MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]LÉVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION

Lévothyroxine sodique

Poudre, 200 mcg/fiole et 500 mcg/fiole, Intraveineuse ou intramusculaire

[Pr]LÉVOTHYROXINE SODIQUE INJECTABLE

Lévothyroxine sodique

Solution, 200 mcg/5 mL (40 mcg/mL) et 500 mcg/5 mL (100 mcg/mL), Intraveineuse ou intramusculaire

Hormone thyroïdienne

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de l'autorisation initiale :
18 août 2005

Date de révision :
08 novembre 2024

Numéro de contrôle : 287632

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire	2024-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants et adolescents	2024-11

TABLEAU 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

TABLEAU 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 5

4.3 Reconstitution 6

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 7

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 11

7.1.1 Femmes enceintes 11

7.1.2 Femmes qui allaitent 12

7.1.3 Enfants et adolescents 12
7.1.4 Personnes âgées 12

8 EFFETS INDÉSIRABLES 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 14
9.3 Interactions médicament-comportement 14
9.4 Interactions médicament-médicament 14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 20

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
10.1 Mode d'action 20
10.2 Pharmacodynamie 21
10.3 Pharmacocinétique 21

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 22

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 22

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 23

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 23

14 ÉTUDES CLINIQUES 23

15 MICROBIOLOGIE 23

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 24

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE 24

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable sont indiquées pour le traitement de l'hypothyroïdie manifeste de toute étiologie, lorsque l'utilisation parentérale est justifiée sur le plan clinique, par exemple lorsqu'une réplétion rapide est nécessaire ou lorsque l'administration orale est impossible.

1.1 Pédiatrie

Enfants : La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable peut être utilisée chez les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les enfants).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées : La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable est approuvée pour l'emploi dans la population gériatrique. Toutefois, l'expérience suggère que l'emploi chez les personnes âgées est associé à des différences d'innocuité ou d'efficacité; on doit donc faire preuve de prudence (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients qui présentent une thyrotoxicose subclinique non traitée [suppression du taux de TSH sérique en présence de taux normaux de triiodothyronine (T_3) et de lévothyroxine (T_4)] ou une thyrotoxicose manifeste de toute étiologie.
- Les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, une myocardite aiguë ou une pancardite aiguë.
- Les patients présentant une insuffisance surrénale non corrigée/non traitée, car les hormones thyroïdiennes peuvent précipiter une crise surrénale aiguë en augmentant la clairance métabolique des glucocorticoïdes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Syndrome pluriglandulaire auto-immun).
- Les femmes enceintes atteintes d'hyperthyroïdie traitées avec des agents antithyroïdiens. Le traitement d'association de l'hyperthyroïdie par la lévothyroxine et des antithyroïdiens n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable peut être utilisée par voie intraveineuse ou intramusculaire à la place de la forme posologique orale lorsque l'administration orale est impossible.

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable peut être utilisée par voie intraveineuse à la place de la forme posologique orale lorsqu'une réplétion rapide est requise.

La biodisponibilité relative entre la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable et les produits de lévothyroxine orale n'a pas été établie. Selon la pratique médicale, la biodisponibilité relative entre l'administration orale et l'administration intraveineuse de la Lévothyroxine sodique pour injection est estimée entre 48 et 74 %. La prudence est de mise lorsqu'on fait passer les patients des produits de lévothyroxine orale à la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable, car la conversion précise de la posologie n'a pas été étudiée.

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable doit être administrée, selon les indications cliniques, jusqu'à ce que le patient puisse tolérer le traitement par voie orale et soit cliniquement stable. Pour le traitement chronique de l'hypothyroïdie, une forme posologique orale de lévothyroxine doit être utilisée pour maintenir un état euthyroïdien.

En raison des différences dans les caractéristiques d'absorption des patients et dans les formulations orales des produits à base de lévothyroxine, les taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes doivent être mesurés quelques semaines après l'initiation de la lévothyroxine orale et la dose ajustée en conséquence jusqu'à ce que la concentration sérique de TSH soit normalisée et que les signes et symptômes disparaissent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Utilisation de la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable à la place de la forme posologique orale lorsque l'administration orale est impossible : Selon la pratique médicale, la posologie parentérale initiale doit être comprise entre 48 et 74 % de la forme posologique orale précédemment établie de la Lévothyroxine sodique en comprimés.

Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, la maladie cardiaque doit être évaluée et la dose de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable doit être réduite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). Dans de rares cas, l'aggravation de l'angine ou d'autres signes d'ischémie cardiaque peuvent faire obstacle à l'atteinte des valeurs normales du taux de TSH.

L'administration quotidienne de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable doit être maintenue jusqu'à ce que le patient soit capable de tolérer une dose orale et soit en état stable sur le plan clinique. Pour le traitement chronique de l'hypothyroïdie, une forme posologique orale de lévothyroxine doit être utilisée pour maintenir un état euthyroïdien.

Utilisation intraveineuse de la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable lorsqu'une réplétion rapide est nécessaire, par exemple en cas de coma myxœdémateux : Une dose de charge intraveineuse initiale de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable, généralement comprise entre 300 et 500 mcg, est administrée pour reconstituer le pool périphérique de la T_4. La dose initiale est suivie de doses intraveineuses quotidiennes de 50 à 100 mcg jusqu'à ce que le patient soit stable et que l'administration orale soit possible. Des taux normaux de T_4 sont généralement atteints en 24 heures, suivis par des augmentations progressives de la T_3. L'amélioration du débit cardiaque, de la pression sanguine, de la température et du bilan mental se produit généralement dans les 24 heures, et l'amélioration de nombreuses manifestations de l'hypothyroïdie se produit en 4 à 7 jours.

Posologie chez les enfants : Le coma myxœdémateux est une maladie des personnes âgées. Une forme posologique orale approuvée de lévothyroxine doit être utilisée dans la population des patients pédiatriques pour maintenir un état euthyroïdien en cas d'hypothyroïdie non compliquée. La posologie parentérale initiale doit être d'environ la moitié de la posologie orale précédemment établie des comprimés de lévothyroxine sodique.

