction de la nature de la maladie et du patient à traiter.

Dans le cas d'un cancer de la thyroïde bien différencié (papillaire et folliculaire), EUTHYROX est utilisé comme traitement d'appoint à la chirurgie et au traitement par iode radioactif. En général, la TSH est supprimée à $< 0,1$ mU/L, ce qui nécessite généralement une dose d'EUTHYROX supérieure à 2 mcg/kg/jour. Toutefois, chez les patients atteints de tumeurs à haut risque, le taux cible pour la suppression de la TSH peut être $< 0,01$ mU/L.

Le plus souvent, un traitement par des hormones thyroïdiennes se poursuit pendant une grossesse et, tout particulièrement, pendant l'allaitement. Il peut même être nécessaire d'augmenter la dose pendant la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

HYPOTHYROÏDIE CHEZ LES ADULTES ET CHEZ LES ENFANTS DONT LA CROISSANCE ET LA PUBERTÉ SONT TERMINÉES

(Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).) Un traitement peut commencer à la dose de remplacement optimale chez les personnes en bonne santé de moins de 50 ans et chez les personnes de plus de 50 ans qui ont été récemment traitées pour une hyperthyroïdie ou qui ont fait de l'hypothyroïdie pendant peu de temps (pendant quelques mois seulement). La pleine dose de remplacement moyenne d'EUTHYROX est d'environ 1,7 mcg/kg/jour (soit de 100 à 125 mcg/jour pour un adulte de 70 kg). Les patients plus âgés pourraient avoir besoin d'une dose inférieure à 1 mcg/kg/jour. Des doses de lévothyroxine sodique supérieures à 200 mcg/jour sont rarement nécessaires. Une réponse inadéquate à des doses quotidiennes < 300 mcg/jour est rare et peut indiquer que le patient ne respecte pas son traitement, absorbe mal le médicament ou la présence d'interactions médicamenteuses.

Un traitement par hormones thyroïdiennes doit être amorcé avec prudence chez patients âgés, chez les patients atteints d'une maladie coronarienne et chez les patients atteints d'une hypothyroïdie grave ou chronique : il faut mettre en route le traitement à une faible dose qui sera lentement augmentée après de longs intervalles et avec un suivi serré. Une dose d'entretien inférieure à celle qu'il faut pour ramener les taux de TSH à la normale peut être envisagée.

Pour la plupart des patients de plus de 50 ans et pour les patients de moins de 50 ans atteints d'une cardiopathie sous-jacente, la dose initiale recommandée d'EUTHYROX est de 25 à 50 mcg/jour, avec des ajustements par paliers à des intervalles de 6 à 8 semaines, selon les besoins. La dose initiale recommandée d'EUTHYROX pour les patients âgés atteints d'une maladie cardiaque est de 12,5 à 25 mcg/jour, avec des ajustements par paliers à des intervalles de 4 à 6 semaines. La dose d'EUTHYROX est généralement ajustée par paliers de 12,5 à 25 mcg jusqu'à ce que le patient avec une hypothyroïdie primaire devienne cliniquement euthyroïdien et que le taux de TSH soit revenu dans les limites de la

normale.

Pour les patients atteints d'hypothyroïdie grave, la dose initiale d'EUTHYROX recommandée est de 12,5 à 25 mcg/jour avec des hausses de 25 mcg/jour toutes les 2 à 4 semaines, accompagnées d'une évaluation clinique et biochimique jusqu'à ce que le taux de TSH soit revenu dans les limites de la normale.

Pour les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire (hypophysaire) ou tertiaire (hypothalamique), la dose de lévothyroxine sodique doit être ajustée jusqu'à ce que le patient devienne cliniquement euthyroïdien et que le taux sérique de T4 libre soit ramené dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales.

POSOLOGIE CHEZ L'ENFANT – HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE OU ACQUISE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

4.4 Administration

Adultes

EUTHYROX est administré en une seule dose par jour, de préférence une demi-heure à une heure avant le petit-déjeuner, avec un grand verre d'eau; le comprimé doit être avalé en entier. EUTHYROX doit être pris au moins 4 heures avant ou après les médicaments qui sont connus pour interférer avec son absorption (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Enfants

Les nourrissons doivent recevoir la dose en une seule fois au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée.

EUTHYROX peut être administré aux nourrissons et aux enfants qui ne peuvent avaler les comprimés en entier en écrasant un comprimé et en le mélangeant à une petite quantité (5 à 10 mL ou 1 à 2 cuillères à thé) d'eau. La suspension obtenue peut être administrée à la cuillère ou au compte-gouttes. La suspension doit être préparée avant chaque administration [NE PAS CONSERVER LA SUSPENSION]. Le comprimé fraîchement écrasé peut également être saupoudré sur une petite quantité d'aliments, comme de la compote de pommes. Les aliments ou préparations contenant de grandes quantités de soya, de fibres ou de fer ne doivent pas être utilisés pour administrer les comprimés d'EUTHYROX (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

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

Il faut administrer EUTHYROX avec prudence aux patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente, aux personnes âgées et aux personnes souffrant aussi d'une insuffisance surrénalienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).

4.5 Dose oubliée

Toute dose oubliée doit être prise le plus tôt possible, mais pas s'il est presque temps de prendre la prochaine. Il faut plutôt attendre le moment de la prochaine dose et la prendre pour en prendre une. Une dose ne doit pas être doublée.

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage sont ceux de l'hyperthyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET](#)

PRÉCAUTIONS, Généralités et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Une dose excessive peut provoquer des symptômes d'une augmentation significative du métabolisme. Les signes et symptômes de la thyrotoxicose comprennent le goitre exophtalmique, la perte de poids, l'augmentation de l'appétit, les palpitations, la nervosité, la diarrhée, les crampes abdominales, la transpiration, la tachycardie, l'accélération du pouls et l'élévation de la tension artérielle, les arythmies cardiaques, l'angine de poitrine, les tremblements, l'insomnie, l'intolérance à la chaleur, la fièvre et les troubles du cycle menstruel. 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. Chez les patients prédisposés, des cas isolés de convulsions ont été signalés quand la limite individuelle de tolérance était dépassée. L'ingestion d'environ 18 mg d'EUTHYROX a causé des convulsions chez un enfant. Une surdose d'EUTHYROX peut entraîner une hyperthyroïdie et des symptômes de psychose aiguë, en particulier chez les patients susceptibles d'avoir des troubles psychotiques. Les symptômes ne sont pas toujours évidents et peuvent ne se manifester que plusieurs jours après l'ingestion d'EUTHYROX. Plusieurs cas de mort subite d'origine cardiaque ont également été signalés chez des patients ayant abusé de la lévothyroxine sodique pendant de nombreuses années.

Traitement du surdosage

Il peut s'agir d'une urgence médicale pouvant mettre la vie en danger. Par conséquent, il faut traiter sans attendre les symptômes et offrir au patient un traitement de soutien. Un taux élevé de T3 indique clairement un surdosage et mieux que des taux élevés de T4 ou de FT4. En cas de signes ou de symptômes de surdosage, il faut réduire la dose d'EUTHYROX ou interrompre le traitement temporairement et surveiller les taux d'hormones thyroïdiennes. En l'absence de contre-indications à cet effet (p. ex., convulsions, coma ou perte du réflexe nauséeux), l'estomac devrait être vidé par vomissement ou lavage gastrique pour réduire l'absorption de lévothyroxine sodique dans le tractus gastro-intestinal. La cholestyramine et le charbon activé peuvent également être utilisés pour en diminuer l'absorption. Les effets bêta-sympathomimétiques ou une plus grande activité sympathique centrale et périphérique, comme une tachycardie, de l'anxiété, de l'agitation ou une hyperkinésie, peuvent être soulagés par des bêta-bloquants, p. ex. le propranolol, mais seulement en l'absence de contre-indications médicales. Si nécessaire, il faut offrir un soutien respiratoire et prendre les mesures nécessaires pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, la fièvre, l'hypoglycémie et les pertes liquidiennes, le cas échéant. De fortes doses d'antithyroïdiens (p. ex. méthimazole ou propylthiouracile) suivies, de une à deux heures plus tard, de fortes doses d'iode peuvent être administrées pour inhiber la synthèse et la libération d'hormones thyroïdiennes. Des glucocorticoïdes peuvent être donnés pour inhiber la conversion de la T4 en T3. C'est seulement si l'état clinique du patient continue de se détériorer malgré un traitement classique, qu'il faut envisager une plasmaphérèse, une hémoperfusion sur charbon et une transfusion d'échange. Comme la T4 se lie fortement aux protéines, une dialyse ne permet d'éliminer qu'une faible quantité du médicament.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 et 300 mcg de lévothyroxine sodique.	amidon de maïs, croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section sur les Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.</i>

Voici les colorants par concentration :

Concentration (mcg)	Colorants
25	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium
50	Aucun
75	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
88	FD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
100	D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
112	D&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium
125	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
137	FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium
150	FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
175	FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 3 sur substrat d'aluminium
200	D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium
300	D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium

6.1 Caractéristiques physiques

Les comprimés d'EUTHYROX (comprimés de lévothyroxine sodique, USP) sont ronds, biplans (plat des deux côtés) aux bords biseautés et avec une rainure d'un côté et la mention « EM <concentration> » de l'autre côté. Toutes les concentrations sont offertes dans des flacons de 100 et de 1 000 comprimés.

Les comprimés sont chromocodés, et marqués avec la concentration, comme suit :

Concentration (mcg)	Couleur	Marquage en relief
25	Orange	EM 25
50	Blanc	EM 50
75	Violet	EM 75

Concentration (mcg)	Couleur	Marquage en relief
88	Olive	EM 88
100	Jaune	EM 100
112	Rose	EM 112
125	Brun	EM 125
137	Bleu	EM 137
150	Bleu	EM 150
175	Mauve	EM 175
200	Rose	EM 200
300	Vert	EM 300

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

Généralités

L'index thérapeutique d'EUTHYROX est étroit. Quelle que soit l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est utilisé, il faut soigneusement établir la posologie afin d'éviter les conséquences d'un traitement excessif ou insuffisant. Ces conséquences comprennent, entre autres, des effets sur la croissance, le développement, la fonction cardiovasculaire, le métabolisme osseux, la fonction reproductive, la fonction cognitive, l'état émotif, la fonction gastro-intestinale ainsi que le métabolisme du glucose et des lipides. Comme de nombreux médicaments interagissent avec la lévothyroxine sodique, il faut ajuster la dose pour pouvoir maintenir la réponse au traitement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les maladies ou pathologies qui suivent doivent être exclues ou traitées avant qu'un traitement par des hormones thyroïdiennes ne soit entrepris ou avant d'effectuer un test de la fonction thyroïdienne : insuffisance coronarienne, angine de poitrine, artériosclérose, hypertension, insuffisance hypophysaire ou insuffisance surrénale. Une autonomie thyroïdienne devrait également être exclue ou traitée avant qu'un traitement par des hormones thyroïdiennes ne soit entrepris.

L'étiologie d'une hypothyroïdie secondaire doit être établie avant qu'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive ne soit prescrite. Au besoin, un traitement substitutif pour insuffisance surrénalienne compensée doit être entrepris.

Une hypothyroïdie ou une maîtrise réduite de l'hypothyroïdie peuvent survenir lorsque l'orlistat et l'EUTHYROX sont administrés en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il est recommandé que les patients prenant de l'orlistat en association avec EUTHYROX prennent les deux médicaments à des moments différents. Les taux d'hormone thyroïdienne doivent être surveillés plus étroitement, car la dose pourrait devoir être ajustée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cancérogène et mutagène

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène, le potentiel mutagène ou les effets sur la fertilité de la lévothyroxine sodique. La T4 synthétique d'EUTHYROX est identique à celle que produit naturellement la glande thyroïde humaine. Si une association entre hormonothérapie thyroïdienne prolongée et cancer du sein a été signalée, il reste qu'elle n'a pas été confirmée. La dose d'EUTHYROX utilisée conformément aux indications cliniques doit être établie à la dose de remplacement la plus faible possible pour être efficace.

