ANSM - Mis à jour le : 04/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévothyroxine sodique..... 50 microgrammes
(équivalent à 48,62 microgrammes de lévothyroxine)

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypothyroïdies,
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment.

Chez l'adulte :

- en général la posologie devra être établie en débutant par exemple, à 25 ou 50 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée progressivement par paliers de 12 à 50 µg toutes les 2 à 4 semaines;
- en général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun une demi-heure avant le petit-déjeuner, de préférence avec un peu de liquide (par exemple, un demi-verre d'eau) ;

- des schémas posologiques plus progressifs peuvent aussi être proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, chez les patients atteints d'hypothyroïdie sévère ou persistante et chez le sujet âgé, pour qui il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. Une dose de maintien inférieure à la dose nécessaire pour normaliser le taux de TSH peut être envisagée.

- dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être initié d'emblée à 1 µg/kg/j en substitution simple et à 2 µg/kg/j en traitement à visée frénatrice (en adaptant la dose par la suite).

- Les posologies moyennes sont de 1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements frénateurs ;

- en association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie est de 25 à 125 µg à adapter aux résultats biologiques ;

- la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée frénatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexpliquée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. La surveillance des patients sera orientée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et des tests biologiques. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une à deux fois par an est suffisant.

- Cas particulier des patients atteints d'hypothyroïdie centrale (insuffisance hypophysaire): le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de la T4 libre.

Chez l'enfant :

La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 µg/m^2 de surface corporelle par jour.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg/kg de poids corporel par jour pour les 3 premiers mois. Par la suite, la dose devra être ajustée en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH.

Pour les enfants présentant une hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 µg/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

Chez l'enfant :

Ce traitement doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés.

Pour les nourrissons, la dose totale quotidienne devra être donnée si possible au moins 1/2 heure avant le premier repas de la journée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médications antithyroïdiennes, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse + lévothyroxine).

- Insuffisance surrénalienne non traitée.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.

Un traitement par la lévothyroxine ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.

L'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée en cas de grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être administrées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, le traitement par lévothyroxine ne fait pas maigrir. Des doses substantielles peuvent provoquer des effets indésirables graves, voire potentiellement mortels. La lévothyroxine à forte dose ne doit pas être associée à certaines substances destinées à faire perdre du poids, comme les substances sympathomimétiques.

- L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance peuvent n'apparaître qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois.

- 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 changement d'un médicament contenant de la lévothyroxine à un autre, une surveillance étroite (clinique et biologique) doit être instaurée pendant la période de transition en raison du risque potentiel de déséquilibre thyroïdien. Le contrôle de la TSH doit être réalisé entre 6 et 8 semaines après le changement, sauf chez les femmes enceintes où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et du terme de la grossesse. Chez certains patients, une adaptation de la posologie pourrait être nécessaire.

Précautions d'emploi

La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate.

En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.

En cas de dysfonctionnements corticosurrénaliens, ceux-ci doivent être traités avant de commencer le traitement par lévothyroxine en instaurant un traitement de substitution adéquat pour prévenir une insuffisance surrénale aiguë (voir rubrique 4.3).

Chez la femme enceinte, la surveillance clinique et biologique doit être renforcée le plus précocement possible, et tout particulièrement pendant la 1ère moitié de la grossesse, afin d'adapter le traitement si nécessaire (voir rubrique 4.6).

Le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Par conséquent, une réévaluation du dosage de LEVOTHYROX peut être nécessaire en particulier au début ou à la fin d'une supplémentation en soja.

Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités. C'est pourquoi une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée.

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 réalisés, si possible (voir la rubrique 4.5).

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

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

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Résines échangeuses d'ions (colestyramine, cholestipol, kayexalate,) sevelamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium) et adsorbants

Diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).

Les prendre à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques) ; griséofulvine ; rifampicine, rifabutine. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine.

Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'utilisation d'associations dû à l'augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des taux sériques de T3 et T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

+ Effets des médicaments inducteurs du cytochrome P-450

Les médicaments inducteurs d'enzymes, tels que les produits contenant du millepertuis (Hypericum perforatum L.), peuvent augmenter la clairance hépatique de la lévothyroxine, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques de l'hormone thyroïdienne.

