

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

L-THYROXINE SERB 200 microgrammes/mL solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévothyroxine sodique.....200 microgrammes

Pour une ampoule de 1 mL

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Coma myxœdémateux.
- Hypothyroïdie d'origine centrale ou périphérique chez les patients pour qui un traitement oral n'est pas envisageable, notamment en raison de difficulté à déglutir ou de malabsorption.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Avant le traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages de T3, T4, TSH.
- Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle.
- L'administration quotidienne de lévothyroxine injectable doit être poursuivie le temps que le patient puisse tolérer une dose orale et soit cliniquement stable.

Chez l'adulte

Coma myxœdémateux :

Il est recommandé d'administrer une dose initiale de charge de 200 à 500 microgrammes le premier jour ; en perfusion intraveineuse lente, dans 100-250 mL de sérum physiologique pour atteindre une concentration de la solution diluée de 2 microgrammes/mL. En raison d'un risque accru d'accident cardiovasculaire grave ou de décès, cette dose de charge ne devra pas excéder 500 microgrammes.

La dose d'entretien quotidienne est de 1,6 microgrammes par kilogramme de poids corporel (100-120 microgrammes). Cette dose doit être réduite à 75% en cas d'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Hypothyroïdie quand un traitement oral n'est pas possible :

L'absorption gastro-intestinale de la lévothyroxine par voie orale est d'environ 70-80% chez l'adulte sain à jeun (voir rubrique 5.2). La lévothyroxine par voie parentérale doit donc être administrée à une dose initiale correspondant à 70-80% de la dose orale nécessaire pour atteindre l'euthyroïdie.

- Une hormonothérapie substitutive complète requiert en moyenne chez l'adulte 100 à 150 microgrammes en une seule administration par jour.
- Cette posologie sera établie progressivement et avec prudence : débiter par 25 microgrammes par jour puis augmenter la dose journalière par paliers hebdomadaires de 25 microgrammes.
- Une fois la posologie établie en plateau depuis suffisamment longtemps, faire un nouveau dosage des hormones thyroïdiennes. Surveiller les taux de T3 et T4 pour vérifier qu'il n'y a pas

de surdosage et contrôler la normalisation de la TSH en cas d'hypothyroïdie d'origine périphérique.

Patients âgés

Des schémas posologiques plus progressifs peuvent être proposés en particulier, chez le sujet âgé présentant des facteurs de risque cardiovasculaire connus (voir rubrique 4.4), pour qui il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. Une dose d'entretien inférieure à la dose nécessaire pour normaliser le taux de TSH peut être envisagée.

Insuffisants rénaux / hépatiques

L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique est limitée.

Population pédiatrique

Coma myxœdémateux

L'expérience chez les enfants traités pour un coma myxœdémateux est très limitée, on peut cependant administrer une dose de charge recommandée de 10 microgrammes/kg, suivie de doses plus faibles pour le traitement d'entretien.

Hypothyroïdie quand un traitement oral n'est pas possible :

La dose journalière de substitution chez les enfants est de 10 à 15 microgrammes par kilogramme et par jour. Si un traitement parentéral est nécessaire, la dose ne doit pas dépasser 50-80% de la dose orale.

Dans tous les cas, la dose doit être ajustée selon les besoins de chaque individu.

Mode d'administration

Injection intraveineuse.

Injection intramusculaire possible.

Pour le traitement du coma myxœdémateux, une perfusion intraveineuse lente, dans 250 mL de sérum physiologique, est recommandée pour la dose de charge, afin d'obtenir une concentration de la solution diluée de 2 microgrammes/mL.

4.3. Contre-indications

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

Cardiopathies décompensées (par ex infarctus aigu du myocarde, myocardite aiguë, pancardite aiguë).

Insuffisance surrénalienne non traitée.

Insuffisance hypophysaire non traitée (lorsqu'elle entraîne une insuffisance surrénale nécessitant un traitement).