Cardiovasculaire

EUTHYROX est contre-indiqué chez les patients ayant fait un infarctus aigu du myocarde ou présentant une myocardite aiguë ou une pancardite aiguë (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut employer EUTHYROX avec prudence chez les patients atteints d'autres troubles cardiovasculaires et chez les personnes âgées chez lesquelles le risque occulte de maladie cardiaque est élevé. Chez ces patients, le traitement par EUTHYROX doit être amorcé à des doses inférieures à celles recommandées pour les sujets plus jeunes ou pour les patients non cardiaques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.4 Administration](#)). Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, la dose d'EUTHYROX doit être réduite ou suspendue pendant une semaine, puis réintroduite avec prudence à une plus faible concentration. Même une légère hyperthyroïdie induite par un médicament doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie tachycardique. Un traitement excessif par EUTHYROX peut se solder par des effets cardiovasculaires indésirables, comme une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'épaisseur de la paroi du cœur ou de la contractilité cardiaque et peut provoquer une crise d'angine ou une arythmie. Les patients atteints d'une coronaropathie et traités par EUTHYROX doivent être surveillés de près pendant les interventions chirurgicales, car le risque de précipiter une arythmie cardiaque est plus élevé chez les patients traités par EUTHYROX. L'administration concomitante d'EUTHYROX et d'agents sympathomimétiques à des patients atteints de coronaropathie peut provoquer une insuffisance coronarienne. Dans ce cas, un contrôle étroit des paramètres hormonothyroïdiens doit donc être fréquemment effectué.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a porté sur les effets du médicament sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si utilisé comme indiqué, EUTHYROX ne devrait pas influencer sur les capacités à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien/métabolisme

Les hormones thyroïdiennes, seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ou pour favoriser la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les doses correspondant aux besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour stimuler la perte de poids. Des doses plus importantes peuvent entraîner des effets toxiques graves, voire mortels, en particulier lorsqu'elles sont administrées en association avec des amines sympathomimétiques comme celles utilisées pour leurs effets anorexigènes.

Les patients qui reçoivent un traitement associant EUTHYROX® et l'orlistat doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler toute modification de la fonction thyroïdienne (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une hypothyroïdie et/ou une maîtrise réduite de l'hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme pourrait impliquer une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine.

Carences en hormones hypothalamiques ou hypophysaires

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, il faut envisager un risque d'autres carences hypothalamiques ou hypophysaires et, en cas de diagnostic, les traiter (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Syndrome polyglandulaire autoimmun en cas d'insuffisance surrénalienne).

La lévothyroxine sodique n'est pas recommandée dans le cas d'hyperthyroïdie associée au métabolisme, sauf exception, soit dans le cas d'une supplémentation concomitante pendant un traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie.

Densité minérale osseuse

Le traitement à long terme par la lévothyroxine sodique a été associé à une résorption osseuse plus importante, réduisant ainsi la densité minérale osseuse. Cette résorption osseuse plus importante peut faire augmenter les taux plasmatiques et l'excrétion urinaire du calcium et du phosphore et entraîner une élévation du taux de phosphatase alcaline osseuse ainsi qu'une suppression du taux sérique de l'hormone parathyroïdienne. Chez les femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie et présentant un risque élevé d'ostéoporose, les taux sériques supra-physiologiques de lévothyroxine sodique doivent être évités et une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée. Il est par conséquent recommandé que ces patientes reçoivent la dose minimum d'EUTHYROX permettant d'obtenir la réponse clinique et biochimique voulue.

Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux représente une manifestation extrême de l'hypothyroïdie grave et est considéré comme une urgence médicale. Il s'agit d'une affection mettant la vie en danger, caractérisée par une mauvaise circulation et un hypométabolisme, qui peut entraîner une absorption imprévisible de la lévothyroxine sodique du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, les produits médicamenteux à base d'hormones thyroïdiennes pour l'administration par voie orale, comme EUTHYROX®, ne sont pas recommandés pour traiter cette affection. Il faut administrer des produits à base d'hormones thyroïdiennes conçus pour l'administration par voie intraveineuse.

Gastro-intestinal

L'absorption de la thyroxine diminue chez les patients atteints de syndromes de malabsorption. Il est conseillé de traiter la malabsorption pour assurer un traitement efficace par la thyroxine aux doses habituelles.

Hématologique

La T4 améliore la réponse au traitement anticoagulant. Il faut surveiller de près le temps de prothrombine chez les patients qui prennent à la fois EUTHYROX® et des anticoagulants oraux, et ajuster la dose des anticoagulants en conséquence.

Immunitaire

Syndrome polyglandulaire autoimmun

De temps en temps, une thyroïdite autoimmune chronique peut survenir en association avec d'autres maladies autoimmunes, comme une insuffisance surrénalienne, une anémie pernicieuse et un diabète sucré insulino-dépendant. Les patients atteints d'insuffisance surrénalienne concomitante doivent être traités par des glucocorticoïdes de remplacement avant qu'un traitement par EUTHYROX ne soit instauré. Ne pas le faire pourrait déclencher une insuffisance surrénalienne aiguë si un traitement par hormone thyroïdienne est instauré en raison d'une augmentation de la clairance métabolique des glucocorticoïdes par l'hormone thyroïdienne. Chez les patients atteints de diabète sucré et qui sont traités par la lévothyroxine sodique, il peut être nécessaire d'augmenter la dose des agents

antidiabétiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Généralités

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est confirmé par le taux de TSH obtenu à l'aide d'une technique de dosage très sensible (technique de deuxième génération avec une sensibilité $\leq 0,1$ mUI/L ou une technique de troisième génération avec une sensibilité $\leq 0,01$ mUI/L) et le taux de T4 libre.

L'efficacité du traitement est déterminée avec des analyses de laboratoire appropriées et une évaluation clinique, effectuées à intervalles réguliers. Le choix des épreuves de laboratoire dépend de plusieurs facteurs, dont l'étiologie de la thyroïdopathie sous-jacente, la présence de certaines conditions médicales, comme une grossesse et une association de médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)). La persistance de signes cliniques et biochimiques d'une hypothyroïdie en dépit d'une dose de remplacement apparemment adéquate de lévothyroxine sodique peut être le signe d'une absorption insuffisante, d'un manque de fidélité au traitement, d'interactions médicamenteuses ou d'une baisse de la concentration en T4 dans le médicament.

Si une autonomie thyroïdienne est soupçonnée, un test de TRH ou un scintigramme de suppression sont recommandés avant le début du traitement.

La biotine sérique peut interférer avec les immunoessais utilisés pour évaluer la fonction thyroïdienne qui reposent sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, ce qui peut mener à une fausse diminution ou à une fausse élévation des dosages (voir [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)). Le risque d'interférence augmente lors de l'exposition à de fortes doses de biotine. Dans la mesure du possible, il est recommandé que les patients s'abstiennent de prendre des suppléments de biotine pendant au moins 2 jours avant le prélèvement de l'échantillon.

Il faut tenir compte d'une éventuelle interférence de la biotine lors de l'interprétation des résultats de tests de laboratoire, surtout en cas d'incohérence avec le tableau clinique.

Adultes

Chez les adultes atteints d'hypothyroïdie primaire (thyroïdienne), le taux sérique de TSH (obtenu par technique de dosage sensible) peut être utilisé seul pour évaluer l'efficacité du traitement. La fréquence des tests de TSH pendant l'ajustement de la dose de lévothyroxine sodique dépend de la situation clinique, mais il est généralement recommandé de les effectuer toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à ce que le taux redevienne normal. Quand la dose de remplacement optimale est obtenue, un suivi clinique (examen physique) et biochimique peut être effectué tous les 6 à 12 mois, dépendant de l'état clinique du patient, et chaque fois que l'état du patient se modifie. Il est recommandé qu'un examen physique et un dosage de la TSH sérique soient effectués au moins une fois par année chez les patients recevant EUTHYROX (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), Hypothyroïdie subclinique).

Enfants

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie congénitale, l'efficacité d'un traitement de remplacement doit être évaluée en mesurant tant le taux sérique de TSH sérique (à l'aide d'une technique de dosage sensible) que le taux de T4 totale ou libre. Pendant les trois premières années de vie, le taux de T4 totale ou libre devrait être maintenu en tout temps dans la moitié supérieure de la plage normale. Si le but du traitement est aussi de garder le taux sérique de TSH dans la normale, ce n'est pas toujours

possible pour un faible pourcentage de patients, surtout pendant les premiers mois de traitement. Le taux de TSH peut ne pas revenir à la normale en raison d'un rééquilibrage du seuil de rétroaction de l'axe hypothalamo-thyroïdien imputable à une hypothyroïdie *in utero*. Le fait que le taux sérique de T4 ne parvienne pas à figurer dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales dans les 2 semaines suivant le début du traitement par lévothyroxine sodique et(ou) que le taux sérique de TSH ne baisse pas sous les 20 mU/L en 4 semaines devrait indiquer au médecin qu'il est possible que le traitement ne convienne pas à l'enfant. Le cas échéant, il faut vérifier scrupuleusement la fidélité au traitement, la dose administrée et le mode d'administration du médicament avant d'augmenter la dose d'EUTHYROX.

Dans le cas des enfants, la fréquence recommandée des tests de TSH et de T4 totale ou libre est la suivante : 2 et 4 semaines après le début du traitement; tous les 1 à 2 mois pendant la première année de la vie; tous les 2 à 3 mois entre les âges de 1 et 3 ans et tous les 3 à 12 mois par la suite jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant. Des intervalles plus rapprochés peuvent être nécessaires s'il semble que la fidélité au traitement fasse défaut, ou si des valeurs anormales sont obtenues. Il est recommandé d'évaluer les taux de TSH et T4 et de faire un examen physique, au besoin, 2 semaines après toute modification apportée à la dose d'EUTHYROX. Un examen clinique de routine, avec évaluation de la croissance, du développement mental et physique ainsi que de la maturation osseuse, doit être effectué à intervalles réguliers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire, [7.1.3 Enfants et adolescents](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

Hypothyroïdie secondaire (hypophysaire) et tertiaire (hypothalamique)

L'efficacité du traitement doit être évaluée en mesurant le taux sérique de T4 libre, qui doit être maintenu dans la moitié supérieure de la plage normale chez ces patients.

En cas de changement de marque de médicament une fois le traitement par lévothyroxine sodique instauré, il est recommandé d'ajuster la dose en tenant compte de la réponse clinique du patient et des résultats des analyses de laboratoire.

Psychiatrique

Il est recommandé de commencer le traitement par EUTHYROX à faible dose chez les patients à risque de troubles psychotiques et d'augmenter lentement la dose au début du traitement. La surveillance du patient est conseillée. En cas de signes de troubles psychotiques, il faut envisager d'ajuster la dose de lévothyroxine.

Sensibilité/résistance

EUTHYROX contient du lactose; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, une insuffisance en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

EUTHYROX ne doit pas être utilisé pour le traitement de la stérilité masculine ou féminine, à moins que ce problème ne s'accompagne d'une hypothyroïdie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études effectuées chez les femmes prenant de la lévothyroxine sodique pendant la grossesse n'ont pas montré que le risque d'anomalies congénitales était plus élevé. Il n'existe également aucun signe de tératogénicité et(ou) de fœtotoxicité d'origine médicamenteuse chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)). Par conséquent, la possibilité de nuire au fœtus semble peu probable. Le traitement par EUTHYROX ne doit pas être interrompu pendant la grossesse et toute hypothyroïdie diagnostiquée pendant une grossesse doit être traitée sans attendre.