Posologie chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire : La lévothyroxine par voie intraveineuse peut être associée à une toxicité cardiaque, notamment des arythmies, une tachycardie, une ischémie et un infarctus du myocarde, ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et la mort chez les personnes âgées et chez celles qui ont une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Chez les personnes âgées, la dose de remplacement complète peut être modifiée par une diminution du métabolisme de la T_4. Par conséquent, une utilisation prudente, y compris des doses situées dans la limite inférieure de la plage recommandée, peut être justifiée dans ces populations.

4.3 Reconstitution

(S'applique uniquement dans le cas de la Lévothyroxine sodique pour injection) :

Reconstituer la Lévothyroxine sodique lyophilisée pour injection en ajoutant uniquement, de façon aseptique, 5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.

Ne pas utiliser de chlorure de sodium bactériostatique pour injection, USP, car l'agent bactériostatique peut nuire à la reconstitution complète.

Agiter la fiole pour assurer un mélange complet. Utiliser immédiatement après reconstitution.

La solution obtenue aura une concentration finale d'environ 40 mcg par mL et 100 mcg par mL pour les fioles de 200 mcg et 500 mcg, respectivement.

4.4 Administration

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable peut être administrée par voie intraveineuse pour remplacer la forme orale quand une réplétion rapide s'impose. Ces préparations du médicament peuvent s'administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire quand l'administration orale est impossible.

L'administration de la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable n'est pas recommandée par voie sous-cutanée, car les études ont montré que l'influx de T_4 à partir du site sous-cutané est très lent et dépend de nombreux facteurs tels que le volume d'injection, le point anatomique d'injection, la température ambiante et la présence d'un vasospasme.

Injecter par voie intraveineuse la Lévothyroxine sodique injectable à raison d'un débit ne dépassant pas 100 mcg par minute. **Ne pas ajouter la Lévothyroxine sodique pour injection à d'autres liquides intraveineux.**

Les produits parentéraux doivent être inspectés pour vérifier la clarté des solutions avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une coloration anormale ou des signes de fuite ne doivent pas être utilisées.

Comme la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable est présentée dans des fioles à dose unique, toute portion inutilisée doit être jetée.

On doit user de prudence lorsqu'on administre la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable à des patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente, aux personnes âgées et aux sujets atteints d'insuffisance surrénale concurrente (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes du surdosage sont ceux de l'hyperthyroïdie (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables). Un surdosage peut donner lieu à des symptômes d'une augmentation importante du taux métabolique. De plus, de la confusion et de la désorientation peuvent survenir. Des cas d'embolie cérébrale, de choc, de coma et de décès ont été signalés. Le surdosage en lévothyroxine peut provoquer l'apparition de symptômes de psychose aiguë, surtout chez les patients exposés à un risque de troubles psychotiques. Ces symptômes peuvent ne se manifester que plusieurs jours après l'ingestion d'une dose excessive de lévothyroxine sodique. Plusieurs cas de mort subite d'origine cardiaque ont également été rapportés chez des patients avec de nombreuses années d'abus de lévothyroxine sodique.

Un taux de T_3 élevé est un indicateur fiable de surdosage, plus que des taux élevés de T_4 ou de T_4 libre (FT_4).

Selon l'importance du surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement par Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable et de surveiller le taux des hormones thyroïdiennes.

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

Surdosage aigu et massif : Cela peut être une urgence mortelle; par conséquent, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré immédiatement. Les effets bêta sympathomimétiques ou l'augmentation de l'activité sympathique centrale et périphérique tels que la tachycardie, l'anxiété, l'agitation ou l'hyperkinésie peuvent être traités par l'administration de bêtabloquants, par exemple le propranolol, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications médicales à leur utilisation. Fournir une assistance respiratoire au besoin; contrôler l'insuffisance cardiaque congestive et l'arythmie; contrôler la fièvre, l'hypoglycémie et la perte de liquide si nécessaire. De fortes doses de médicaments antithyroïdiens (par exemple, le méthimazole ou le propylthiouracile) suivies en une à deux heures par de fortes doses d'iode peuvent être administrées pour inhiber la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. Des glucocorticoïdes peuvent être administrés pour inhiber la conversion de T_4 en T_3. La plasmaphérèse, l'hémoperfusion au charbon et l'exsanguinotransfusion ont été réservées aux cas dans lesquels une détérioration clinique continue survient malgré le traitement conventionnel. En raison de sa forte liaison aux protéines, la lévothyroxine sodique ne peut pas être éliminée par hémodialyse ou hémoperfusion.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection (intraveineuse ou intramusculaire)	Lévothyroxine sodique cristalline synthétique, USP **Poudre** 200 mcg/fiole; 500 mcg/fiole	hydroxyde de sodium, mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté
	Lévothyroxine sodique cristalline synthétique, USP **Solution** 200 mcg/5 mL; 500 mcg/5 mL	acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, iodure de sodium, trométhamine

Formes posologiques

Lévothyroxine sodique pour injection : Poudre lyophilisée stérile pour reconstitution présentée en fioles de verre ambré à dose unique de 10 mL :

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

Lévothyroxine sodique injectable : Solution stérile pour injection présentée en fioles de verre transparent à usage unique de 10 mL, coiffées d'un bouchon sans latex :

- 200 mcg de lévothyroxine sodique, USP par volume de 5 mL en fioles à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.
- 500 mcg de lévothyroxine sodique, USP par volume de 5 mL en fioles à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

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

Comme de nombreux médicaments entrent en interaction avec la lévothyroxine sodique, il faut apporter les ajustements qui s'imposent à la posologie afin de maintenir la réponse thérapeutique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

Le traitement par la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable chez les patients présentant des troubles endocriniens précédemment non diagnostiqués, notamment l'insuffisance surrénale, l'hypopituitarisme et le diabète insipide, peut aggraver les symptômes de ces endocrinopathies.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

Une dose excessive de bolus de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique pour injection (supérieure à 500 mcg) est associée à des complications cardiaques, en particulier chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente.