Par conséquent, les patients suivant un traitement de substitution thyroïdien peuvent nécessiter une augmentation de leur dose d'hormone thyroïdienne si ces produits sont administrés simultanément.

+ Médicaments contenant des sels de fer, de calcium par voie orale

Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine.

Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).

+ Chloroquine / proguanil

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes.

Surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

+ Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir)

Les inhibiteurs de protéase peuvent diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentant leur métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller étroitement les taux d'hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique) et le cas échéant d'ajuster la dose de lévothyroxine.

+ Estrogènes non contraceptifs

Risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Dans ce cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire ; la dose de lévothyroxine doit être adaptée chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

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.

Associations à prendre en compte

+ Imatinib, sunitinib

L'imatinib et le sunitinib sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il est donc recommandé de surveiller d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne des patients, à l'initiation ou à la fin du traitement concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire.

+ Orlistat

Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

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, entrainant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés (voir la rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales. Le traitement par lévothyroxine doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse pour assurer l'équilibre maternel nécessaire au bon déroulement de la grossesse (et notamment réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale).La surveillance clinique et biologique doit être renforcée le plus précocement possible, dès la découverte de la grossesse et, poursuivie tout particulièrement pendant la 1ère moitié de la grossesse, afin d'adapter rapidement et régulièrement le traitement si nécessaire.

Dans tous les cas, il est recommandé d'effectuer un bilan thyroïdien du nouveau-né et de la mère. Un suivi maternel postpartum permettra d'ajuster le traitement, si nécessaire. Pendant la grossesse, la lévothyroxine ne doit pas être associée avec les traitements anti-thyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de la lévothyroxine traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments anti-thyroïdiens passent de la mère à l'enfant. Cela peut résulter en une hypothyroïdie fœtale.

Allaitement

Chez les femmes allaitantes équilibrées en hormone T4, la lévothyroxine est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations. Par conséquent, le traitement par substitution en lévothyroxine est possible pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée avec ce médicament. L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...).
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : éruption cutanée, urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

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

Les intoxications aiguës sont en général de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques, y compris lors d'ingestions accidentelles chez l'enfant. Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose (cf ci-dessous).

En cas de prises répétées de doses suprathérapeutiques, les signes suivants d'hyperthyroïdie ont été observés et dans les cas les plus sévères définissent un état de thyrotoxicose :

- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T4 et T3.

Les effets bêta-sympathomimétiques tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie, peuvent être soulagés par un bêtabloquant.

Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérèse ou une hémoperfusion sur charbon peut être envisagée.

En cas de doses excessives, en particulier au moment de l'initiation du traitement, de rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients épileptiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments de la thyroïde, code ATC : H03AA01

Hormone thyroïdienne, chimiquement définie sous sa forme naturelle L plus active que la forme D.

La lévothyroxine augmente essentiellement la consommation tissulaire d'oxygène, le métabolisme de base, le rythme cardiaque.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Biotransformation et élimination

La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours.

La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et monoiodothyronine. Une glycuroconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques, interviennent à diverses étapes. Les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.

Distribution

Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyroxine (Thyroxine Binding Globulin : TBG), le reste est lié à la pré-albumine de transport de la tyroxine (Thyroxine Binding Pré-Albumin : TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active.

Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est excrétée dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à dose répétée ont été réalisées chez plusieurs espèces animales (singe et rat). Aux doses supérieures à 0,02 mg/kg, une légère vacuolisation cytoplasmatique des hépatocytes, une basophilie des cellules tubulaires du rein et des nécroses des cellules du muscle cardiaque ont été observées.

Les études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas été conduites avec la lévothyroxine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Comprimés sous plaquettes Aluminium / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

Comprimés sous plaquette PVC / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

50 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
100 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
25 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
28 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
30 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
50 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
90 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
100 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
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

MERCK SANTE
37 RUE SAINT ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

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

- 34009 300 656 5 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 300 656 6 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 301 905 8 6 : 30 comprimés sous plaquettes prédécoupées (PVC / Aluminium)
- 34009 300 656 7 9 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 300 656 8 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 301 221 3 6 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 302 261 7 9 : 25 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 300 232 1 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 300 232 2 8 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 300 232 3 5 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 300 232 5 9 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 301 221 4 3 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium / 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