Pendant une grossesse, l'hypothyroïdie est associée à une augmentation du nombre de complications, qu'il s'agisse d'avortement spontané, de prééclampsie, de mortinatalité ou d'accouchement prématuré. Une hypothyroïdie chez la mère pourrait nuire à la croissance et au développement du fœtus et du nourrisson. Pendant une grossesse, le taux de T4 sérique pourrait diminuer et le taux de TSH pourrait augmenter jusqu'à des valeurs dépassant les limites de la normale. Comme une hausse du taux de TSH peut se produire dès la quatrième semaine de grossesse, le taux de TSH des femmes enceintes traitées par EUTHYROX devrait être mesuré environ toutes les 4 semaines pendant la première moitié de la grossesse et au moins une fois par semaine entre la semaine 26 et 32, puisque des ajustements posologiques de lévothyroxine sont souvent nécessaires. Les valeurs initiales de TSH spécifiques au trimestre sont recommandées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut corriger toute hausse du taux sérique de TSH en augmentant la dose d'EUTHYROX. Étant donné, qu'après la naissance, le taux de TSH revient aux valeurs d'avant la grossesse, la dose d'EUTHYROX devrait revenir tout de suite après l'accouchement à celle qui était prescrite avant la grossesse. Le taux sérique de TSH devrait être vérifié 6 semaines après l'accouchement.

Les hormones thyroïdiennes traversent jusqu'à un certain point la barrière placentaire, comme en témoigne le sang cordonal des fœtus athyréotiques, dont les taux équivalent environ au tiers de ceux des mères. Le transfert de l'hormone thyroïdienne de la mère au fœtus peut cependant ne pas être suffisant pour éviter une hypothyroïdie *in utero*.

7.1.2 Femmes qui allaitent

D'infimes quantités d'hormones thyroïdiennes sont excrétées dans le lait maternel. Même si la prudence est de rigueur lors de l'administration d'EUTHYROX à une femme qui allaite, des doses adéquates de lévothyroxine sodique de remplacement sont généralement nécessaires pour assurer une lactation normale.

7.1.3 Enfants et adolescents

Il faut surveiller les paramètres hémodynamiques lorsqu'un traitement par la lévothyroxine est instauré chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire peut survenir en raison de l'immaturation de la fonction surrénalienne.

Chez les enfants dont le diagnostic d'hypothyroïdie permanente n'a pas été établi, il est recommandé d'interrompre l'administration d'EUTHYROX pendant une période d'essai de 30 jours, mais seulement chez les enfants de 3 ans et plus. Les taux de T4 et de TSH sériques doivent alors être mesurés. Si le taux de T4 est faible et le taux de TSH élevé, un diagnostic d'hypothyroïdie permanente est alors établi et le traitement par EUTHYROX doit être poursuivi. Si les taux de T4 et de TSH sont normaux, une euthyroïdie peut être envisagée et, par conséquent, l'hypothyroïdie peut être considérée comme ayant été transitoire. Dans ce cas, toutefois, le médecin devrait suivre l'enfant de près et refaire les tests de la

fonction thyroïdienne si des signes ou des symptômes d'hypothyroïdie se manifestent. Si tel est le cas, le clinicien doit alors sérieusement envisager une rechute. Si les résultats obtenus avec l'interruption du traitement par lévothyroxine sodique ne sont pas concluants, un suivi attentif et d'autres tests seront nécessaires.

Comme l'état de certains enfants gravement atteints peut évoluer vers l'hypothyroïdie clinique si le traitement est interrompu pendant 30 jours, une autre approche consisterait à réduire de moitié la dose d'EUTHYROX pendant la période d'essai de 30 jours. Si, après 30 jours, le taux sérique de TSH est supérieur à 20 mU/L, le diagnostic d'hypothyroïdie permanente est confirmé et le traitement doit se poursuivre en administrant la dose complète. Mais si le taux de TSH ne dépasse pas 20 mU/L, le traitement par lévothyroxine sodique devrait être interrompu pour une période d'essai de 30 jours, suivie de tests mesurant la T4 et la TSH sérique.

Dans certains cas cliniques, il faut aussi envisager la présence de pathologies concomitantes et, le cas échéant, instaurer un traitement approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités).

Hypothyroïdie congénitale

(Voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire, Enfants et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.)

Les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale semblent être exposés à un plus grand risque d'autres anomalies congénitales, des malformations cardiovasculaires (sténose pulmonaire, anomalies des parois interauriculaire et interventriculaire) leur étant le plus souvent associées.

Un retour rapide à un taux sérique de T4 normal est essentiel pour prévenir les effets indésirables de l'hypothyroïdie congénitale sur le développement intellectuel ainsi que sur la croissance et la maturité physique dans leur ensemble. Par conséquent, dès que le diagnostic est établi, il faut instaurer sans attendre le traitement par EUTHYROX et, généralement, le poursuivre pendant toute la vie.

Pendant les deux premières semaines de traitement par EUTHYROX, les nourrissons doivent être surveillés de près afin d'éviter toute surcharge cardiaque, toute arythmie et toute aspiration par réflexe avide de succion.

Il faut surveiller de près le patient afin d'éviter que la dose soit insuffisante ou excessive. Une dose insuffisante peut avoir des effets néfastes sur le développement intellectuel et la croissance linéaire. Une dose excessive a été associée à une craniosténose chez les nourrissons et pourrait avoir des effets négatifs sur la vitesse de maturation du cerveau, susciter une progression induite de l'âge osseux, avec fermeture prématurée des épiphyses, et une insuffisance staturale à l'âge adulte.

HYPOTHYROÏDIE ACQUISE CHEZ L'ENFANT

Le patient devrait être surveillé de près pour éviter une dose insuffisante ou une dose excessive. Une dose insuffisante peut entraîner de mauvais résultats scolaires, en raison d'une diminution de la capacité de concentration et de facultés mentales ralenties, ainsi qu'une réduction de la taille à l'âge adulte. Une dose excessive peut accélérer la maturation osseuse et entraîner la fermeture prématurée des épiphyses ainsi qu'une insuffisance staturale à l'âge adulte.

Les enfants traités peuvent présenter une période de croissance de rattrapage, qui pourrait dans certains cas être suffisante pour qu'ils aient une taille normale à l'âge adulte. Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie sévère ou prolongée, la croissance de rattrapage peut ne pas suffire pour qu'ils aient une taille normale à l'âge adulte.

7.1.4 Personnes âgées

En raison d'une plus importante prévalence des maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées, le traitement par l'évothyroxine sodique ne doit pas être instauré à la pleine dose de remplacement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.4 Administration).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les signes cliniques d'une hyperthyroïdie peuvent se manifester en cas de surdosage, si la limite de la tolérance individuelle à la l'évothyroxine sodique est dépassée ou si la dose est augmentée trop rapidement au début du traitement. Dans de tels cas, la dose quotidienne doit être réduite ou l'administration du médicament interrompue pendant plusieurs jours. Le traitement peut être repris dès la disparition des effets indésirables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités et [5 SURDOSAGE](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les symptômes suivants sont caractéristiques :

Affections cardiaques	palpitations, tachycardie, arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et extrasystoles), augmentation du pouls et de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, crampes abdominales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, intolérance à la chaleur, fièvre, transpiration excessive
Affections du système immunitaire	Des réactions d'hypersensibilité à des ingrédients inactifs du médicament ont été rapportées. Il s'agit, entre autres, des suivantes : urticaire, prurit, éruptions cutanées, bouffées vasomotrices, œdème de Quincke, divers symptômes gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée), fièvre, arthralgie, maladie sérique et respiration sifflante. Aucun cas d'hypersensibilité à la l'évothyroxine sodique n'a été rapporté.
Investigations	baisse de la densité minérale osseuse, hausse dans les résultats des épreuves de la fonction

	hépatique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	augmentation de l'appétit, perte de poids
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	tremblements, faiblesse musculaire, crampes, épiphysiolyse fémorale supérieure chez l'enfant. Une dose excessive peut entraîner une craniosténose et une soudure prématurée des épiphyses chez les enfants (qui se manifeste par une insuffisance staturale à l'âge adulte).
Affections du système nerveux	céphalées, convulsions, pseudotumeur cérébrale
Affections psychiatriques	hyperactivité, nervosité, agitation, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle et insomnie
Affections des organes de reproduction et du sein	troubles du cycle menstruel, altération de la fertilité
Affections respiratoires	dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie (généralement transitoire)
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments altèrent la pharmacocinétique et le métabolisme des préparations d'hormones thyroïdiennes (p. ex. absorption, synthèse, sécrétion, catabolisme, fixation aux protéines et effets sur les organes cibles) et, de ce fait, la réponse au traitement par EUTHYROX. Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes et l'état de la thyroïde peuvent avoir certains effets sur la pharmacocinétique et l'action d'autres médicaments. Le Tableau 2 contient une liste des interactions médicamenteuses-axe thyroïdien.