Un traitement excessif par lévothyroxine sodique peut se solder par des effets cardiovasculaires indésirables, comme une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'épaisseur de la paroi cardiaque et de la contractilité cardiaque, ce qui peut précipiter crise angineuse ou arythmie. Il est conseillé de surveiller étroitement le patient après l'administration de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, on devrait réduire la dose de lévothyroxine. Les patients atteints de coronaropathie sous traitement par lévothyroxine doivent être surveillés étroitement au cours d'une intervention chirurgicale, car le risque de précipiter des arythmies cardiaques est plus grand chez ceux sous lévothyroxine. L'administration concomitante de lévothyroxine et d'agents sympathomimétiques à des patients souffrant de coronaropathie peut précipiter une insuffisance coronarienne. Par conséquent, des vérifications fréquentes des paramètres de l'hormone thyroïdienne doivent être effectuées dans ces cas.

Il faut employer la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable avec précaution dans les cas de troubles cardiovasculaires et chez les personnes âgées qui sont plus sujettes à souffrir d'une maladie cardiaque occulte. Chez ces patients, il faut amorcer le traitement par la lévothyroxine à raison de doses inférieures à celles recommandées chez les sujets plus jeunes ou chez les patients indemnes de cardiopathie (voir 7.1.4 Personnes âgées et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire).

Endocrinien/métabolisme

Carences en hormones hypothalamiques/hypophysaires : Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, il faut envisager la possibilité d'une carence en d'autres hormones hypothalamiques/hypophysaires et, le cas échéant, traiter l'insuffisance surrénalienne en administrant un traitement substitutif avant d'entamer le traitement par la lévothyroxine afin d'éviter une insuffisance surrénale aiguë (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Syndrome pluriglandulaire auto-immun).

Effets sur la densité minérale osseuse : Les taux sériques supraphysiologiques de lévothyroxine sodique doivent être évités chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque accru d'ostéoporose. Une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée. Il est recommandé d'administrer à ces patients la dose minimale nécessaire pour obtenir la réponse clinique et biochimique souhaitée.

Hématologique

La T_4 augmente la réponse à l'anticoagulothérapie. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près chez les patients traités à la fois par la lévothyroxine et des anticoagulants oraux et la dose de ces derniers doit être ajustée en conséquence (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Immunitaire

Syndrome pluriglandulaire auto-immun : Parfois, une thyroïdite auto-immune chronique peut se produire en lien avec d'autres troubles auto-immuns, tels une insuffisance surrénalienne, une anémie pernicieuse ou le diabète sucré insulinodépendant. Les patients accusant une insuffisance surrénalienne concomitante devraient recevoir des glucocorticoïdes de remplacement avant que ne soit instauré leur traitement par Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable. À défaut de procéder ainsi, l'instauration du traitement par une hormone thyroïdienne pourra déclencher une crise surrénalienne aiguë, imputable à la clairance métabolique accrue des glucocorticoïdes due à l'hormone thyroïdienne. Les patients atteints de diabète sucré qui reçoivent un traitement par lévothyroxine

peuvent nécessiter une augmentation de la posologie de leur schéma d'antidiabétiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Surveillance et tests de laboratoire

Les évaluations cliniques et biologiques doivent généralement être effectuées à des intervalles de 6 à 8 semaines (2 à 4 semaines chez les patients gravement hypothyroïdiens), et la posologie ajustée, si nécessaire, jusqu'à ce que la concentration sérique de TSH soit normalisée et que les signes et symptômes disparaissent.

L'adéquation du traitement par la lévothyroxine sodique pour l'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique doit être évaluée en mesurant la FT_4, qui doit être maintenue dans la moitié supérieure de la plage normale. La mesure de la TSH n'est pas un indicateur fiable de la réponse au traitement pour cette affection.

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.

Psychiatrique

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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

- **Risque tératogène**

Les études menées chez les femmes enceintes traitées par lévothyroxine orale pour maintenir un état euthyroïdien n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Durant la grossesse, l'hypothyroïdie entraîne un taux supérieur de complications, notamment avortements spontanés, prééclampsie, accouchement d'un mort-né et naissance prématurée.

L'hypothyroïdie maternelle peut exercer un effet indésirable sur le développement et la croissance fœtale et infantile.

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

Le traitement associatif de l'hyperthyroïdie recourant à la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable et aux agents antithyroïdiens est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Une telle association nécessiterait des doses plus élevées d'agents antithyroïdiens, comme la méthimazole et le propylthiouracile, dont la faculté de franchir la barrière placentaire et d'induire l'hypothyroïdie chez le nourrisson est connue.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (de tous âges, y compris les nouveau-nés) : On doit surveiller les paramètres hémodynamiques lorsque le traitement par la lévothyroxine est instauré chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire peut se produire en raison de l'immaturité de la fonction surrénaliene.

Une forme posologique orale approuvée de lévothyroxine doit être utilisée dans la population de patients pédiatriques pour maintenir un état euthyroïdien en présence d'une hypothyroïdie non compliquée.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose de remplacement complète peut être modifiée par une diminution du métabolisme de la T_4. En outre, la prévalence des maladies cardiovasculaires est accrue, la fibrillation auriculaire étant un effet secondaire courant associé au traitement par la lévothyroxine chez les personnes âgées. Par conséquent, une utilisation prudente, y compris des doses dans la limite inférieure de la plage recommandée, peut être justifiée dans ces populations (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Posologie chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables associés au traitement par la lévothyroxine sont principalement l'hyperthyroïdie due à un surdosage thérapeutique. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de la lévothyroxine sont les suivants :

