ANSM - Mis à jour le : 11/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

L-THYROXIN HENNING 25 microgrammes, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévothyroxine sodique..... 25 µg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc, rond, avec chanfrein, comportant une barre de cassure sur une face et la mention « 1L » gravée sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- Prévention des récidives de goitre après traitement chirurgical d'un goitre euthyroïdien, en fonction de l'état hormonal post-opératoire ;
- Traitement du goitre euthyroïdien bénin ;
- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde, en particulier après une thyroïdectomie ;
- Traitement adjuvant au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie une fois qu'un état euthyroïdien a été obtenu.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques ne sont données qu'à titre indicatif.

La dose journalière individuelle doit être déterminée sur la base des examens biologiques et cliniques.

En cas de fonction thyroïdienne résiduelle, une dose de traitement substitutif plus faible peut s'avérer suffisante.

Chez le sujet âgé, chez les patients qui présentent une coronaropathie et chez les patients ayant une hypothyroïdie sévère ou ancienne, une prudence particulière s'impose lors de l'instauration d'un traitement hormonal thyroïdien. Dans ce cas, le traitement doit être débuté par l'utilisation d'une dose faible qui sera augmentée progressivement en respectant de longs intervalles et en procédant à une surveillance fréquente des hormones thyroïdiennes. L'expérience montre que, chez les patients de faible poids corporel ou qui présentent un goitre volumineux, de faibles doses sont suffisantes.

Comme les concentrations de T_4 ou de T_4-L peuvent être élevées chez certains patients, les concentrations sériques de thyréostimuline (TSH) constituent une base plus adaptée au suivi du traitement.

Indication		**Dose (microgrammes de lévothyroxine sodique/jour)**
Hypothyroïdie : Adulte	dose initiale	25-50
(augmentation par paliers de 25-50 µg à un intervalle de 2 à 4 semaines)	dose cible	100-200
Prévention des récidives de goitre :		75-200
Goitre euthyroïdien bénin :		75-200
Traitement adjuvant au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie :		50-100
Après thyroïdectomie en cas de tumeur maligne de la thyroïde :		150-300

Population pédiatrique

La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 microgrammes par m² de surface corporelle.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale, pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la posologie initiale recommandée est de 10 à 15 microgrammes par kg de poids corporel par jour pendant les trois premiers mois. La posologie devra ensuite être adaptée individuellement, en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH.

Chez l'enfant présentant une hypothyroïdie acquise, la posologie initiale recommandée est de 12,5 à 50 microgrammes par jour. La dose devra être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines, en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH jusqu'à ce que la dose permettant une substitution complète soit atteinte.

Mode d'administration

La dose totale journalière doit être prise le matin, à jeun et au moins une demi-heure avant le petit déjeuner. Les comprimés doivent être avalés entiers, de préférence avec un liquide.

Chez le nourrisson, la dose totale journalière doit être administrée au moins une demi-heure avant le premier repas de la journée. Si nécessaire, les comprimés peuvent être dissous dans un peu d'eau (10 à 15 ml), jusqu'à l'obtention d'une suspension (à préparer extemporanément en

fonction des besoins). La suspension obtenue sera ensuite à administrer avec une quantité supplémentaire de liquide (5 à 10 ml).

Durée du traitement

Le traitement doit généralement être administré à vie dans le cas d'une substitution pour une hypothyroïdie, après strumectomie ou thyroïdectomie et en prévention d'une récidive après ablation d'un goitre euthyroïdien. Un traitement concomitant dans le traitement de l'hyperthyroïdie est indiqué aussi longtemps que le traitement antithyroïdien est administré.

Dans le goitre euthyroïdien bénin, un traitement de 6 mois à 2 ans est nécessaire. En cas d'échec du traitement par L-THYROXIN HENNING au terme de cette période, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Test de suppression thyroïdienne

Une dose journalière de 150-200 microgrammes de lévothyroxine sodique sera administrée pendant 14 jours pour le test de suppression thyroïdienne.

Posologie chez les patients âgés

Chez le patient âgé, il est préférable dans certains cas, par exemples en cas de troubles cardiaques, de procéder à une augmentation progressive de la dose de lévothyroxine sodique administrée, moyennant un contrôle régulier du taux de TSH.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Hyperthyroïdie non traitée ;
- Insuffisance surrénalienne non traitée ;
- Insuffisance hypophysaire non traitée (lorsqu'elle entraîne une insuffisance surrénalienne nécessitant un traitement) ;
- Le traitement par L-THYROXIN HENNING ne doit pas être instauré en cas d'infarctus du myocarde aigu, de myocardite aiguë ou de pancardite aiguë.