9.3 Interactions médicament-comportement

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit médicamenteux.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés 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 2 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant réduire la sécrétion de TSH - la réduction n'étant pas soutenue, elle n'entraîne pas d'hypothyroïdie			
Dopamine et agonistes dopaminergiques Glucocorticoïdes Octréotide	EC	L'utilisation de ces agents pourrait entraîner une réduction temporaire de la sécrétion de TSH.	Il y a réduction quand les doses suivantes sont administrées : Dopamine (1 mcg/kg/min); glucocorticoïdes (hydrocortisone 100 mg/jour ou l'équivalent); octréotide (> 100 mcg/jour).
Médicaments modifiant la sécrétion des hormones thyroïdiennes			
Médicaments pouvant réduire la sécrétion des hormones thyroïdiennes et ainsi entraîner une hypothyroïdie			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Aminoglutéthimide Amiodarone Iodure (y compris les agents de contraste iodés pour radiographie) Lithium Méthimazole Propylthiouracile (PTU) Sulfonamides Tolbutamide	EC	Un traitement de longue durée au lithium peut entraîner l'apparition d'un goitre dans jusqu'à 50 % des cas et une hypothyroïdie subclinique ou manifeste dans jusqu'à 20 % des cas. Les agents pour cholécystographie administrés par voie orale et l'amiodarone sont excrétés lentement et provoquent une hypothyroïdie de plus longue durée que dans le cas des produits de contraste iodés administrés par voie parentérale. Un traitement de longue durée par l'aminoglutéthimide peut réduire de façon minimale les taux de T ₄ et de T ₃ et accroître le taux de TSH, même si toutes les valeurs restent dans les limites de la normale chez la plupart des patients.	Les fœtus, les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients euthyroïdiens présentant une thyroïdopathie sous-jacente (p. ex. une thyroïdite de Hashimoto ou une maladie de Graves ou de Basedow déjà traitée par iode radioactif ou par chirurgie) font partie des sujets les plus à risque d'hypothyroïdie induite par l'iode.
Médicaments pouvant augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes et ainsi entraîner une hyperthyroïdie			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>Amiodarone Iodure (y compris les agents de contraste iodés pour radiographie) Sertraline Chloroquinone Proguanil</p>	<p>EC</p>	<p>L'iodure et les agents renfermant des quantités pharmacologiques d'iodure peuvent induire une hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdiens atteints de la maladie de Graves ou de Basedow et déjà traités par des antithyroïdiens ou chez les patients euthyroïdiens présentant une autonomie thyroïdienne (p. ex. goitre multinodulaire ou adénome thyroïdien hypersécrétant).</p> <p>La sertraline, la chloroquinone et le proguanil diminuent l'efficacité de la lévothyroxine sodique et augmentent le taux sérique de TSH.</p>	<p>L'hyperthyroïdie peut se développer sur plusieurs semaines et peut persister pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. L'amiodarone peut induire une hyperthyroïdie en provoquant une thyroïdite.</p>
<p align="center">Médicaments pouvant altérer l'absorption de T₄ et ainsi induire une hypothyroïdie</p>			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>Sucralfate Antiacides - Hydroxydes d'aluminium et de magnésium - Siméthicone Chélateurs des acides biliaires - Cholestyramine – Colestipol Carbonate de calcium Résines échangeuses d'ions – Kayexlate Ingrédients médicinaux contenant du fer Sulfate ferreux</p> <p>Orlistat</p> <p>Sévélamer</p>	<p>EC</p>	<p>L'utilisation de ces agents peut réduire l'efficacité de la lévothyroxine sodique en s'y liant et en retardant ou empêchant son absorption, ce qui peut entraîner une hypothyroïdie.</p> <p>Les résines échangeuses d'ions inhibent l'absorption de la lévothyroxine sodique.</p> <p>Le mécanisme pourrait impliquer une diminution de l'absorption des sels iodés et(ou) de la lévothyroxine sodique.</p> <p>Le sévélamer diminue également l'absorption de la lévothyroxine sodique.</p>	<p>Le carbonate de calcium pourrait former un composé chélaté insoluble avec la lévothyroxine sodique; il semble aussi que le sulfate ferreux forme un complexe ferrique-thyroxine. Il est recommandé qu'EUTHYROX soit administré au moins 2 heures avant l'administration des médicaments contenant de l'aluminium ou du fer. De même, en ce qui concerne le carbonate de calcium.</p> <p>Les résines échangeuses d'ions doivent être administrées 4 à 5 heures avant un traitement par EUTHYROX.</p> <p>Il faut surveiller les changements de la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent de l'orlistat et de l'EUTHYROX en concomitance.</p> <p>Les patients prenant EUTHYROX et utilisant du sévélamer de façon concomitante doivent être surveillés afin de détecter les changements de la fonction thyroïdienne au début ou à la fin du traitement concomitant. Si nécessaire, la dose d'EUTHYROX doit être ajustée.</p>
<p>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</p>			
<p>Clofibrate Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes Œstrogènes (oraux) Héroïne/méthadone 5-fluorouracile Mitotane Tamoxifène</p>	<p>EC</p>	<p>Hausse de la concentration sérique de la globuline liant la thyroxine (Thyroxine Binding Globulin – TBG)</p>	<p>s.o.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Androgènes/stéroïdes anabolisants Asparaginase Glucocorticoïdes Acide nicotinique à libération lente	EC	Diminution de la concentration sérique de TBG	s.o.
Médicaments pouvant provoquer un déplacement des sites de fixation aux protéines			
Furosémide (> 80 mg i.v.) Héparine Hydantoïnes Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Fénamates - Phénylbutazone Salicylates (> 2 g/jour) dicoumarol Furosémide à fortes doses (250 mg) Clofibrate	EC	L'administration de ces agents avec la lévothyroxine sodique peut déplacer la lévothyroxine sodique des protéines plasmatiques, ce qui entraîne une hausse de la fraction libre de la T ₄ . Une administration continue entraîne une baisse de la concentration sérique de T ₄ , de T ₄ libre et de TSH; les patients sont donc cliniquement euthyroïdiens. Les salicylates empêchent la fixation de la T ₄ et de la T ₃ à la TBG et à la transthyrétine.	Une augmentation initiale du taux de T ₄ libre est suivie d'un retour de la T ₄ libre à la normale quand les concentrations plasmatiques thérapeutiques de salicylates sont constantes, malgré une diminution du taux de T ₄ totale pouvant aller jusqu'à 30 %.
Médicaments pouvant modifier le métabolisme de la T₄ et de T₃			
Médicaments pouvant augmenter le métabolisme hépatique, et ainsi entraîner une hypothyroïdie			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine Hydantoïnes (p. ex. phénytoïne) Barbituriques (p. ex. phénobarbital) Rifampicine	EC	<p>La stimulation de l'activité des enzymes microsomaux hépatiques qui métabolisent les médicaments comme la phénytoïne peut entraîner une augmentation de la dégradation, de la clairance et du métabolisme hépatiques de la lévothyroxine sodique, entraînant ainsi une augmentation des besoins en lévothyroxine sodique. D'autre part, la phénytoïne peut altérer l'effet de la lévothyroxine sodique en déplaçant la lévothyroxine sodique des protéines plasmatiques, résultant en une fraction FT4 et FT3 élevée. La carbamazépine réduit la fixation de la lévothyroxine sodique aux protéines plasmatiques, ce qui peut faire diminuer de 20 à 40 % les taux de T₄ totale et libre, mais la plupart des patients ont des taux sériques de TSH normaux et sont cliniquement euthyroïdiens.</p>	Une surveillance étroite des paramètres des hormones thyroïdiennes est recommandée.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant réduire l'activité de la T₄ 5'-déiodinase			
Agents de contraste iodés Amiodarone Antagonistes bêta-adrénergiques ou bêta sympatholytiques (p. ex. propranolol > 160 mg/jour) Glucocorticoïdes <ul style="list-style-type: none"> • (p. ex. dexaméthasone 4 mg/jour) Propylthiouracile (PTU)	EC	<p>L'administration de ces inhibiteurs d'enzymes diminue la conversion à la périphérie de la T₄ en T₃, ce qui entraîne une diminution du taux de T₃. Le taux sérique de T₄ demeure généralement normal, mais il pourrait parfois subir une légère élévation. Si de fortes doses de propranolol (> 160 mg par jour) sont administrées, les taux de T₃ et de T₄ varient légèrement, le taux de TSH demeure normal et les patients sont cliniquement euthyroïdiens.</p> <p>L'amiodarone peut déclencher une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie en raison de sa haute teneur en iode.</p>	<p>Il convient de noter que l'action de certains antagonistes bêta-adrénergiques peut être altérée quand un patient hypothyroïdien passe à l'état euthyroïdien. L'administration à court terme de fortes doses de glucocorticoïdes peut entraîner une réduction de 30 % de la concentration sérique plasmatique de T₃ et modifier légèrement le taux sérique de T₄. Un traitement de longue durée par des glucocorticoïdes peut cependant donner lieu à une légère diminution des taux de T₃ et de T₄ en raison d'une diminution de la production de TBG (voir ci-dessus).</p> <p>Il serait prudent de suivre de près les patients traités par EUTHYROX qui prennent aussi de l'amiodarone dans le cas d'un goitre nodulaire avec une composante d'autonomie thyroïdienne possiblement non connue.</p>
Divers			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants (oraux) - Dérivés coumariniques - Dérivés de l'indandione	EC	La lévothyroxine sodique peut augmenter l'effet des anticoagulants en brisant leur fixation aux protéines plasmatiques, ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie, p. ex. saignements gastro-intestinaux ou au sein du SNC, surtout chez les patients âgés. Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. L'utilisation concomitante de ces agents freine l'augmentation compensatoire de la synthèse des facteurs de coagulation.	Il faut vérifier régulièrement les paramètres de la coagulation, tant au début que pendant le traitement par concomitance. Le temps de prothrombine doit être suivi de près chez les patients traités par EUTHYROX et, si nécessaire, il faut ajuster la dose d'anticoagulant.
Antidépresseurs - Antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline) - Antidépresseurs tétracycliques (p. ex. maprotiline) - Inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (ISRS; sertraline, chloroquine/proguanil)	EC	L'administration concomitante d'antidépresseurs tri- et tétracycliques et de lévothyroxine sodique peut augmenter les effets thérapeutiques et toxiques de ces deux médicaments, vraisemblablement à cause d'une plus grande sensibilité aux catécholamines.	Les effets toxiques sont, entre autres, un risque plus élevé d'arythmies cardiaques et de stimulation du système nerveux central (SNC); le début d'action des agents tricycliques peut être plus rapide. Sertraline, chloroquine/proguanil : ces substances diminuent l'efficacité de la lévothyroxine sodique et augmentent le taux sérique de TSH.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents antidiabétiques - Biguanides - Méglitinides - Sulfonylurées - Thiazolidinédione - Insuline	EC	La lévothyroxine sodique peut réduire l'effet des antidiabétiques. Le cas échéant, il faut ajuster la dose d'antidiabétique.	Il est nécessaire de vérifier souvent la glycémie au début d'une hormonothérapie thyroïdienne ou quand un traitement par hormonothérapie thyroïdienne est modifié ou interrompu.
Cytokines	EC	Le traitement par interféron- α a été associé à la formation d'anticorps microsomaux antithyroïdiens chez 20 % des patients et, dans certains cas, à des épisodes d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie transitoire, ou les deux. Le risque de dysfonction thyroïdienne en cours de traitement est plus élevé 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 dysfonction thyroïdienne induite par les interférons- β et γ n'a été signalé.
Glucosides digitaliques	EC	Les taux sériques de glucosides digitaliques peuvent diminuer quand un patient hypothyroïdien devient euthyroïdien; il faut alors augmenter la dose de glucosides digitaliques.	Les effets thérapeutiques des glucosides digitaliques peuvent être réduits par la lévothyroxine sodique.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Hormones de croissance - Somatrem - Somatropine	EC	L'utilisation excessive d'hormones thyroïdiennes et d'hormones de croissance peut accélérer la fermeture épiphysaire.	Une hypothyroïdie non traitée peut interférer avec la réponse à l'hormone de croissance.
Kétamine	EC	Son utilisation en concomitance peut entraîner une hypertension et une tachycardie importantes.	La prudence s'impose lors de son administration chez les patients recevant une hormonothérapie thyroïdienne.
Bronchodilatateurs à base de méthylxanthine (p. ex. théophylline)	EC	Une baisse de la clairance de la théophylline peut survenir chez les patients hypothyroïdiens.	La clairance revient à la normale lorsque l'état euthyroïdien est atteint.
Œstrogènes	EC	Les femmes prenant des contraceptifs à base d'œstrogènes ou les femmes ménopausées recevant un traitement hormonal substitutif peuvent avoir besoin d'une dose élevée de lévothyroxine sodique.	s.o.
Inhibiteurs de la protéase	EC	Les inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir, indinavir, lopinavir) peuvent influencer sur les effets de la lévothyroxine sodique.	Une surveillance étroite des paramètres des hormones thyroïdiennes est recommandée. Le cas échéant, la dose de lévothyroxine sodique doit être ajustée.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons	T	La concentration plasmatique de lévothyroxine (thyroxine) est possiblement réduite par les inhibiteurs de la pompe à protons.	Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de TSH.
Agents radiologiques	EC	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire le captage des isotopes ^{123}I , ^{131}I et $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	s.o.
Agents sympathomimétiques	EC	Une utilisation concomitante peut augmenter les effets des agents sympathomimétiques ou de l'hormone thyroïdienne.	Les hormones thyroïdiennes peuvent accroître le risque d'insuffisance coronarienne si des agents sympathomimétiques sont administrés à des patients atteints de coronaropathie.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	EC	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. imatinib, sunitinib) peuvent diminuer l'efficacité de la lévothyroxine sodique.	Par conséquent, il est recommandé de surveiller tout changement dans la fonction thyroïdienne des patients au début et à la fin d'un traitement par concomitance. Le cas échéant, la dose de lévothyroxine sodique doit être ajustée.
Hydrate de chloral Ciprofloxacine Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide 6-mercaptopurine Nitroprussiate Para-aminosalicylate sodique Perphénazine Résorcinol (usage topique excessif) Diurétiques thiazidiques	E, EC	Ces agents ont été associés à des variations des taux d'hormones thyroïdiennes et(ou) de la TSH par divers mécanismes.	s.o.

Légende : E = Étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Certains aliments peuvent altérer l'absorption de la lévothyroxine sodique, nécessitant ainsi des ajustements de la posologie. Les graines de coton, les noix et les fibres alimentaires peuvent se lier à la lévothyroxine sodique et en diminuer l'absorption dans le tractus gastro-intestinal. Les produits contenant du soya, comme la farine de soya (contenue dans les préparations pour nourrissons), peuvent également réduire l'absorption de la lévothyroxine sodique dans le tractus gastro-intestinal. Un ajustement de la dose d'EUTHYROX peut être nécessaire, surtout avant ou après l'ingestion de suppléments à base de soya.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis peut faire augmenter la métabolisation hépatique de la lévothyroxine, ce qui peut entraîner une hypothyroïdie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il faut tenir compte des changements dans la concentration de TBG lors de l'interprétation des valeurs de T4 et de T3, ce qui nécessite de mesurer et d'évaluer le taux d'hormones non liées (libres) et(ou) de déterminer l'indice de T4 libre (FT4I). Une grossesse, une hépatite infectieuse, les œstrogènes, les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et la porphyrie intermittente grave augmentent les concentrations de TBG. Une diminution du taux de TBG peut être observée dans les cas de néphrose, d'hypoprotéinémie grave, de maladie hépatique grave, d'acromégalie de même qu'après une androgénothérapie ou une corticothérapie (voir aussi Tableau 2). Des cas d'hyperglobulinémies ou d'hypoglobulinémies familiales avec fixation à la thyroxine ont été décrits, avec une incidence de carence en TBG d'environ un cas sur 9 000.