Troubles cardiovasculaires :	palpitations, tachycardie, arythmies cardiaques, augmentation du pouls et de la pression artérielle, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque;
Appareil digestif :	diarrhée, vomissements, crampes abdominales;
Organisme en général :	fatigue, intolérance à la chaleur, fièvre, sudation excessive;
Troubles du système immunitaire :	des réactions d'hypersensibilité aux ingrédients inactifs sont survenues chez des patients traités par des hormones thyroïdiennes. Parmi ces réactions, on compte : urticaire, prurit, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, œdème de Quincke, divers symptômes gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausée, vomissement et diarrhée), fièvre, arthralgie, maladie sérique et respiration sifflante. La lévothyroxine elle-même n'est associée à aucun cas connu d'hypersensibilité.
Examens physiques et épreuves de laboratoire :	baisse de la densité minérale osseuse; élévations des résultats des épreuves de la fonction hépatique;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	augmentation de l'appétit, perte de poids;
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs :	tremblements, faiblesse musculaire, spasmes musculaires; épiphysiolyse fémorale supérieure chez les enfants, une dose excessive peut entraîner une fermeture prématurée des épiphyses chez les enfants (résultant en une taille adulte compromise);
Système nerveux :	céphalée, pseudotumeur cérébrale, convulsions;
Affections psychiatriques :	anxiété, labilité émotionnelle, hyperactivité, insomnie, irritabilité, nervosité et agitation;
Appareil reproducteur :	irrégularités menstruelles, altération de la fertilité;
Appareil respiratoire :	dyspnée;
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	alopécie (généralement passagère) bouffées vasomotrices, éruption cutanée;

Troubles vasculaires :	bouffées vasomotrices;

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments affectant la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes, ainsi que la pharmacocinétique (p. ex., absorption, distribution, y compris la liaison aux protéines, le métabolisme et l'excrétion) et la réponse des tissus cibles, peuvent modifier la réponse thérapeutique à la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable. De plus, les hormones thyroïdiennes et l'état de la fonction thyroïdienne ont des effets variés sur la pharmacocinétique et le mode d'action d'autres médicaments. Le **Tableau 2** présente une liste des interactions entre les médicaments et l'axe thyroïdien.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des interactions médicament-axe thyroïdien, présentée au **Tableau 2**, peut ne pas être globale en raison de l'arrivée de nouveaux médicaments entrant en interaction avec l'axe thyroïdien ou de la découverte d'interactions antérieurement inconnues.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments qui peuvent réduire la sécrétion de TSH. La réduction n'est pas maintenue, donc aucune hypothyroïdie ne survient.	
Dopamine et agonistes de la dopamine Glucocorticoïdes Octréotides	L'utilisation de ces agents peut entraîner une réduction transitoire de la sécrétion de TSH lorsqu'ils sont administrés aux doses suivantes : dopamine (supérieure ou égale à 1 mcg/kg/min); glucocorticoïdes (hydrocortisone supérieure ou égale à 100 mcg/kg/min) ou équivalent; octréotide (supérieur à 100 mcg/jour).

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments qui altèrent la sécrétion d'hormones thyroïdiennes	
Médicaments qui peuvent réduire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, ce qui peut causer une hypothyroïdie	
Aminoglutéthimide Amiodarone Iodure (y compris les opacifiants iodés) Lithium Thioamides – Méthimazole – Propylthiouracile (PTU) – Carbimazole Sulfonamides Tolbutamide	Un traitement à long terme par l'aminoglutéthimide peut diminuer légèrement les taux de T_4 et de T_3 et augmenter la TSH, bien que toutes les valeurs restent dans les limites normales chez la plupart des patients. Les agents cholécystographiques oraux et l'amiodarone sont lentement excrétés, produisant une hypothyroïdie plus prolongée que les agents de contraste iodés administrés par voie parentérale. Le lithium bloque la libération de T_4 et de T_3 médiée par la TSH. La fonction thyroïdienne doit donc être surveillée attentivement pendant l'initiation, la stabilisation et l'entretien du lithium. Le fœtus, le nouveau-né, les personnes âgées et les patients euthyroïdiens présentant une maladie thyroïdienne sous-jacente (par exemple, la thyroïdite de Hashimoto ou la maladie de Grave précédemment traitée par iode radioactif ou par une intervention chirurgicale) font partie des personnes particulièrement sensibles à l'hypothyroïdie induite par l'iode.
Médicaments qui peuvent augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, ce qui peut causer une hyperthyroïdie	
Amiodarone Iodure (y compris les opacifiants iodés)	L'amiodarone peut induire une hyperthyroïdie en provoquant une thyroïdite. L'iodure et les médicaments contenant des quantités pharmacologiques d'iodure peuvent causer une hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdiens atteints de la maladie de Basedow et précédemment traités par des médicaments antithyroïdiens ou chez les patients euthyroïdiens ayant une autonomie thyroïdienne. L'hyperthyroïdie peut se développer sur plusieurs semaines et persister pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
Médicaments qui peuvent altérer le transport sérique de T_4 et de T_3, mais sans influencer la concentration de FT_4, le patient restant donc euthyroïdien	
Clofibrate Contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène	Augmente la concentration sérique de TBG

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Œstrogènes (par voie orale) Héroïne ou méthadone 5-fluorouracile Mitotane Tamoxifène	
Androgènes ou stéroïdes anabolisants Asparaginase Glucocorticoïdes Acide nicotinique à libération lente	Diminue la concentration sérique de TBG
Médicaments pouvant causer un déplacement des sites de liaisons protéiques	
Furosémide (plus de 80 mg i.v.) Héparine Hydantoïnes Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens – Fénamates – Phénylbutazone Salicylates (plus de 2 g/jour)	L'administration de ces agents avec la lévothyroxine sodique produit une augmentation transitoire initiale du taux de FT_4. L'administration continue fait diminuer le taux sérique de T_4 et maintient les concentrations normales de FT_4 et de TSH. Par conséquent, les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Les salicylates inhibent la liaison de la T_4 et de la T_3 à la TBG et à la transthyrétine. Une augmentation initiale du taux sérique de FT_4 est suivie d'un retour de la FT_4 à des taux normaux avec des concentrations de salicylates sériques thérapeutiques soutenues de salicylate, bien que le taux de T_4 totale puissent diminuer jusqu'à 30 %.
Médicaments qui peuvent altérer le métabolisme de la T_4 et de la T_3	
Médicaments qui peuvent augmenter le métabolisme hépatique, ce qui peut causer une hyperthyroïdie	
Carbamazépine Hydantoïnes Phénobarbital Rifampicine Ritonavir	La phénytoïne et la carbamazépine réduisent la liaison aux protéines sériques de la lévothyroxine sodique, et les taux de THS totale et de FT_4 peuvent être réduits de 20 à 40 %, mais la plupart des patients présentent des taux sériques de TSH normaux et sont cliniquement euthyroïdiens. La stimulation de l'activité des enzymes microsomiales hépatiques métabolisant les médicaments, comme la rifampicine et les barbituriques, peut entraîner une dégradation hépatique accrue de la lévothyroxine sodique, entraînant une augmentation des besoins en lévothyroxine sodique. Des cas postcommercialisation ont été rapportés indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du