L'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien n'est pas indiquée durant la grossesse.

Concernant l'utilisation du médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement, se reporter à la rubrique 4.6.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Préalablement à l'instauration d'un traitement hormonal substitutif thyroïdien, les maladies ou affections suivantes doivent être exclues ou traitées :

- Coronaropathie ;
- Angine de poitrine ;

- Hypertension ;
- Insuffisance hypophysaire et/ou surrénalienne ;
- Autonomie thyroïdienne.

Ces maladies/affections doivent également être exclues ou traitées avant la réalisation d'un test de suppression thyroïdienne, sauf en cas d'autonomie thyroïdienne pouvant motiver la réalisation du test.

Toute hyperthyroïdie d'origine médicamenteuse, même mineure, doit absolument être évitée chez les patients présentant une coronaropathie, une insuffisance cardiaque, des tachyarythmies, une myocardite à évolution non aiguë, une hypothyroïdie chronique ou encore des antécédents récents d'infarctus du myocarde. Chez ces patients, des contrôles réguliers des taux d'hormones thyroïdiennes sont indispensables pendant toute la durée du traitement hormonal substitutif (voir rubrique 4.2).

En cas d'hypothyroïdie secondaire, la présence simultanée d'une insuffisance surrénalienne doit être exclue. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, il est nécessaire d'instaurer un traitement substitutif par hydrocortisone préalablement au traitement hormonal substitutif thyroïdien. En effet, ce dernier pourrait accélérer la survenue d'une crise surrénale aiguë en cas d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire et en l'absence d'une corticothérapie adaptée.

Chez le nouveau-né prématuré dont le poids de naissance est faible, la plus grande prudence s'impose lors de l'instauration de la lévothyroxine en raison du risque de collapsus circulatoire associé à l'immaturité de la fonction surrénale (voir rubrique 4.8). Il convient de surveiller les paramètres hémodynamiques lors de l'instauration du traitement par la lévothyroxine chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire pourrait se produire en raison de l'immaturité de la fonction surrénalienne.

En cas de suspicion d'autonomie thyroïdienne, il est recommandé de pratiquer un test de stimulation à la TRH ou une scintigraphie de suppression.

Chez les patientes ménopausées présentant un risque accru d'ostéoporose, une titration de la dose de lévothyroxine sodique sera réalisée jusqu'à obtention de la dose minimale efficace et la fonction thyroïdienne fera l'objet de contrôles plus fréquents afin d'éviter des taux de lévothyroxine supérieurs aux normes physiologiques (voir rubrique 4.8).

Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être utilisées en vue d'une perte de poids. Les doses habituelles n'entraînent pas de perte de poids chez les patients euthyroïdiens. L'utilisation de doses plus élevées peut entraîner des effets indésirables graves, susceptibles d'engager le pronostic vital, particulièrement en cas d'association à certaines substances favorisant la perte de poids, notamment les substances sympathomimétiques.

Des réactions d'hypersensibilité (y compris un angioedème), parfois graves, ont été rapportées lors de l'utilisation de L-THYROXIN HENNING. Si des signes et symptômes de réactions allergiques apparaissent, le traitement par L-THYROXIN HENNING doit être arrêté et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place (voir les rubriques 4.3 et 4.8).

Suite à l'instauration d'un traitement par lévothyroxine, tout passage à un autre médicament contenant des hormones thyroïdiennes impose une étroite surveillance biologique et clinique pendant la période de transition en raison du risque potentiel d'un déséquilibre de la glande thyroïde. Chez certains patients, un ajustement de la posologie pourrait être nécessaire.

Une surveillance est nécessaire en cas de traitement concomitant avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction thyroïdienne tels que l'amiodarone, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les salicylés et le furosémide à des doses élevées (voir également la rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lorsque la lévothyroxine est administrée aux patients ayant des antécédents connus d'épilepsie car le risque de convulsions est augmenté chez ces patients.

Concernant l'utilisation du médicament chez les patients diabétiques ou traités par anticoagulant, se reporter à la rubrique 4.5.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interférences avec les tests de laboratoire :

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés. Le risque d'interférence augmente avec des doses plus élevées de biotine.