La biotine sérique peut interférer avec les immunoessais utilisés pour évaluer la fonction thyroïdienne qui reposent sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, ce qui peut mener à une fausse diminution ou à une fausse élévation des dosages (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire). Il faut utiliser d'autres types de tests qui ne créent pas d'interférence avec la biotine, s'ils sont disponibles, chez les patients qui prennent des produits contenant de la biotine.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. La thyroïdolibérine (TRH) libérée par l'hypothalamus stimule la sécrétion de la thyroïdostimuline, la TSH, qui se produit dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La TSH est, quant à elle, le stimulus physiologique de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la L-thyroxine (T4) et la L-triiodothyronine (T3), par la glande thyroïde. Les taux sériques de T3 et de T4 dans la circulation ont un effet de rétroaction sur la sécrétion de la TRH et de la TSH. Quand les taux de T3 et de T4 augmentent, la sécrétion de TRH et de TSH ralentit. Quand les taux d'hormones thyroïdiennes diminuent, il y a augmentation de la sécrétion de TRH et de TSH.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions physiologiques ne sont pas encore tout à fait compris, mais il semble qu'elles agiraient surtout en régulant la transcription de l'ADN et par la synthèse des protéines. Il y a diffusion de la T3 et de la T4 dans le noyau des cellules et fixation aux protéines des récepteurs thyroïdiens rattachées à l'ADN. Le complexe hormonal nucléaire

au niveau des récepteurs active la transcription génique ainsi que la synthèse de l'ARN messager et des protéines cytoplasmiques.

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

Les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes proviennent surtout de la T3, issue en grande partie (environ 80 %) de la désiodation de la T4 dans les tissus périphériques.

La lévothyroxine sodique, à des doses ajustées en fonction de la réponse du patient, est efficace comme hormonothérapie substitutive ou suppléative dans les cas d'hypothyroïdie, quelle qu'en soit la cause, sauf en cas d'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë.

La lévothyroxine sodique est aussi efficace comme agent suppresseur de la sécrétion de TSH dans le traitement d'appoint pour la prise en charge du cancer bien différencié de la thyroïde et dépendant de la thyroïdostimuline (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde bien différencié).

10.2 Pharmacodynamie

EUTHYROX (comprimés de lévothyroxine sodique, USP) contient du sel synthétique cristallin tétraiodothyronine sodique L-3,3',5,5' tétraiodothyronine (lévothyroxine [T4] sodique). La T4 synthétique est identique à celle produite naturellement par la thyroïde humaine. La formule moléculaire de la lévothyroxine (T4) sodique est la suivante : $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot H_2O$, son poids moléculaire est de 798,86 g/mol (anhydre) et la formule développée est illustrée dans la section [13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des hormones thyroïdiennes chez les patients euthyroïdiens

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

¹ De 3 à 4 jours en cas d'hyperthyroïdie, de 9 à 10 jours en cas d'hypothyroïdie; ² Y compris la TBG, la TBPA et la TBA

Absorption

La lévothyroxine sodique administrée par voie orale est absorbée presque exclusivement dans l'intestin grêle supérieur (jéjunum et partie supérieure de l'iléon). Son absorption peut varier de 40 % et peut atteindre jusqu'à 80 % en selon la formule galénique utilisée. Le T_{max} est approximativement de 5 à

6 heures.

En comparaison avec une dose nominale équivalente d'une solution orale de lévothyroxine sodique, la biodisponibilité relative de la lévothyroxine sodique en comprimé est d'environ 99 %. L'absorption de la T₄ est augmentée par le jeûne et diminuée dans le cas des syndromes de malabsorption ainsi que par certains aliments comme les préparations pour nourrissons à base de soya. Les fibres alimentaires diminuent la biodisponibilité de la T₄. L'absorption peut aussi diminuer avec l'âge. En outre, de nombreux médicaments et aliments altèrent l'absorption de la T₄ (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Distribution :

La lévothyroxine sodique se lie très fortement aux protéines de transport spécifiques, soit à environ 99,97 %. Cette liaison aux protéines plasmatiques n'est pas covalente; par conséquent, échange reste continu et très rapide avec la fraction libre de l'hormone. Le volume de distribution s'élève à environ 10 ou 12 L. Le foie contient 1/3 de toute la lévothyroxine sodique extra-thyroïdienne, qui est rapidement échangeable avec la lévothyroxine sodique dans le sang.

Plus de 99 % des hormones thyroïdiennes circulantes sont liées aux protéines plasmatiques, y compris la globuline de transport de la thyroxine (TBG), la préalbumine de transport de la thyroxine (TBPA) et l'albumine (TBA), dont les capacités et affinités varient. 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 de la T₄ qui est plus longue que celle de la T₃. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines existent en équilibre inverse avec de petites quantités d'hormone libre. Seule l'hormone non liée est métaboliquement active. De nombreux médicaments et états physiologiques peuvent modifier la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)). Les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Métabolisme :

Les hormones thyroïdiennes sont principalement métabolisées dans le foie, les reins, le cerveau et les muscles. La T₄ est lentement éliminée (voir Tableau 3). Le métabolisme des hormones thyroïdiennes se fait surtout par désiodation séquentielle. Environ 80 % de la T₃ circulante est dérivée de la T₄ périphérique par monodésiodation. Le foie est le principal site de la dégradation de la T₄ et de la T₃, avec une désiodation de la T₄ se produisant également dans un certain nombre de sites supplémentaires, y compris les reins et d'autres tissus. Environ 80 % de la dose quotidienne de T₄ est désiodée pour fournir des quantités égales de T₃ et de T₃ inverse (rT₃). La T₃ et la rT₃ sont subséquentement désiodées en diiodothyronine. Les hormones thyroïdiennes sont aussi métabolisées par conjugaison avec les glucuronides et les sulfates et excrétées directement dans la bile et l'intestin, où elles entrent à nouveau dans la circulation entérohépatique.

Élimination

La demi-vie de la lévothyroxine sodique est en moyenne de 7 jours. Elle est plus courte (3 à 4 jours) dans le cas de l'hyperthyroïdie et plus longue (environ 9 à 10 jours) dans le cas de l'hypothyroïdie. Les métabolites sont excrétés dans l'urine et les selles. La clairance métabolique globale de la lévothyroxine sodique est d'environ 1,2 L de plasma par jour.

Une partie de l'hormone conjuguée atteint le côlon inchangée et est éliminée dans les selles. Environ

20 % de la T4 est éliminée dans les selles. L'excrétion urinaire de la T4 diminue avec l'âge. En raison de son taux élevé de liaison aux protéines, la lévothyroxine sodique ne peut pas être éliminée par hémodialyse ou hémoperfusion.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F) avec variations entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Protéger de la lumière. Protéger de l'humidité. Garder en lieu sûr et hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

La lévothyroxine sodique est une matière physiologiquement active, étant le lévo-isomère de la thyroxine.

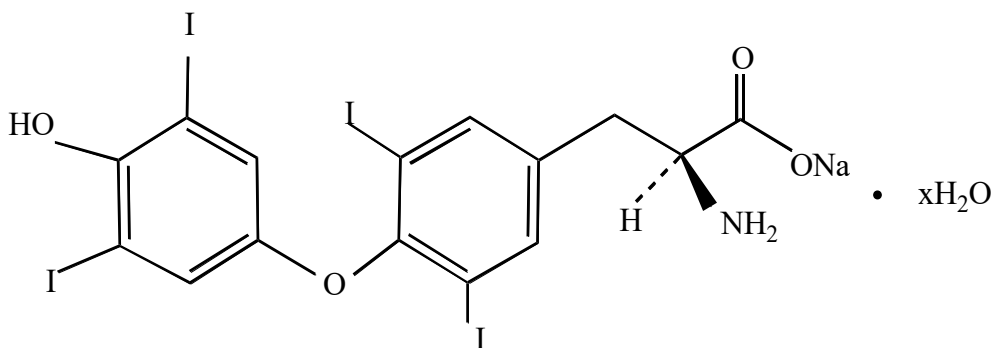
Nom propre : Lévothyroxine sodique (L-T4, Na)

Nom chimique : USP : 1) L-tyrosine, O-(4-hydroxy-3,5-diiodophényl)-3,5-diiodo-, sel monosodique; 2) hydrate de L-thyroxine monosodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$
798,85 g/mol (anhydre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanc cassé à légèrement jaune brunâtre ou poudre cristalline fine et faiblement colorée

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau
Légèrement soluble dans l'alcool
Soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins

<u>Solvant</u>	<u>g/100 mL</u>
H ₂ O	0,14

Éthanol à 95 %	de 0,3 à 0,4
Hydroxydes alcalins	solubles
Chloroforme	presque insoluble
Éther d'éthyle	presque insoluble
Tampon de pH 7,4	de 0,022 à 0,044

Point de fusion :	<u>Isomère</u>	<u>Plage du point de fusion (°C)</u>
	L-T4	de 235 à 235 (décomp.)
	L-T4	de 235 à 236 (décomp.)
	D-T4	237 (décomp.)
	L-T4	236 (corr.)

pKa : Les pKa apparents des fonctions phénoliques hydroxyle, carboxyle et amino ont été rapportés :

Fonction	pKa	pKa ^a
Carboxyle	2,2	3,832
Hydroxyle phénolique	6,7	8,085
Amino	10,1	9,141

^a Dans un mélange eau et diméthylsulfoxyde à 75 % avec 0,1 M de KNO₃

Réactif : potentiométrique avec de l'hydroxyde de sodium

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.2 Résultats de l'étude

Les études sur l'effet du traitement de substitution par la thyroxine sur la densité minérale osseuse ont fourni des résultats contradictoires; les réductions de masse osseuse obtenues dans certaines études ont donné lieu à des recommandations portant sur la réduction des doses de thyroxine à prescrire. L'effet à long terme d'un traitement par la thyroxine a fait l'objet d'une analyse dans un grand groupe homogène de patients ayant tous subi une thyroïdectomie pour un cancer différencié de la thyroïde et ne présentant aucun antécédent d'autres troubles thyroïdiens.

Malgré un traitement par la thyroxine à long terme (durée moyenne de 7,9 ans [étendue : de 1 à 19 ans] à des doses moyennes de 191 mcg/jour [ET de 50]) résultant en des concentrations sériques de thyroxine plus élevées et en des concentrations sériques de thyroïdostimuline plus faibles que dans le groupe témoin, les patients ne présentaient aucun signe de densité minérale osseuse plus faible que les témoins dans tous les centres d'études. La densité minérale osseuse ne présentait aucune corrélation avec la dose, la durée du traitement, la dose cumulative ou les tests de la fonction thyroïdienne.

Une autre étude a été effectuée auprès de 17 femmes ménopausées atteintes d'hypothyroïdie subclinique et n'ayant aucun antécédent de thyroïdie. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire et ont reçu, d'une part, un traitement par lévothyroxine sodique ou, d'autre part, aucun traitement. Toutes ont fait l'objet d'un suivi prospectif. Les patientes du groupe ayant reçu le médicament avaient des concentrations initiales de TSH similaires, mais étaient légèrement plus âgées (68 ± 7 ans contre 60 ± 5 ans [$p < 0,02$]).