Médicament ou classe de médicaments	Effet
	ritonavir et la lévothyroxine, entraînant une augmentation des taux de TSH et une hypothyroïdie. La TSH doit être surveillée chez les patients traités de façon concomitante par le ritonavir et la lévothyroxine pendant au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par le ritonavir.
Médicaments qui peuvent réduire l'activité de la thyroxine 5-désiodase	
Amiodarone Antagonistes bêta adrénergiques – (p. ex., propranolol à une dose supérieure à 160 mg/jour) Glucocorticoïdes – (p. ex., dexaméthasone à une dose supérieure ou égale à 4 mg/jour) Propylthiouracile (PTU)	L'administration de ces inhibiteurs enzymatiques réduit la conversion périphérique de la T_4 en T_3, conduisant à une diminution des taux de T_3. Cependant, les taux sériques de T_4 sont généralement normaux, mais peuvent parfois être légèrement augmentés. Chez les patients traités avec de fortes doses de propranolol (supérieures à 160 mg/jour), les taux de T_3 et de T_4 changent légèrement, les taux de TSH restent normaux, et les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Il convient de noter que les actions de certains antagonistes bêta-adrénergiques peuvent être altérées lorsque le patient hypothyroïdien passe à l'état euthyroïdien. L'administration à court terme de fortes doses de glucocorticoïdes peut diminuer les concentrations sériques de T_3 de 30 % avec un changement minime des concentrations sériques de T_4. Cependant, un traitement à long terme par des glucocorticoïdes peut entraîner une légère diminution des taux de T_3 et de T_4 en raison de la diminution de la production de TBG (voir ci-dessus).
Divers	
Anticoagulants (par voie orale) – Dérivés de la coumarine – Dérivés de l'indandione	Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, augmentant ainsi l'activité anticoagulante des anticoagulants oraux. L'utilisation concomitante de ces agents altère les augmentations compensatoires de la synthèse des facteurs de coagulation. Le temps de Quick doit être soigneusement surveillé chez les patients prenant de la lévothyroxine sodique et des anticoagulants oraux, et la dose du traitement anticoagulants doit être ajustée en conséquence.

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Antidépresseurs – Médicaments tricycliques (p. ex., amitriptyline) – Médicaments tétracycliques (p. ex., maprotiline) – Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex., sertraline)	L'utilisation concurrente d'antidépresseurs tri/tétracycliques et de lévothyroxine sodique peut augmenter les effets thérapeutiques et toxiques des deux médicaments, probablement en raison d'une sensibilité accrue des récepteurs aux catécholamines. Les effets toxiques incluent un risque accru d'arythmies cardiaques et de stimulation du SNC; le début d'action des tricycliques peut être accéléré. L'administration de sertraline aux patients stabilisés sous lévothyroxine sodique peut entraîner une augmentation des besoins en lévothyroxine sodique.
Agents antidiabétiques – Biguanides – Meglitinides – Sulfonylurées – Thiazolidinediones – Insuline	L'ajout de lévothyroxine sodique à un traitement antidiabétique ou insulinique peut entraîner une augmentation des besoins en antidiabétiques ou en insuline. Une surveillance attentive du contrôle du diabète est recommandée, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement thyroïdien.
Glucosides cardiotoniques	Les taux sériques de glucosides digitaliques peuvent être réduits en cas d'hyperthyroïdie ou lorsque le patient hypothyroïdien passe à l'état euthyroïdien. L'effet thérapeutique des glucosides digitaliques peut être réduit.
Cytokines – Interféron alpha – Interleukine-2	Le traitement par l'interféron alpha a été associé au développement d'anticorps microsomaux antithyroïdiens chez 20 % des patients, et certains présentent une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie transitoire, ou les deux. Les patients qui ont des anticorps antithyroïdiens avant le traitement ont un risque plus élevé de dysfonctionnement thyroïdien pendant le traitement. L'interleukine-2 a été associée à une thyroïdite indolore transitoire chez 20 % des patients. L'interféron bêta et l'interféron gamma n'ont pas été signalés comme pouvant provoquer un dysfonctionnement de la thyroïde.
Hormones de croissance – Somatropine	L'utilisation excessive d'hormones thyroïdiennes avec des hormones de croissance peut accélérer la fermeture épiphysaire. Cependant, une hypothyroïdie non traitée peut interférer avec la réponse de la croissance à l'hormone de croissance.

Médicament ou classe de médicaments	Effet
Kétamine	L'utilisation concomitante peut produire une hypertension et une tachycardie marquées; une administration prudente aux patients recevant un traitement hormonal thyroïdien est recommandée.
Bronchodilatateurs à la méthylxanthine – (p. ex., théophylline)	Une diminution de la clairance de la théophylline peut survenir chez les patients hypothyroïdiens; la clairance revient à la normale lorsque l'état euthyroïdien est atteint.
Agents radiographiques	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire l'absorption de ^{123}I, de ^{131}I et de ^{99m}Tc.
Agents sympathicomimétiques	L'utilisation concomitante peut augmenter les effets des sympathomimétiques ou des hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter le risque d'insuffisance coronarienne lorsque des agents sympathomimétiques sont administrés à des patients atteints de maladie coronarienne.
Inhibiteurs de la tyrosine-kinase	La concentration plasmatique de lévothyroxine (thyroxine) peut être réduite par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., imatinib, sunitinib).
Hydrate de chloral Ciprofloxacine Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide 6-mercaptopurine Nitroprussiate Acide para-aminosalicylique Perphénazine Résorcinol (utilisation topique excessive) Raloxifène Diurétiques thiazidiques	Ces agents ont été associés à des altérations des taux d'hormones thyroïdiennes et/ou de TSH par divers mécanismes.