Lors de l'interprétation des résultats des tests de laboratoire, il convient de tenir compte d'éventuelles interférences avec la biotine, en particulier si un manque de cohérence avec la présentation clinique est observé.

Pour les patients prenant des produits contenant de la biotine, le personnel de laboratoire doit être informé lorsqu'un test de la fonction thyroïdienne est demandé. Des tests alternatifs sans risque d'interférence de la biotine doivent, être réalisées, si possible (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments antidiabétiques :

La lévothyroxine peut réduire les effets hypoglycémiants des antidiabétiques (tels que la metformine, le glimépiride, le glibenclamide et l'insuline). La glycémie doit donc être régulièrement contrôlée chez les patients sous antidiabétiques, en particulier au début du traitement substitutif par hormones thyroïdiennes, et la dose des antidiabétiques doit être adaptée dès que nécessaire.

Dérivés de la coumarine :

La lévothyroxine peut potentialiser l'action des dérivés de la coumarine en les déplaçant de leur site de liaison aux protéines plasmatiques. Un contrôle régulier des paramètres de la coagulation est donc nécessaire en cas de traitement concomitant et la posologie du médicament anticoagulant sera adaptée si nécessaire (diminution de la dose).

Résines échangeuses d'ions :

Les résines échangeuses d'ions telles que la colestyramine, le colestipol, le sévélamer et les sels de calcium ou de sodium de l'acide polystyrène sulfonique inhibent l'absorption de la lévothyroxine par liaison aux hormones thyroïdiennes dans le tube digestif. Ce type de médicament ne doit donc pas être administré moins de 4 à 5 heures après l'administration de L-THYROXIN HENNING.

Chélateurs des acides biliaires :

Le colésévélam se lie à la lévothyroxine et diminue son absorption dans le tube digestif. Aucune interaction n'ayant été observée lorsque la lévothyroxine est administrée au moins 4 heures avant le colésévélam, la levothyroxine doit être administrée au moins 4 heures avant le colésévélam.

Antiacides contenant de l'aluminium, médicaments à base de fer, carbonate de calcium, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

L’absorption de la lévothyroxine peut être diminuée lors de l’administration concomitante d’agents contenant de l’aluminium et se liant à l’acide gastrique (antiacides, sucralfate), de médicaments à base de fer ou de carbonate de calcium. Dans ce cas, L-THYROXIN HENNING doit être administré au moins 2 heures avant ces médicaments.

L’administration concomitante des IPP peut entraîner une diminution de l’absorption des hormones thyroïdiennes, en raison de l’augmentation du pH intra-gastrique causée par les IPP.

Une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne et une surveillance clinique sont recommandées pendant le traitement concomitant. Il peut être nécessaire d’augmenter la dose d’hormones thyroïdiennes.

Des précautions doivent également être prises à la fin du traitement par les IPP.

Propylthiouracil, glucocorticoïdes et bêta-bloquants (notamment le propranolol) :

Ces substances inhibent la conversion périphérique de T_4 en T_3 et peuvent induire une diminution de la concentration sérique de T_3.

Amiodarone et produits de contraste iodés :

En raison de leur teneur élevée en iode, ces produits peuvent provoquer une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie. Une prudence particulière s’impose en cas de goitre nodulaire pour lequel une autonomie thyroïdienne n’est pas exclue. L’amiodarone inhibe la conversion périphérique de T_4 (lévothyroxine) en T_3, entraînant une diminution de la concentration sérique de T_3 et une augmentation de la concentration sérique de TSH. Cet effet de l’amiodarone sur la fonction thyroïdienne peut imposer une adaptation posologique du traitement par L-THYROXIN HENNING.

Salicylés, dicoumarol, furosémide, clofibrate :

Les salicylés (notamment à des doses supérieures à 2,0 g/jour), le dicoumarol, le furosémide utilisé à des doses élevées (250 mg), le clofibrate et d’autres substances sont susceptibles de déplacer la lévothyroxine de son site de liaison aux protéines plasmatiques, donnant lieu à une élévation transitoire des hormones thyroïdiennes libres, suivie par une diminution générale des concentrations totales d’hormones thyroïdiennes.