La dose moyenne de lévothyroxine sodique nécessaire pour normaliser la concentration sérique de TSH était de $0,072 \pm 0,027$ mg. Au départ, la densité minérale osseuse ne différait pas de façon significative dans les deux groupes.

Une analyse rétrospective a été effectuée auprès de 12 femmes traitées pour une hypothyroïdie primaire avant, pendant et après la grossesse dans le cadre d'une étude visant à évaluer les effets de la grossesse sur les besoins en thyroxine.

Le taux de thyroïdostimuline sérique a augmenté au cours de la grossesse chez toutes les patientes. En raison des taux élevés de thyroïdostimuline, la dose de thyroxine a été augmentée chez 9 des 12 patientes. Les résultats indiquent que le besoin en thyroxine augmente chez de nombreuses femmes atteintes d'hypothyroïdie primaire quand elles sont enceintes.

La réponse longitudinale de 43 nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale primaire au cours de la première année de traitement par lévothyroxine sodique a aussi fait l'objet d'une évaluation. Le diagnostic a été confirmé par le taux sérique des hormones thyroïdiennes à l'âge de quatre semaines chez 38 enfants et entre 40 et 80 jours après la naissance chez les autres.

Un traitement par la lévothyroxine sodique a été instauré immédiatement après le diagnostic à une dose moyenne de 10 à 14 mcg/kg/jour et les concentrations sériques de thyroxine totale, de triiodothyronine, de triiodothyronine inverse et de TSH ont été déterminées dans l'ordre. La concentration sérique de thyroxine totale et libre est redevenue normale une semaine après le début du traitement dans tous les groupes. En dépit d'un niveau tout aussi faible d'hypothyroïdie au moment du diagnostic chez les nourrissons atteints d'une dysmorphogénèse, d'ectopie ou d'hypoplasie, ceux qui étaient atteints de dysmorphogénèse ont eu une réponse plus sensible à une hormonothérapie substitutive thyroïdienne initiale que ceux qui présentaient une dysgénésie thyroïdienne, à en juger par la dose de lévothyroxine sodique et la suppression de la sécrétion de TSH. Il a été conclu qu'obtenir rapidement une euthyroïdie clinique et biochimique pendant la petite enfance avec des doses de lévothyroxine sodique variant entre 10 et 14 mcg/kg/jour était une méthode de traitement sûre et efficace pour les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

La biodisponibilité de la lévothyroxine peut varier dans une certaine mesure d'un produit commercialisé à un autre. Une fois l'état du patient stabilisé avec une marque particulière de lévothyroxine sodique, il faut faire preuve de prudence si l'on décide de changer de marque de produit. Si le passage vers un autre produit de lévothyroxine s'avère nécessaire, on doit effectuer une surveillance clinique et biologique étroite pendant la période de transition en raison du risque potentiel de déséquilibre. Chez certains patients, un ajustement de la dose peut être nécessaire.

Une étude a montré que la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique exogène après l'administration du comprimé test est semblable à celle d'une solution orale du médicament. Les profils pharmacocinétiques des deux formes du médicament étaient presque superposables, en particulier dans la phase post-absorption. L'analyse de variance (ANOVA) effectuée sur l'ASC_{0-t} et la C_{max} de la T4 après transformation logarithmique n'a pas détecté de différence significative entre la formule test et la solution orale de référence. Les rapports de référence pour l'ASC_{0-t} et la C_{max} du test de la moyenne géométrique sur la T4 ont été de respectivement 98 % (IC géométrique à 95 %, de 92 à 106 %) et 98 % (IC géométrique à 95 %, de 90 à 106 %) (voir Tableau 4). Comme en témoigne le rapport des moyennes géométriques pour la T4, l'ASC_{0-t} et la C_{max} et les intervalles de confiance à 95 % correspondants, la biodisponibilité de la T4 obtenue avec le comprimé test est équivalente à celle d'une solution orale de T4. Il a été rapporté qu'environ 80 % de la T3 endogène est obtenue par le métabolisme de la T4 dans le foie et les reins. La suppression des concentrations sériques de T3 observées pour les deux types de médicaments, après correction pour la valeur de référence, était donc inattendue. Il peut être raisonnable de supposer que le foie peut être un organe qui ne joue pas un rôle important dans le métabolisme de la T4 en T3. Cette voie métabolique existe peut-être principalement dans les reins ou dans la glande thyroïde elle-même. Les comprimés de lévothyroxine sodique de EMD Serono (2 comprimés de 300 mcg) ont révélé un profil pharmacocinétique et une biodisponibilité en T4 similaires à une dose équivalente d'une solution orale du médicament. L'administration exogène de T4 peut supprimer le taux de T3 sérique chez les personnes en bonne santé.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la T₄

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique 600 mcg (2 × 300 mcg) vs solution orale 600 mcg Corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	146,94 149,29 (19,18)	148,41 151,99 (20,15)	98,4	De 91,6 à 105,7
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	6,49 6,60 (19,85)	6,62 6,77 (22,30)	97,9	De 90,3 à 106,1
T _{max} [§] (h)	2,46 (38,62)	1,73 (45,09)		

* Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, solution orale, 600 mcg (achetée aux États-Unis et fabriquée par American Pharmaceutical Partners Inc.)

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique 600 mcg (2 × 300 mcg) vs solution orale 600 mcg Non corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	502,70 506,81 (13,18)	507,76 511,61 (14,27)	98,8	De 96,5 à 102,0
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	13,46 13,57 (13,19)	13,60 13,80 (15,43)	98,6	De 94,7 à 102,6
T _{max} [§] (h)	4,35 (49,43)	3,02 (47,68)		

* Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, solution orale, 600 mcg (achetée aux États-Unis et fabriquée par American Pharmaceutical Partners Inc.)

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

L'équivalence des comprimés de 50 mcg et 100 mcg de lévothyroxine sodique de EMD Serono a été évaluée dans une étude portant sur 24 volontaires en santé.

L'analyse de variance (ANOVA) effectuée sur l' ASC_{0-t} , la C_{max} et la T_{max} après transformation logarithmique de la T_4 n'a pas détecté de différence significative entre les comprimés de 50 mcg et de 100 mcg. Les rapports de référence pour l' ASC_{0-t} et la C_{max} du test de la moyenne géométrique sur la T_4 ont été de respectivement 97 % (IC géométrique à 95 %, de 89 à 106 %) et 94 % (IC géométrique à 95 %, de 86 à 103 %) (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la T₄

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 mcg (12 × 50 mcg vs 6 × 100 mcg) Corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	146,94 152,02 (25,95)	151,41 156,64 (25,39)	97,0	De 88,5 à 106,4
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	6,05 6,24 (24,36)	6,49 6,74 (29,97)	93,8	De 85,7 à 102,7
T _{max} [§] (h)	2,67 (35,58)	2,40 (47,50)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 12 comprimés de 50 mcg

† Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 6 comprimés de 100 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 mcg (12 × 50 mcg vs 6 × 100 mcg) Non corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	497,70 501,41 (12,44)	507,76 511,77 (16,49)	98,7	De 95,4 à 101,6
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	13,06 13,17 (14,58)	13,46 13,74 (18,41)	96,4	De 92,1 à 100,9
T _{max} [§] (h)	4,73 (46,93)	4,15 (54,46)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 12 comprimés de 50 mcg

† Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 6 comprimés de 100 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

Comme en témoignent l'ASC_{0-t} géométrique et le rapport des moyennes de la C_{max} et des intervalles de confiance à 95 % correspondants, la biodisponibilité de la T₄ provenant de doses égales des concentrations de 50 mcg et de 100 mcg est équivalente. Les comprimés de lévothyroxine sodique de 50 et de 100 mcg de EMD Serono sont équivalents en matière de posologie ou de proportion dose-concentration.

L'équivalence des comprimés de 300 mcg et 100 mcg de lévothyroxine sodique de EMD Serono a été évaluée dans une étude portant sur 24 volontaires en santé.

L'analyse de variance (ANOVA) effectuée sur l'ASC_{0-t}, la C_{max} et la T_{max} après transformation logarithmique de la T₄ n'a pas détecté de différence significative entre les comprimés de 300 mcg et de 100 mcg. Les rapports de référence pour l'ASC_{0-t} et la C_{max} du test de la moyenne géométrique sur la T₄ ont été de respectivement 114 % (IC géométrique à 95 %, de 104 à 124 %) et 104 % (IC géométrique à 95 %, de 96 à 113 %) (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la T₄

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 mcg (2 × 300 mcg vs 6 × 100 mcg) Corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	165,67 168,33 (15,33)	146,94 150,35 (22,86)	113,6	De 104,0 à 124,1
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	5,99 6,13 (21,21)	5,75 5,90 (21,69)	104,0	De 95,7 à 113,0
T _{max} [§] (h)	2,83 (83,75)	2,63 (50,95)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 6 comprimés de 100 mcg

† Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 mcg (2 × 300 mcg vs 6 × 100 mcg) Non corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (mcg.h/dL)	518,01 520,83 (10,03)	507,76 507,92 (8,96)	102,1	De 99,5 à 105,4
ASC _i [#] (mcg.h/dL)				
C _{max} (mcg/dL)	12,94 13,12 (13,64)	12,94 13,03 (10,44)	100,3	De 96,6 à 104,1
T _{max} [§] (h)	4,96 (95,36)	4,58 (55,02)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 6 comprimés de 100 mcg

† Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

Comme en témoignent l'ASC_{0-t} géométrique et le rapport des moyennes de la C_{max} et des intervalles de confiance à 95 % correspondants, la biodisponibilité de la T₄ provenant de doses égales des concentrations de 300 mcg et 100 mcg est équivalente. Les comprimés de lévothyroxine sodique des concentrations de 300 et 100 mcg de EMD Serono sont équivalents en matière de forme posologique et une proportion dose-concentration.

Une étude de biodisponibilité transversale en deux phases avec répartition aléatoire a comparé les comprimés de 0,3 mg de lévothyroxine sodique et les comprimés de 0,3 mg de Synthroid® (d'Abbott Laboratories, États-Unis) administrés à raison de 2 comprimés de 0,3 mg par dose. Cette étude a été effectuée auprès des sujets sains et à jeun.

Tableau 7 : Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité lors d'une étude à dose unique comparant le comprimé de 0,3 mg de lévothyroxine sodique et le comprimé de 0,3 mg de Synthroid® (2 x 0,3 mg de lévothyroxine sodique)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 g (2 x 300 mcg vs 2 x 300 mcg) Corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (ng.h/mL)	1 759,50 1800,80 (22,22)	1 639,98 1689 (23,11)	107,29 %	98,66 % à 116,67 %
ASC _i [#] (ng.h/mL)				
C _{max} (ng/mL)	73,32 74,40 (17,35)	68,06 69,20 (17,43)	107,73 %	100,77 % à 115,16 %
T _{max} [§] (h)	2,88 (25,25)	2,83 (49,82)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, Synthroid® d'Abbott Laboratories, États-Unis (achetée aux États-Unis), 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_{1/2} = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 g (2 × 300 mcg vs 2 × 300 mcg) Non corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (ng.h/mL)	5 240,94 5275,11 (11,82)	5 153,56 5180,68 (10,56)	101,70 %	98,46 % à 105,04 %
ASC _i [#] (ng.h/mL)				
C _{max} (ng/mL)	145,83 146,76 (11,97)	141,28 141,90 (9,77)	103,22 %	99,44 % à 107,15 %
T _{max} [§] (h)	2,88 (25,25)	2,83 (49,82)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, Synthroid® d'Abbott Laboratories, États-Unis (achetée aux États-Unis), 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

Une étude de biodisponibilité transversale en deux phases et à répartition aléatoire a comparé des comprimés contenant 0,3 mg de lévothyroxine sodique et des comprimés contenant 0,3 mg de LevoxyI® (par Jones Pharma Inc., États-Unis) administrés à raison de 2 comprimés de 0,3 mg par dose. Cette étude a été effectuée auprès des sujets sains et à jeun.