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis peut accroître le métabolisme hépatique de la lévothyroxine et causer une hypothyroïdie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il est connu que certains médicaments ou fractions modifient les taux plasmatiques de TSH, de T_4 et de T_3 et peuvent ainsi influer sur l'interprétation des épreuves de laboratoire de la fonction thyroïdienne. Il faut tenir compte des changements de concentration de la globuline fixant la thyroxine (TBG) dans l'interprétation des valeurs de T_4 et T_3, ce qui nécessite de mesurer et d'évaluer l'hormone (libre) non liée et/ou de déterminer l'indice de T_4 libre (FT_4I). Grossesse, hépatite infectieuse, œstrogènes, prise d'un contraceptif oral à base d'œstrogènes et porphyrie intermittente aiguë sont autant de facteurs ayant pour effet d'accroître la concentration de TBG. Une diminution de la concentration de TBG est observée dans les cas de néphrose, d'hypoprotéinémie sévère, d'hépatopathie grave, d'acromégalie, et à la suite de l'administration d'androgènes ou de corticothérapie (voir le **Tableau 2**).

Des globulinémies familiales avec hyper- ou hypo-thyroxine se liant à la thyroxine ont été décrites, à raison d'une incidence de déficit en TBG d'environ 1 sur 9000.

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

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions physiologiques en contrôlant la transcription de l'ADN et la synthèse des protéines. La T_3 et la T_4 se diffusent dans le noyau cellulaire et se lient à des protéines réceptrices thyroïdiennes fixées à l'ADN. Ce complexe de récepteurs nucléaires hormonaux active la transcription des gènes et la synthèse de l'ARN messager et des protéines cytoplasmiques. Les modifications des concentrations de protéines sont responsables des changements métaboliques observés dans les organes et les tissus.

Les actions physiologiques des hormones thyroïdiennes sont produites principalement par la T_3, dont la majorité (environ 80 %) est dérivée de la T_4 par déiodation dans les tissus périphériques.

10.2 Pharmacodynamie

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable contiennent du sel de sodium cristallin synthétique de L-3,3',5,5'-tétraiodothyronine [lévothyroxine (T_4) sodique]. La T_4 synthétique est identique à celle produite dans la glande thyroïde humaine.

Les hormones thyroïdiennes régulent de multiples processus 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. Les actions métaboliques des hormones thyroïdiennes comprennent l'augmentation de la respiration cellulaire et de la thermogenèse, ainsi que le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides. Les effets anabolisants des protéines des hormones thyroïdiennes sont essentiels à une croissance et un développement normaux. Les hormones thyroïdiennes semblent également avoir des effets directs sur les tissus, tels que l'augmentation de la contractilité du myocarde et la diminution de la résistance vasculaire systémique.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration intraveineuse de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable, la lévothyroxine synthétique ne peut être distinguée de l'hormone naturelle sécrétée de manière endogène. L'absorption après administration intramusculaire est variable.

Distribution

Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines sériques, y compris la TBG (thyroxine-binding globulin), la TBPA (thyroxine-binding prealbumin) et l'albumine (TBA), leur capacité de fixation et leurs affinités variant selon chacune des hormones. L'affinité supérieure de la TBG et de la TBPA pour la T_4, par rapport à la T_3, explique en partie les taux sériques plus élevés, la clairance métabolique plus lente et la demi-vie plus longue de la T_4 dans le sérum. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines restent en corrélation inverse avec une faible concentration d'hormones libres. Seule l'hormone non liée est métaboliquement active. Beaucoup de médicaments et d'états physiologiques affectent la fixation des hormones thyroïdiennes aux protéines sériques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament et 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire). Les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Métabolisme

La principale voie du métabolisme des hormones thyroïdiennes est la déiodation séquentielle. Environ 80 % de la T_3 circulante est dérivée de la T_4 périphérique par monodésiodation de la T_4 en position 5 (anneau externe). La monodésiodation périphérique de la T_4 en position 5 (anneau interne) entraîne la formation de triiodothyronine inverse (rT_3), qui est calorigène et inactive. La T_3 et la rT_3 sont ensuite déiodées en diiodothyronine. Le foie est le principal site de dégradation de la T_4 et de la T_3, la déiodation de la T_4 se produisant également dans un certain nombre d'autres sites, notamment dans les reins et d'autres tissus. Les hormones thyroïdiennes sont également métabolisées par conjugaison avec des glucuronides et des sulfates et excrétées directement dans la bile et l'intestin où elles subissent une recirculation entérohépatique.

Élimination

Les hormones thyroïdiennes sont principalement éliminées par les reins (voir le **Tableau 3**).

Une partie de l'hormone conjuguée atteint le côlon inchangée et est éliminée dans les selles. Environ 20 % de la T_4 est éliminée dans les selles. L'excrétion urinaire de la T_4 diminue avec l'âge.

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

Hormone	**Rapport en thyroglobuline**	**Activité biologique**	**t½ (jours)**	**Fixation aux protéines (%)[2]**
Lévothyroxine (T_4)	10 - 20	1	6 - 7[1]	99,96
Liothyronine (T_3)	1	4	≤ 2	99,5

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

[2] Comprend la TBG, la TBPA et la TBA

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Lévothyroxine sodique pour injection :

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Utiliser immédiatement après reconstitution. Jeter toute portion inutilisée. Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Lévothyroxine sodique injectable :

Conserver la fiole entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et dans sa boîte d'origine. La fiole non ouverte peut être conservée un maximum de 24 heures lorsqu'elle est exposée à l'éclairage intérieur hors de sa boîte.