Contraceptifs à base d'œstrogènes et traitements hormonaux substitutifs de la ménopause :

Les besoins en lévothyroxine peuvent être majorés durant l’administration de contraceptifs à base d'œstrogènes ou lors d’un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Les œstrogènes augmentent la liaison de la thyroxine, ce qui peut entraîner des erreurs de diagnostic et de traitement.

Sertraline, chloroquine/proguanil :

Ces substances diminuent l’efficacité de la lévothyroxine et augmentent les taux sériques de TSH.

Effet des médicaments inducteurs du cytochrome P-450 :

Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, les barbituriques et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum L.*) peuvent majorer la clairance hépatique de la lévothyroxine et ainsi diminuer les concentrations sériques d’hormones thyroïdiennes. Par conséquent, les patients recevant un traitement de substitution thyroïdien peuvent nécessiter une augmentation de leur dose d’hormone thyroïdienne si ces

produits sont administrés simultanément.

Inhibiteurs de la protéase :

Une perte d'efficacité de la lévothyroxine a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de lopinavir/ritonavir. Par conséquent, une surveillance attentive des symptômes cliniques éventuels et de la fonction thyroïdienne s'impose en cas de traitement concomitant par la lévothyroxine et des inhibiteurs de la protéase.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (par exemple, l'imatinib, le sunitinib, le sorafénib ou le motésanib) :

Ces agents peuvent diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Par conséquent, une surveillance attentive des symptômes cliniques éventuels et de la fonction thyroïdienne s'impose en cas de traitement concomitant par la lévothyroxine et des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Une adaptation de la posologie de lévothyroxine peut s'avérer nécessaire.

Produits à base de soja :

Ces produits peuvent diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Chez des enfants recevant un régime alimentaire à base de soja et traités par lévothyroxine en raison d'une hypothyroïdie d'origine congénitale, une augmentation des taux sériques de TSH a été rapportée. L'utilisation de doses de lévothyroxine supérieures aux doses habituelles peut s'avérer nécessaire pour obtenir des concentrations sériques normales de T_4 et TSH.

Durant et après une supplémentation en soja, il est nécessaire d'assurer une surveillance étroite des taux sériques de T_4 et de TSH et de procéder éventuellement à une adaptation de la posologie de la lévothyroxine.

Produits à base de caféine :

La prise concomitante de lévothyroxine et de café doit être évitée car elle peut réduire l'absorption de la lévothyroxine par le tractus gastro-intestinal. Il est donc recommandé de respecter un intervalle d'une demi-heure à une heure entre la prise de lévothyroxine et de café, ce qui peut réduire le risque d'interaction.

Il est conseillé aux patients qui ont l'habitude de boire du café et qui suivent un traitement à la lévothyroxine de ne pas changer leur "habitude de consommation de café" sans faire contrôler et surveiller les taux de lévothyroxine par le médecin traitant.

Sémaglutide :

L'administration concomitante de sémaglutide peut affecter l'exposition à la lévothyroxine. L'exposition totale (ASC) de thyroxine (ajustée en fonction des taux endogènes) a été augmentée de 33 % après administration d'une dose orale unique de sémaglutide et l'exposition maximale (Cmax) est restée inchangée. La surveillance des paramètres thyroïdiens et des ajustements de dose doivent être envisagés lors du traitement concomitant des patients par lévothyroxine et sémaglutide.

Orlistat :

Une hypothyroïdie et/ou une diminution du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir lorsque la lévothyroxine et l'orlistat sont pris en même temps. Cela pourrait être dû à une diminution de l'absorption de la lévothyroxine.

Interférences avec les tests de laboratoire :

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne qui sont basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats faussement bas ou faussement élevés (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être administré de manière régulière, notamment lors de la grossesse et de l'allaitement.

Aucun test de suppression thyroïdienne ne doit être effectué durant la grossesse et l'allaitement.

Grossesse

Il est essentiel de maintenir les concentrations des hormones thyroïdiennes dans les valeurs de référence chez la femme enceinte afin d'assurer un état de santé optimal pour la mère et le fœtus.

À ce jour et malgré le recul important chez la femme enceinte, aucun effet indésirable de la lévothyroxine sur la grossesse ou la santé du fœtus/nouveau-né n'a été observé.

Au cours de la grossesse, les œstrogènes peuvent induire une augmentation des besoins en lévothyroxine. Un suivi de la fonction thyroïdienne doit donc être assuré durant et après la grossesse afin d'adapter la dose des hormones thyroïdiennes dès que nécessaire.