Tableau 8 : Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité lors une étude à dose unique comparant le comprimé contenant 0,3 mg de lévothyroxine sodique et le comprimé contenant 0,3 mg de Levoxy[®] (2 x 0,3 mg de lévothyroxine sodique)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 g (2 × 300 mcg vs 2 × 300 mcg) Corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (ng.h/mL)	1 643,25 1745,94 (31,58)	1 778,18 1795,73 (21,85)	94,42 %	82,60 % à 107,92 %
ASC _i [#] (ng.h/mL)				
C _{max} (ng/mL)	69,21 71,67 (24,65)	70,63 71,05 (21,64)	100,12 %	93,51 % à 107,19 %
T _{max} [§] (h)	2,38 (38,14)	2,59 (32,96)		

* Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, Levoxy[®] (Jones Pharma Inc., États-Unis, achetée aux États-Unis), 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (T_½ = 7 jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES Lévothyroxine sodique, 600 g (2 × 300 mcg vs 2 × 300 mcg) Non corrigées pour la valeur de référence À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{T(0-48)} (ng.h/mL)	4 915,58 5054,55 (19,34)	5 070,23 5151,98 (16,13)	96,95 %	90,52 % à 103,84 %
ASC _i [#] (ng.h/mL)				
C _{max} (ng/mL)	139,61 141,90 (16,28)	139,04 140,98 (15,46)	100,41 %	97,20 % à 103,73 %
T _{max} [§] (h)	2,38 (38,14)	2,59 (32,96)		

*Lévothyroxine sodique, EMD Serono Canada Inc., 2 comprimés de 300 mcg

† Lévothyroxine sodique, Levoxyli® (Jones Pharma Inc., États-Unis, achetée aux États-Unis), 2 comprimés de 300 mcg

L'ASC_i ne peut pas être calculée avec certitude en raison du protocole de l'étude et de la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique ($T_{1/2} = 7$ jours)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Un excès d'hormone thyroïdienne diminue la densité minérale osseuse (DMO), un problème potentiel dans la prise en charge des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde et de goitre non toxique qui nécessite la vie durant des doses supprimant la sécrétion de l'hormone thyroïdienne TSH. L'effet d'un excès d'hormone thyroïdienne sur la DMO vertébrale et du fémur et le rôle de l'hypogonadisme dans la modulation de cet effet ont été étudiés chez les rats. Le rôle potentiel de la calcitonine dans la prévention de la perte osseuse associée à l'hormone thyroïdienne a également fait l'objet de l'étude. En tout, 40 rats Sprague-Dawley mâles ont été répartis en quatre groupes. Les groupes 1 et 2 ont été orchidectomisés; les groupes 3 et 4 ont été pseudo-opérés. Les groupes 1 et 3 ont reçu par voie intrapéritonéale 20 mcg de L-thyroxine par 100 g de poids corporel par jour pendant trois semaines; les groupes 2 et 4 ont reçu l'excipient IP. Un autre groupe de 40 rats ont été répartis en quatre groupes, les groupes 1 et 2 recevant de la L-thyroxine et les groupes 3 et 4 recevant 2,5 U de calcitonine par 100 g de poids corporel par voie sous-cutanée pendant trois semaines. La densité minérale osseuse des vertèbres L4 et 5 et du fémur droit a été mesurée par absorptiométrie biénergétique à rayons X au début et à la fin de l'étude. L'orchidectomie a diminué la DMO fémorale ($p < 0,05$), mais pas la DMO lombaire. L'administration d'un excès de L-thyroxine a diminué la DMO fémorale (corticale) tant chez les rats pseudo-opérés ($p < 0,05$) que chez les rats orchidectomisés ($p < 0,05$) sans affecter la DMO lombaire (trabéculaire). La calcitonine a augmenté la DMO lombaire tant chez les rats recevant l'excipient ($p < 0,001$) que chez les rats traités par la L-thyroxine ($p < 0,001$). La calcitonine n'a cependant pas affecté la densité minérale osseuse fémorale des rats traités par l'excipient et n'a pas empêché la perte osseuse fémorale induite par la L-thyroxine. Le taux sérique de phosphatase acide résistante au tartrate (PART) avait augmenté chez les rats traités par la L-thyroxine ($p < 0,001$) et chez les rats orchidectomisés ($p < 0,05$). La calcitonine n'a eu aucun effet sur l'activité de la PART et n'a pas empêché une augmentation du taux de PART induite par la L-thyroxine. Ni un excès de L-thyroxine ni une orchidectomie n'ont eu d'effet sur les concentrations d'ostéocalcine. La calcitonine a diminué les concentrations d'ostéocalcine sérique, seule ($p < 0,05$) et en présence d'un excès de L-thyroxine ($p < 0,05$). Il a été conclu que de fortes doses de L-thyroxine administrés au rat diminuaient de préférence la DMO fémorale. Un hypogonadisme à court terme diminue la DMO fémorale, mais pas la DMO lombaire, et ne rend pas le rachis lombaire plus sensible à une perte osseuse pouvant être induite par l'hormone thyroïdienne. La calcitonine augmente la DMO lombaire, mais n'empêche pas la diminution de la DMO fémorale induite par l'hormone thyroïde.

Cancérogénicité, mutagenèse et altération de la fertilité : Peu d'études de toxicologie portant sur la lévothyroxine sodique et visant à évaluer son potentiel carcinogène, son potentiel mutagène ou son altération sur la fertilité ont été publiées. La lévothyroxine sodique synthétique est identique à celle que produit la glande thyroïde humaine; par conséquent, des effets de cette nature ne sont pas attendus à moins qu'elle ne soit administrée à une dose excessive.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **EUTHYROX**[®]

Comprimés de lévothyroxine sodique, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **EUTHYROX** 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 avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**EUTHYROX**.

Mises en garde et précautions importantes

Les hormones thyroïdiennes comme **EUTHYROX**, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres médicaments, ne doivent pas être utilisées pour traiter l'obésité ni pour la perte de poids. Des doses plus élevées peuvent provoquer des effets secondaires graves ou mettant la vie en danger, en particulier lorsqu'elles sont prises avec des médicaments utilisés pour la perte de poids.

Pourquoi utilise-t-on **EUTHYROX**?

EUTHYROX est utilisé pour :

- traiter l'hypothyroïdie. Cette affection survient lorsque la glande thyroïde ne produit pas suffisamment l'hormone appelée thyroxine.
- traiter certains types de cancer de la thyroïde. Pour ces patients, **EUTHYROX** est administré en association avec la chirurgie et un traitement par iode radioactif.

Comment **EUTHYROX** agit-il?

EUTHYROX contient de la lévothyroxine sodique, qui est un type de thyroxine synthétique. La thyroxine est l'hormone normalement produite par la glande thyroïde.

En cas d'hypothyroïdie, la glande thyroïde ne produit pas de thyroxine en quantité normale. Cela entraîne une baisse du taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang, ce qui peut modifier le métabolisme et nuire au bon fonctionnement de nombreux organes. **EUTHYROX** aide à remplacer la thyroxine dans l'organisme ou à y suppléer.

Un délai de quelques semaines peut être nécessaire avant qu'**EUTHYROX** commence à faire effet. Vous pourriez ne pas remarquer de changement à vos symptômes avant qu'il commence à faire effet.

L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est généralement prise à vie.

Quels sont les ingrédients d'EUTHYROX?

Ingrédients médicinaux : Lévothyroxine sodique.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Voici les colorants par concentration :

Concentration	Colorants
25 mcg	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium
50 mcg	Aucun
75 mcg	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
88 mcg	FD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
100 mcg	D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
112 mcg	D&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium
125 mcg	FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
137 mcg	FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium
150 mcg	FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
175 mcg	FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 3 sur substrat d'aluminium
200 mcg	D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium
300 mcg	D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium

EUTHYROX se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 137 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg, 300 mcg.

N'utilisez pas EUTHYROX dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la lévothyroxine sodique ou à l'un des autres ingrédients d'EUTHYROX;
- si vous souffrez d'une insuffisance surrénalienne non corrigée. Il s'agit d'une affection dans laquelle les glandes surrénales ne produisent pas assez d'une hormone appelée cortisol;
- si vous souffrez d'une insuffisance hypophysaire qui n'a pas été traitée. Il s'agit d'une affection dans laquelle l'hypophyse ne produit pas assez de certaines hormones;
- si vous souffrez d'une thyroïdite. Il s'agit d'une maladie dans laquelle la glande thyroïde est hyperactive et produit trop de thyroxine;
- si vous êtes enceinte et vous utilisez des médicaments pour traiter une glande thyroïde hyperactive;
- si vous avez récemment souffert d'une crise cardiaque, ou vous souffrez de myocardite ou de pancardite (inflammation du cœur ou du muscle cardiaque).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EUTHYROX, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Votre dose devra probablement être augmentée;
- avez des problèmes cardiaques, qu'ils aient été traités ou non. Cela comprend des antécédents de lésions ou de maladies des vaisseaux sanguins du cœur (coronaropathie et insuffisance coronarienne), d'insuffisance cardiaque, d'angine de poitrine, de durcissement des artères ou de rythme cardiaque irrégulier;
- avez d'autres problèmes médicaux, qu'ils aient été traités ou non, y compris :
 - une hypertension artérielle;
 - de l'ostéoporose;
 - des troubles de la coagulation;
 - des antécédents de problèmes liés à la glande thyroïde, aux glandes surréniales ou à l'hypophyse.
- êtes une femme qui reçoit un traitement à long terme avec EUTHYROX, en particulier si vous êtes en postménopause. Vous pouvez présenter une diminution de la densité minérale osseuse;
- êtes atteint de l'un des troubles héréditaires rares suivants :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose.

En effet, EUTHYROX contient du lactose;

- êtes atteint d'une affection qui fait que votre intestin grêle n'absorbe pas suffisamment de nutriments provenant des aliments que vous consommez, appelée syndrome de malabsorption;
- présentez des signes ou des symptômes de troubles psychotiques;
- avez changé de marque de lévothyroxine sodique;
- présentez un coma myxœdémateux, une complication grave de l'hypothyroïdie qui doit faire l'objet d'une intervention médicale urgente.

Autres mises en garde

Anticoagulants oraux : La prise d'EUTHYROX peut avoir un effet sur la façon dont les anticoagulants agissent. Si vous prenez des anticoagulants par la bouche (anticoagulants oraux), comme la warfarine, la dose de ces anticoagulants pourrait devoir être modifiée après le début du traitement avec EUTHYROX. Votre professionnel de la santé procédera à des analyses sanguines de temps à autre pour vérifier la vitesse à laquelle votre sang coagule.

Diabète : Si vous recevez un traitement pour le diabète, il se peut que la dose de votre médicament doive être modifiée après le début du traitement avec EUTHYROX. Surveillez votre taux de sucre dans le sang et dans l'urine selon les directives de votre professionnel de la santé. Avisez-le immédiatement de tout changement.

Insuffisance surrénalienne : Si vous êtes atteint d'insuffisance surrénalienne, il se peut que l'on vous administre d'autres médicaments avant le début de votre traitement avec EUTHYROX.

Considérations péri-opératoires : Informez votre professionnel de la santé de toute intervention chirurgicale prévue (y compris les interventions dentaires). Avant l'intervention, dites à votre dentiste ou votre chirurgien que vous prenez EUTHYROX.

Allaitement : De petites quantités d'hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel. Néanmoins, vous pouvez continuer à prendre EUTHYROX pendant l'allaitement. De fait, vous ne devriez pas arrêter votre traitement, car des taux normaux d'hormones thyroïdiennes aideront à maintenir la production de lait.