Le médicament est exempt d'agent de conservation. Jeter toute portion inutilisée. Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

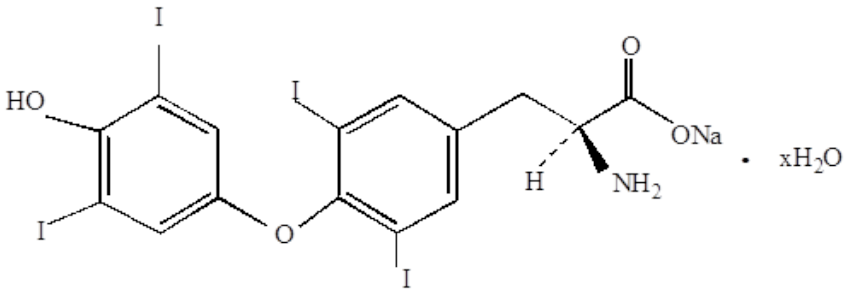
Les informations ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

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

Nom propre :	Lévothyroxine sodique (L-T_4, Na)
Nom chimique :	USP : (1) Sel de L-tyrosine, O-(4-hydroxy-3,5-diiodophényl)-3,5-diiodo-monosodique (2) Hydrate de L-thyroxine monosodique EP : Propanoate de sodium (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5 diiodophénoxy)-3, 5-dioodophényl]
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \bullet xH_2O$, 798,85 g/mol (anhydre)
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques :	Poudre blanchâtre à légèrement brunâtre-jaunâtre ou fine poudre cristalline présentant une très légère coloration

14 ÉTUDES CLINIQUES

Aucune étude clinique n'a été menée avec la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude animale n'a été réalisée pour évaluer la toxicologie, le potentiel cancérogène, le potentiel mutagène ou les effets sur la fertilité de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. PrEUTHYROX® (comprimés, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 et 300 mcg), 274121, Monographie de produit, EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada. (22 août 2023).
2. PrSYNTHROID® (comprimés, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 et 300 mcg), 275351, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (17 août 2023).
3. PrTIROCAP™ (comprimés, 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 300 mcg), 248553, monographie de produit, Institut Biochimique SA (IBSA). (17 juin 2021).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

[Pr]LÉVOTHYROXINE SODIQUE POUR INJECTION

[Pr]LÉVOTHYROXINE SODIQUE INJECTABLE

Lévothyroxine sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre la **Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable**. 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 de la **Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable**.

Mises en garde et précautions importantes

- On ne devrait pas se servir des hormones thyroïdiennes, y compris la lévothyroxine, seules ou avec d'autres agents thérapeutiques, pour traiter l'obésité ou pour la perte pondérale.
- Ces médicaments peuvent provoquer des effets secondaires graves ou potentiellement mortels.

Pourquoi utilise-t-on la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable?

- Au traitement de l'hypothyroïdie.
- Lorsqu'un traitement rapide s'impose ou dans les situations où le médicament ne peut être pris par voie orale.

Comment la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable agit-il?

La lévothyroxine est une hormone thyroïdienne synthétique (fabriquée par l'humain). Elle est destinée à remplacer l'hormone thyroxine, produite par une glande thyroïde qui fonctionne normalement. Dans l'hypothyroïdie, la glande thyroïde ne produit pas suffisamment de thyroxine. Cela entraîne une baisse du taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang. La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable aide à remplacer ou à compléter la thyroxine dans l'organisme lorsque les comprimés ou les capsules ne peuvent pas être utilisés.

Quels sont les ingrédients de la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable?

Ingrédient médicinal : Lévothyroxine sodique

Ingrédients non médicinaux :

Lévothyroxine sodique pour injection :

Hydroxyde de sodium, mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté.

Lévothyroxine sodique injectable :

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, iodure de sodium, trométhamine.

La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Lévothyroxine sodique pour injection :

- poudre, 200 mcg/fiole;
- poudre, 500 mcg/fiole.

Lévothyroxine sodique injectable :

- solution, 200 mcg/5 mL;
- solution, 500 mcg/5 mL.

N'utilisez pas la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable dans les cas suivants :

- vous avez une glande thyroïde hyperactive;
- vous souffrez d'une insuffisance surrénale non corrigée ou non traitée. Il s'agit d'une affection où vos glandes surrénales ne produisent pas suffisamment de cortisol, une hormone;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous êtes enceinte et prenez des médicaments pour traiter une thyroïde hyperactive;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable, 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 allergique à tout aliment ou médicament;
- si vous avez des problèmes cardiaques et si vous avez reçu ou non un traitement pour ceux-ci. Cela comprend :
    - durcissement des artères;
    - angine de poitrine;
    - rythme cardiaque irrégulier;
    - insuffisance cardiaque;
    - maladie cardiaque;
- si vous souffrez d'autres problèmes médicaux, qu'ils aient été traités ou non, comme :
    - de l'hypertension
    - de l'ostéoporose
    - des troubles de la coagulation sanguine
    - des antécédents de problèmes de glande thyroïde, surrénale et/ou hypophyse;

- si vous prenez des anticoagulants, comme la warfarine. Votre dose devra peut-être être modifiée après le début de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable;
- si vous présentez des signes ou des symptômes de troubles psychiatriques;
- si vous êtes une femme qui suit un traitement de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable à long terme. Vous pourriez présenter une perte osseuse. Ce médicament est également connu pour avoir diminué la densité minérale osseuse.
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde :

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

Allaitement : De petites quantités d'hormones thyroïdiennes passeront dans le lait maternel. Cependant, vous pouvez continuer à prendre la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable tout en allaitant. En fait, vous ne devriez pas arrêter votre traitement, parce que des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes favoriseront la production de lait.

Enfants prématurés ayant un poids très faible à la naissance : La pression artérielle peut être surveillée régulièrement au début du traitement par la lévothyroxine, car la lévothyroxine peut provoquer une chute rapide de la pression artérielle (connue sous le nom de collapsus circulatoire).

Surveillance et analyses sanguines : Vous devrez régulièrement passer des tests sanguins pendant que vous prendrez la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable. Cela confirmera que vous prenez le bon dosage. De plus, les résultats de ces tests aideront votre médecin à déterminer les effets de votre traitement sur votre sang.