Étant donné que des élévations de la TSH sérique peuvent survenir dès la 4ème semaine de gestation, les femmes enceintes prenant de la lévothyroxine devraient faire mesurer leur TSH à chaque trimestre, afin de confirmer que les valeurs sériques de TSH maternelles se situent dans l'intervalle de référence spécifique au trimestre concerné de la grossesse.

Une élévation du taux sérique de TSH devrait être corrigée par une augmentation de la posologie de lévothyroxine. Les taux de TSH en post-partum étant similaires aux valeurs préconceptionnelles, la posologie de lévothyroxine utilisée immédiatement après l'accouchement devrait être celle utilisée avant la grossesse. Le taux sérique de TSH devrait être mesuré 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Pendant la grossesse, la lévothyroxine sodique est contre-indiquée en traitement adjuvant de l'hyperthyroïdie traitée par des médicaments antithyroïdiens. L'administration supplémentaire de lévothyroxine peut conduire à une augmentation de la posologie nécessaire des médicaments antithyroïdiens.

Contrairement à la lévothyroxine, les médicaments antithyroïdiens passent la barrière placentaire à des doses suffisamment efficaces pour induire une hypothyroïdie chez le fœtus. De ce fait, l'hyperthyroïdie pendant la grossesse doit être traitée par l'administration d'un seul agent antithyroïdien à faible dose.

Allaitement

La lévothyroxine est sécrétée dans le lait maternel pendant l'allaitement, mais les concentrations obtenues à la dose thérapeutique recommandée ne sont pas suffisantes pour entraîner le développement d'une hyperthyroïdie ou une suppression de la sécrétion de TSH chez le nourrisson.

Fertilité

L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'avoir un effet sur la fertilité. Le traitement de l'hypothyroïdie par L-THYROXIN HENNING doit être ajusté en fonction du contrôle des paramètres de laboratoire, car une dose insuffisante n'améliorera probablement pas l'hypothyroïdie et un surdosage peut conduire à une hyperthyroïdie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

En cas d'intolérance à la posologie utilisée ou de surdosage, les symptômes caractéristiques de l'hyperthyroïdie peuvent apparaître, notamment en cas de titration trop rapide de la dose en début de traitement. Ceci doit conduire à une réduction de la posologie journalière ou à une interruption du traitement pendant plusieurs jours. Le traitement peut reprendre après la disparation des effets indésirables, sous réserve d'une adaptation prudente de la dose.

En cas d'hypersensibilité à la lévothyroxine ou à l'un des autres composants de L-THYROXIN HENNING des réactions allergiques cutanées (par exemple, angiœdème, éruption cutanée ou urticaire) ou respiratoires peuvent survenir.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité

Affections endocriniennes

Fréquent : hyperthyroïdie

Affections cardiaques

Très fréquent : palpitations

Fréquent : tachycardie

Fréquence indéterminée : arythmies cardiaques, douleur angineuse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : angiœdème, rash, urticaire, transpiration

Affections psychiatriques

Très fréquent : insomnie

Fréquent : nervosité

Fréquence indéterminée : agitation

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire et crampes musculaires, ostéoporose aux doses de lévothyroxine suppressives de la fonction thyroïdienne, en particulier chez la femme ménopausée et essentiellement dans les traitements au long cours

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : bouffée congestive, collapsus circulatoire chez le nouveau-né prématuré de faible poids de naissance (voir rubrique 4.4.)

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : irrégularités menstruelles

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : diarrhée, vomissements et nausées

Investigations

Fréquence indéterminée : perte de poids

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalée
Rare : pseudotumeur cérébrale, notamment chez l'enfant
Fréquence indéterminée : tremblements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : intolérance à la chaleur, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Une élévation du taux de T_3 représente un indicateur de surdosage plus fiable que l'augmentation des taux de T_4 ou T_4-L.

En cas de surdosage ou d'intoxication, le patient présente des symptômes d'augmentation du métabolisme d'intensité modérée à sévère (voir rubrique 4.8).

Selon l'importance du surdosage, il est recommandé d'interrompre le traitement et de procéder à des examens.