Surveillance et analyses sanguines : La prise d'un supplément de biotine peut modifier les résultats des analyses sanguines effectuées pour mesurer le taux d'hormones thyroïdiennes (appelées tests de la fonction thyroïdienne). Informez votre professionnel de la santé si vous prenez de la biotine, car elle peut fausser les résultats. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de cesser de prendre de la biotine pendant au moins 2 jours avant d'effectuer un test de la fonction thyroïdienne.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Si EUTHYROX est utilisé conformément aux instructions, il ne devrait pas avoir d'incidence sur votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Néanmoins, avant d'effectuer ces tâches, attendez de savoir comment vous réagissez à EUTHYROX.

Tests et examens médicaux :

- Avant le début de votre traitement avec EUTHYROX, votre professionnel de la santé vous examinera pour voir si vous présentez d'autres maladies, ce qui lui permettra de s'assurer qu'EUTHYROX vous convient.
- Pendant votre traitement, vous devrez subir régulièrement des analyses de sang. Elles seront effectuées pour s'assurer que vous recevez la dose adéquate. En fonction des résultats de ces analyses sanguines, votre dose d'EUTHYROX pourra être modifiée.

Adultes : Ces analyses peuvent être effectuées plus souvent au début de votre traitement (environ toutes les 6 à 8 semaines). Par la suite, vous n'aurez peut-être à subir ces analyses sanguines que tous les 6 à 12 mois. Votre professionnel de la santé vous fera passer une analyse sanguine et un examen physique au moins une fois l'an.

Femmes enceintes : Ces analyses seront effectuées environ toutes les 4 semaines pendant la première moitié de votre grossesse, puis au moins une fois par semaine entre les semaines 26 et 32. Vous devrez également subir une analyse sanguine environ 6 semaines après la naissance de votre bébé.

Enfants :

- Ces analyses seront effectuées régulièrement :
 - 2 et 4 semaines après le début du traitement;
 - tous les 1 ou 2 mois pendant la première année de vie;
 - tous les 2 ou 3 mois entre l'âge de 1 et 3 ans;
 - tous les 3 à 12 mois jusqu'à ce que l'enfant cesse de grandir.
- Des analyses sanguines et un examen physique doivent être effectués 2 semaines après tout changement de dose.

- Des analyses sanguines et des examens plus fréquents peuvent être nécessaires en fonction de l'enfant. Des examens physiques seront également effectués à l'occasion. Ils comprendront une évaluation de la croissance de l'enfant.
- Pour déterminer si votre enfant souffre d'une hypothyroïdie permanente, la dose peut être diminuée ou le traitement arrêté pendant environ 30 jours. Cela se produira lorsqu'il aura 3 ans. Des analyses de sang seront effectuées pendant cette période. Le traitement pourra être repris ou non.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient interagir avec EUTHYROX :

- Suppléments nutritionnels comme :
 - la biotine (vitamine B7, vitamine H; y compris pour les cheveux et les ongles)
 - le carbonate de calcium
 - le sulfate ferreux
 - la vitamine B₃ (niacine/acide nicotinique)
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que l'hypertension, comme :
 - les glucosides digitaliques (p. ex., digoxine)
 - les bêta bloquants comme le métoprolol, l'aténolol, le bisoprolol et le propranolol
 - les anticoagulants comme la warfarine et l'héparine
 - l'amiodarone
 - les diurétiques comme le furosémide
 - le nitroprussiate
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, dont l'insuline, le tolbutamide ou d'autres médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes digestifs, comme :
 - les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (p. ex., hydroxydes d'aluminium et de magnésium, siméthicone)
 - les inhibiteurs de la pompe à protons
 - le sucralfate
 - le métoclopramide
- Médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, comme :
 - la cholestyramine
 - le colestipol
 - la lovastatine
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale et les convulsions, comme :
 - les antidépresseurs comme la sertraline, l'amitriptyline, la maprotiline, le millepertuis
 - le phénobarbital
 - la carbamazépine
 - le lithium
 - le diazépam
 - la phénytoïne
 - l'aminoglutéthimide

- la méthadone, l'héroïne
- les hydantoïnes
- la perphénazine
- Un médicament utilisé pour traiter la douleur, appelé kétamine
- Médicaments utilisés pour traiter certains cancers, comme :
 - les inhibiteurs de la tyrosine kinase comme l'imatinib et le sunitinib
 - l'octréotide
 - le 5-fluorouracile
 - le mitotane
 - le tamoxifène
 - l'interleukine-2
 - l'interféron-alpha
 - la mercaptopurine
- Médicaments utilisés pour favoriser la perte de poids, notamment l'orlistat et les autres médicaments amaigrissants
- Médicaments utilisés pour traiter des affections inflammatoires, comme :
 - les glucocorticoïdes (corticostéroïdes comme la dexaméthasone et l'hydrocortisone)
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme les fénamates, la phénylbutazone et les salicylates
- Autres médicaments utilisés pour traiter des problèmes de glande thyroïde, comme :
 - le propylthiouracile (PTU)
 - le méthimazole
- L'iode, utilisé pour les examens d'imagerie comme la radiographie et la tomographie
- Médicaments utilisés pour traiter l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires, comme la théophylline et les bêta sympatholytiques/sympathomimétiques (notamment le salbutamol)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, virales ou fongiques, comme :
 - les médicaments contre le VIH et le SIDA, notamment le ritonavir, l'indinavir et le lopinavir
 - les médicaments contre la tuberculose, comme le para-aminosalicylate et l'éthionamide
 - la ciprofloxacine
 - les sulfonamides
 - la rifampine
 - le résorcinol
- Un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos, appelé dopamine
- Médicaments utilisés pour abaisser le taux de phosphore dans le sang, comme :
 - le sévéramer
- Un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil, appelé hydrate de chloral
- Médicaments utilisés pour traiter la malaria, notamment :
 - la chloroquinone
 - le proguanil
- Hormones comme :
 - les œstrogènes pris par la bouche, y compris les contraceptifs oraux
 - l'hormonothérapie de remplacement
 - les hormones pour augmenter la taille des muscles, y compris les stéroïdes anabolisants
 - les hormones de croissance, dont la somatropine

Certains aliments comme la farine de soya (préparation pour nourrissons), d'autres produits à base de soya, des graines de coton, des noix et des fibres alimentaires peuvent diminuer l'absorption de la lévothyroxine sodique. Une modification de la dose pourrait être nécessaire.

Certains médicaments ou suppléments peuvent modifier les résultats des analyses sanguines effectuées pour mesurer le taux d'hormones thyroïdiennes (appelées tests de la fonction thyroïdienne). Il est important de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments et les suppléments que vous avez pris avant de subir une analyse sanguine et tous ceux que vous prenez à ce moment.

Comment utiliser EUTHYROX?

- Prenez-le exactement comme votre professionnel de la santé vous le recommande.
- Prenez votre dose une fois par jour à la même heure, à jeun.
 - Adultes et enfants : de préférence, prenez la dose 30 minutes à une heure avant le déjeuner.
 - Nourrissons : administrez la dose au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- Si votre nourrisson ou votre enfant ne peut pas avaler les comprimés EUTHYROX entiers, il peut quand même prendre ce médicament, à condition que vous suiviez les étapes suivantes :
 - Écrasez le ou les comprimés et mélangez le ou les comprimés fraîchement écrasés avec environ 5 à 10 mL (1 ou 2 cuillères à thé) d'eau ou avec une petite quantité d'aliments comme de la compote de pomme. Ne mélangez pas les comprimés écrasés avec des aliments ou une préparation pour nourrissons qui contiennent une grande quantité de soya, de fibres ou de fer.
 - Donnez ce mélange à l'enfant avec une cuillère ou un compte-gouttes.
 - **Ne conservez pas le mélange. Préparez un nouveau mélange chaque fois que votre enfant ou votre nourrisson doit prendre une dose.**
- Les aliments et les boissons peuvent avoir un effet sur la façon dont votre corps absorbe EUTHYROX. Pour cette raison, si vous prenez votre dose avec des aliments ou des boissons, assurez-vous de toujours la prendre de cette façon. Vous devez être constant dans votre façon de prendre la dose.
- Si vous prenez d'autres médicaments, vous devez prendre votre dose d'EUTHYROX 4 heures avant de prendre ces médicaments ou 4 heures après les avoir pris. Votre professionnel de la santé peut vous aider à déterminer à quels moments prendre tous vos médicaments.

Dose habituelle

La dose habituelle d'EUTHYROX sera différente pour tout le monde. Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient. Votre dose dépendra de ce qui suit :

- votre âge;
- votre poids;
- le type d'affection thyroïdienne que vous avez;

- toute autre maladie que vous avez (y compris si vous êtes enceinte ou si vous avez des problèmes cardiaques);
- si vous prenez certains autres médicaments;
- la durée de vos symptômes de problèmes thyroïdiens;
- la gravité de vos symptômes.

Vous êtes susceptible de commencer à une dose plus faible. Votre professionnel de la santé ajustera votre dose en fonction de votre réponse au médicament. La dose d'un enfant changera à mesure qu'il grandit et qu'il vieillit.

Prenez EUTHYROX uniquement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Ne modifiez pas votre dose ni la fréquence à laquelle vous la prenez, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Comme tous les médicaments prescrits par un professionnel de la santé, EUTHYROX doit être réservé à votre usage personnel et ne doit servir qu'à traiter le problème pour lequel votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Ne cessez pas de prendre EUTHYROX sans en parler au préalable à votre professionnel de la santé.

Surdose

Il se peut que vous ne ressentiez les symptômes d'un surdosage que plusieurs jours après avoir pris trop d'EUTHYROX.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent comprendre : perte de poids, augmentation de l'appétit, palpitations cardiaques (battements rapides ou irréguliers du cœur), nervosité, confusion, désorientation, diarrhée, crampes abdominales, transpiration, fièvre, modification des saignements menstruels, convulsions et crises d'épilepsie. Des caillots de sang au cerveau, un coma et le décès peuvent également survenir. En cas de surdosage important, le professionnel de la santé devra mettre en place un traitement et des mesures supplémentaires.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'EUTHYROX, 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 de prendre une dose d'EUTHYROX, prenez-la dès que possible. S'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et continuez selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée. Si vous oubliez de prendre deux doses de suite ou plus, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EUTHYROX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez EUTHYROX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- fièvre, bouffées vasomotrices et transpiration excessive
- intolérance à la chaleur
- hyperactivité, irritabilité, agitation, nervosité, anxiété, émotions changeant rapidement
- difficulté à dormir
- fatigue
- perte de cheveux temporaire
- diarrhée, vomissements, nausées, crampes d'estomac
- changements dans les menstruations (cycle menstruel), difficulté à concevoir un enfant (altération de la fertilité)
- maux de tête
- essoufflement
- faiblesse musculaire, crampes, tremblements
- petite taille chez l'adulte résultant de la fermeture précoce des cartilages de conjugaison dans les os pendant l'enfance

EUTHYROX peut fausser les résultats des analyses de laboratoire, notamment des tests de la fonction hépatique. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment effectuer des analyses sanguines 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	
INCONNU			
Problèmes cardiaques : douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, palpitations, essoufflement			✓
Crise cardiaque : douleur en étau dans la poitrine qui irradie dans le bras gauche ou la mâchoire, transpiration, nausées, vomissements, 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 (diminution de la densité minérale osseuse) : douleur au dos, réduction de taille avec le temps, posture voûtée, fractures	✓		

Convulsions (crise épileptique) : contractions musculaires, émotions changeantes, confusion, perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Modification de l'appétit, perte ou gain de poids	✓		
Épiphysiolyse fémorale supérieure (affaiblissement de l'articulation de la hanche chez l'enfant) : raideur ou douleur au genou ou à l'aîne, boiterie, incapacité à mettre du poids sur la jambe touchée		✓	
Pression accrue dans le cerveau (chez les enfants) : maux de tête, trouble ou perte totale de la vue, vision double, tintement dans les oreilles, douleur aux bras			✓

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.

Conservation

Conserver le médicament à une température de 20 à 25 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

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

Pour en savoir plus sur EUTHYROX :

- 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 destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.emdserono.ca/ca-fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-737-6668.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

Dernière révision : Août 2023