La prise d'un supplément de biotine peut affecter les analyses de sang pour vérifier les taux d'hormones thyroïdiennes (appelé test de la fonction thyroïdienne). Informez votre professionnel de la santé si vous prenez de la biotine. Cela peut entraîner de faux résultats d'épreuve. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de cesser de prendre de la biotine pendant au moins 2 jours avant votre test de la fonction thyroïdienne.

Intervention chirurgicale : Mentionnez à votre professionnel de la santé les éventuelles opérations (y compris dentaires) que vous prévoyez. Avant l'opération, dites à votre dentiste ou à votre chirurgien que vous prenez Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable :

- Suppléments nutritifs comme la biotine (vitamine B7, vitamine H; y compris pour les cheveux et les ongles)

Certains médicaments ou suppléments peuvent interférer avec les analyses de sang effectuées pour mesurer les hormones thyroïdiennes dans votre sang. Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé de tous les médicaments ou suppléments que vous prenez avant et au moment de toute analyse de sang.

- Médicaments utilisés pour traiter les cardiopathies, y compris la pression artérielle comme :
  - les glucosides digitaliques (p. ex., digoxine)
  - les bêtabloquants (p. ex., propranolol, aténolol, métoprolol)
  - les anticoagulants (p. ex., héparine et warfarine)
  - l'amiodarone
  - les diurétiques comme le furosémide
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète comme l'insuline, le tolbutamide et d'autres médicaments pris par voie orale pour faire baisser les niveaux de sucre dans le sang.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. :
  - les sulfonamides
  - la ciprofloxacine
- Médicaments utilisés pour traiter les affections inflammatoires, p. ex. :
  - les glucocorticoïdes
  - les salicylates
- Médicaments utilisés pour faire baisser un taux élevé de cholestérol comme le clofibrate
- Médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale et des crises épileptiques comme :
  - le diazépam
  - le millepertuis
  - les antidépresseurs comme l'amitriptyline, la maprotiline et la sertraline
  - le lithium
  - la phénytoïne
  - les barbituriques
  - la carbamazépine
- Ritonavir, un médicament utilisé dans le traitement du VIH et du SIDA.
- Iodure, qui est utilisé pour l'imagerie, comme les radiographies et les tomodensitogrammes.
- Hormones comme les œstrogènes pris par la bouche (p. ex., pilule contraceptive).
- Médicaments utilisés pour traiter des types de cancer tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase.
- Médicaments utilisés pour l'anesthésie tels que la kétamine.
- Bêta-sympatholytiques/sympathomimétiques, qui sont utilisés pour stimuler le cœur et traiter les problèmes respiratoires.

- Autres médicaments utilisés pour traiter les problèmes de thyroïde comme :
    - le propylthiouracile (PTU)
    - le méthimazole

Comment utiliser la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable?

La poudre de Lévothyroxine sodique pour injection sera d'abord mélangée à une solution. La Lévothyroxine sodique injectable sera utilisée directement.

- La Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable vous sera administrée par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de santé vérifiera la solution pour s'assurer qu'elle n'est pas trouble ou qu'elle ne présente pas de fuite.
- La solution de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable sera ensuite administrée par une aiguille placée dans une veine de votre bras. C'est ce qu'on appelle une injection intraveineuse (IV). Elle peut également être administrée par injection dans votre muscle. Il s'agit alors d'une injection intramusculaire (IM).
- Toute portion inutilisée sera jetée.

Dose habituelle :

La dose habituelle de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable varie selon les personnes. Votre professionnel de santé décidera de la dose qui vous convient. Votre dose dépendra :

- de votre âge;
- de votre poids;
- des autres affections ou maladies dont vous souffrez, y compris les problèmes cardiaques;
- de la durée pendant laquelle vous avez eu des symptômes de problèmes thyroïdiens; et
- de la gravité de vos symptômes.

Surdose :

Vous pourriez ne ressentir des symptômes de surdosage que quelques jours après avoir pris trop de Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable.

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

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, veillez à ce qu'elle soit administrée dès que possible. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être administrée. Il faut plutôt administrer la prochaine dose prévue. Les doses ne doivent pas être doublées.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable?

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- perte de cheveux
- changements dans le cycle menstruel
- ostéoporose (perte osseuse)
- diarrhée
- vomissements
- maux de tête
- transpiration excessive
- tremblements
- faiblesse musculaire
- crampes abdominales et aux jambes
- nervosité
- anxiété ou irritabilité
- changements rapides d'émotions
- fièvre
- bouffées de chaleur
- incapacité à tolérer la chaleur
- fatigue
- troubles du sommeil
- agitation

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 thoracique, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, palpitations, augmentation de la tension artérielle, essoufflement			√
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			√
Crise cardiaque : douleur thoracique intense qui irradie vers le bras et/ou la mâchoire gauche, transpiration, nausées, vomissements, essoufflement			√
Angine de poitrine : (insuffisance d'oxygène dans le muscle cardiaque) : sensation de malaise dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine			√
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Angiocœdème (gonflement des tissus sous la peau) : difficulté à respirer; gonflement du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, de la langue, de la gorge; gonflement du tube digestif provoquant diarrhée, nausées ou vomissements		√	
Élévations des enzymes hépatiques		√	

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**	
Pseudotumeur cérébrale (augmentation de la pression dans le cerveau chez l'enfant) : maux de tête, problèmes de vision ou perte complète de la vision, vision double, bourdonnements d'oreilles, douleurs dans les bras			√
Urticaire ou éruption cutanée		√	
Convulsions (crises) : contractions musculaires, modifications des émotions, confusion, perte de conscience avec tremblements incontrôlables			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les 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 :

Lévothyroxine sodique pour injection :

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

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Lévothyroxine sodique injectable :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder la fiole d'origine à l'abri de la lumière en la conservant dans son carton. La fiole non ouverte peut être conservée un maximum de 24 heures lorsqu'elle est exposée à l'éclairage intérieur hors de son carton. Le médicament ne contient aucun agent de conservation.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur la Lévothyroxine sodique pour injection/Lévothyroxine sodique injectable :

- 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 sur le médicament pour le patient. 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 (https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/) ou peut être obtenu en téléphonant au : 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 08 novembre 2024