Lors d'intoxications (tentatives de suicide) chez l'Homme, des doses de 10 mg de lévothyroxine ont été tolérées sans complications. Aucune complication sévère engageant les fonctions vitales (respiratoires et circulatoires) n'est attendue, excepté en cas de coronaropathie. Cependant, des cas de crise thyrotoxique, de crampes, d'insuffisance cardiaque et de coma ont été rapportés. Des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez des patients ayant utilisé la lévothyroxine de manière abusive pendant de nombreuses années.

En cas de surdosage aigu, l'absorption digestive peut être diminuée par l'administration de charbon médicinal. La prise en charge comprend généralement un traitement symptomatique et des mesures de maintien des fonctions vitales. Des bêta-bloquants peuvent être administrés en cas de survenue de symptômes bêta sympathomimétiques sévères à type de tachycardie, anxiété, agitation et hyperkinésie. L'utilisation de médicaments antithyroïdiens n'est pas appropriée en raison de l'inactivation complète de la thyroïde.

En cas d’intoxication par de très fortes doses (tentative de suicide), une plasmaphérèse peut s’avérer utile.

Un surdosage en lévothyroxine impose une surveillance au long cours du patient. En raison de la transformation progressive de la lévothyroxine en liothyronine, les symptômes peuvent survenir dans un délai allant jusqu’à 6 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones thyroïdiennes, code ATC : H03AA01.

La lévothyroxine de synthèse contenue dans L-THYROXIN HENNING exerce un effet identique à celui de la principale hormone sécrétée par la thyroïde. L’organisme est incapable de distinguer la lévothyroxine exogène de son homologue endogène.

Suite à sa conversion partielle en liothyronine (T_3), essentiellement dans le foie et les reins, et à son passage dans les cellules de l'organisme, la lévothyroxine exerce les effets caractéristiques des hormones thyroïdiennes sur le développement, la croissance et le métabolisme via l’activation des récepteurs de la T_3.

Le traitement hormonal substitutif thyroïdien entraîne une normalisation des processus métaboliques. Par exemple, une augmentation de la cholestérolémie induite par une hypothyroïdie sera significativement réduite par l’administration de lévothyroxine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Administrée à jeun par voie orale, la lévothyroxine est absorbée dans la partie proximale de l’intestin grêle. En fonction de la formulation utilisée, le taux d’absorption peut aller jusqu’à 80 %. En cas d’administration au cours d’un repas, l’absorption est significativement réduite.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures environ après administration orale.

Les effets de la lévothyroxine apparaissent 3 à 5 jours après instauration du traitement oral.

Le volume de distribution est d’environ 10 à 12 l. La liaison aux protéines de transport spécifiques est très forte, de l’ordre de 99,97 %. Cette liaison de l'hormone aux protéines n’étant pas covalente, l’hormone liée présente dans le plasma subit un processus constant et très rapide d’échange avec la fraction libre.

La clairance métabolique de la lévothyroxine est d’environ 1,2 l de plasma/jour. Sa métabolisation intervient essentiellement dans le foie, les reins, le cerveau et les muscles. Les métabolites sont excrétés dans l’urine et les fèces.

La demi-vie de la lévothyroxine est d’environ 7 jours ; elle est plus courte (3 à 4 jours) en cas d’hyperthyroïdie et prolongée en cas d’hypothyroïdie (env. 9 à 10 jours).

Seules de faibles quantités de lévothyroxine passent la barrière placentaire. Aux posologies habituelles, seules de faibles quantités de lévothyroxine passent dans le lait maternel.

En raison de sa forte liaison aux protéines, la lévothyroxine résiste aussi bien à l’hémodialyse qu’à l’hémoperfusion.

Biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité menée en 1998/1999 comparants différents dosages de la forme à une solution buvable de référence a mis en évidence une biodisponibilité comparable pour chacun des huit dosages étudiés.

Méthodologie de l’étude

Doses étudiées :

La dose totale contenue dans chaque étui était de 600 microgrammes de lévothyroxine sodique pour les comprimés dosés à : 25, 50, 75, 100, 150 et 200 microgrammes. La dose totale pour les comprimés à 125 microgrammes et 175 microgrammes était respectivement de 625 microgrammes et 700 microgrammes.

Ces variations de la dose totale sont dues aux différents multiples des dosages respectifs de chaque comprimé. La dose totale de solution buvable de référence a été ajustée en fonction de chacune des doses étudiées.

Plan expérimental :

Étude prospective randomisée ouverte à dose unique avec comparaison croisée intra-individuelle du produit à l’étude et d’une solution buvable de référence.

Durée de l’étude :

Administration d’une dose unique suivie par une phase de wash-out d’au moins 6 semaines avant administration du deuxième médicament.

Biodisponibilité des différents dosages de L-THYROXIN HENNING comparativement à une solution buvable de référence :

Produit à l’étude (E) Solution buvable de référence (R)	N*	Concentration plasmatique maximale (C_{max}) en ng/ml :	Délai d’obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) en h :	Aire sous la courbe de concentration par rapport au temps (ASC) en ng × h/ml :
24 × *25* µg (E)	24	50,86 ± 8,94	2,17 ± 0,65	1 389 ± 250
600 µg (R)		51,72 ± 7,36	1,98 ± 1,42	1 416 ± 262
12 × *50 µg* (E)	24	48,16 ± 8,04	2,42 ± 0,89	1 335 ± 287
600 µg (R)		50,38 ± 7,76	2,00 ± 0,94	1 439 ± 207
8 × *75 µg* (E)	26	48,43 ± 11,30	2,55 ± 1,21	1 387 ± 311
600 µg (R)		50,70 ± 11,17	2,03 ± 1,29	1 380 ± 280
6 × *100 µg* (E)	24	51,01 ± 10,38	2,60 ± 1,12	1 473 ± 317
600 µg (R)		54,53 ± 10,41	1,88 ± 1,11	1 532 ± 277
5 × *125 µg* (E)	26	54,62 ± 10,7	2,63 ± 1,26	1 541 ± 347
625 µg (R)		54,83 ± 13,35	2,01 ± 0,856	1 519 ± 426
4 × *150 µg* (E)	24	48,59 ± 10,29	2,40 ± 0,86	1 335 ± 319
600 µg (R)		50,60 ± 8,73	1,98 ± 1,07	1 424 ± 251

4 × *175 µg* (E)	26	56,53 ± 10,23	2,40 ± 1,20	1 596 ± 336
700 µg (R)		57,41 ± 13,88	1,85 ± 1,04	1 641 ± 418
3 × *200 µg* (E)	24	45,73 ± 9,67	2,21 ± 0,85	1 297 ± 287
600 µg (R)		49,48 ± 8,90	1,781 ± 1,140	1 320 ± 277

Valeurs exprimées sous forme de moyennes et d'écarts. N* = nombre de sujets.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la lévothyroxine est très faible.

Toxicité chronique

La toxicité chronique de la lévothyroxine a été étudiée chez diverses espèces animales (rat, chien). Aux doses élevées, des signes d'hépatopathie, une élévation de l'incidence des néphropathies spontanées et des variations de poids des organes ont été observés chez le rat.

Aucun effet indésirable notable n'a été observé chez le chien.

Mutagénèse

Aucune donnée n'est disponible à ce sujet. À l'heure actuelle, aucun élément suggérant un effet nocif sur la descendance qui serait lié à des modifications du génome induites par les hormones thyroïdiennes n'a été observé.

Cancérogénèse

Aucune étude à long terme du potentiel tumorigène de la lévothyroxine n'a été réalisée chez l'animal.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Seules de faibles quantités d'hormones thyroïdiennes passent la barrière placentaire. Il n'existe aucune donnée concernant d'éventuels effets délétères sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Aucun élément indiquant ce type d'effet n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, amidon (de maïs) prégélatinisé, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, huile de ricin hydrogénée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/Aluminium (transparentes).

Boîte de 50 ou 100 comprimés sécables.

Boîte de 28, 84 ou 98 comprimés sécables sous plaquettes-calendrier.

Conditionnement hospitalier de 500 (10x50) comprimés sécables (ne peut être vendu séparément).

Boîte échantillon de 25 comprimés sécables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 312 3 7 : 50 comprimés sécables sous plaquette (PVC-Aluminium)
- 34009 301 197 6 1 : 100 comprimés sécables sous plaquette (PVC-Aluminium)
- 34009 301 328 4 5 : 28 comprimés sécables sous plaquette (PVC-Aluminium)-Calendrier
- 34009 301 328 6 9 : 84 comprimés sécables sous plaquette (PVC-Aluminium)-Calendrier
- 34009 301 328 7 6 : 98 comprimés sécables sous plaquette (PVC-Aluminium)-Calendrier
- 34009 550 493 8 8 : 500 (10x50) comprimés sécables sous plaquettes (PVC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire].

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II