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

Avant de commencer un traitement par hormones thyroïdiennes, il faut exclure ou traiter les maladies ou pathologies suivantes :

- coronaropathie
- angine de poitrine
- hypertension
- insuffisance hypophysaire et/ou surrénale
- autonomie thyroïdienne

Il est essentiel d'éviter toute hyperthyroïdie d'origine médicamenteuse, même légère, chez les patients souffrant de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque, de tachyarythmie, de myocardite d'évolution non aiguë, d'hypothyroïdie chronique et chez les patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde. Chez ces patients, une surveillance plus fréquente des paramètres des hormones thyroïdiennes est essentielle pendant le traitement par hormones thyroïdiennes (voir rubrique 4.2).

Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être administrées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, le traitement par l'évothyroxine ne fait pas maigrir. Des doses substantielles peuvent provoquer des effets indésirables graves, voire potentiellement mortels, particulièrement en association à certaines substances destinées à faire perdre du poids, et notamment les substances sympathomimétiques.

En cas de substitution vers un autre médicament contenant de la l'évothyroxine, une surveillance étroite (clinique et biologique) doit être instaurée pendant la période de transition en raison du risque potentiel de déséquilibre thyroïdien. Chez certains patients, une adaptation de la posologie pourrait être nécessaire.

En raison de la différence de biodisponibilité de la forme orale par rapport à la forme injectable, la dose doit être soigneusement adaptée lors du passage d'une forme à une autre (voir rubrique 4.2).

Patients atteints de troubles cardiovasculaires ou ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires

La l'évothyroxine par voie intraveineuse/intramusculaire peut être associée à une toxicité cardiaque (notamment arythmie, tachycardie, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, ou aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive et décès) chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente (notamment troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque décompensée).

En raison de la prévalence accrue des maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées, la prudence est de mise lors de l'administration de l'évothyroxine en solution injectable chez les patients âgés ou présentant des facteurs de risque cardiaque connus. Une utilisation prudente, y compris à des doses situées à la limite inférieure de l'intervalle posologique recommandé, peut s'avérer nécessaire chez ces populations (voir rubrique 4.2).

Une surveillance régulière et attentive des affections cardiaques doit être réalisée à l'instauration et au cours du traitement.

Patients présentant une insuffisance cortico-surrénalienne

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

Nouveau-nés prématurés de faible poids

Il convient de surveiller les paramètres hémodynamiques lors de l'instauration du traitement par la l'évothyroxine 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.

Diabète

L'ajout de la l'évothyroxine à un traitement antidiabétique ou à une insulinothérapie peut entraîner une augmentation des besoins d'insuline ou de médicament antidiabétique. Une surveillance attentive du contrôle métabolique est recommandée chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.5).

Patients ayant des antécédents d'épilepsie

En raison du risque convulsif chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie, une surveillance de ces patients est recommandée au cours du traitement par l'évothyroxine.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (notamment angioedème), parfois graves, ont été rapportées avec l'utilisation de L-THYROXINE SERB 200 microgrammes/mL solution injectable/pour perfusion. Si des signes et des symptômes de réactions allergiques surviennent, le traitement par ce médicament doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Femmes enceintes

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

Ostéoporose

Pendant le traitement par la lévothyroxine de femme ménopausées qui présentent un risque accru d'ostéoporose, la posologie de lévothyroxine sodique doit être ajustée au niveau efficace le plus bas possible, et la fonction thyroïdienne doit être surveillée plus fréquemment afin d'éviter des taux de lévothyroxine supérieurs à l'intervalle physiologique (voir rubrique 4.8).

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)

Lévothyroxine et autres traitements

Une surveillance est nécessaire chez les patients traités concomitamment par lévothyroxine et des médicaments susceptibles d'affecter la fonction thyroïdienne (comme l'amiodarone, les inhibiteurs de tyrosine kinase, les salicylés et le furosémide à dose élevée) (Voir rubrique 4.5).

Pour les patients diabétiques et les patients sous traitement anticoagulant, voir rubrique 4.5.

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

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

Associations déconseillées

+ Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.)

Risque d'augmentation de la clairance hépatique de la lévothyroxine, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques de l'hormone thyroïdienne et risque de baisse d'efficacité des hormones thyroïdiennes. 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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments antidiabétiques

La lévothyroxine peut diminuer l'activité hypoglycémiante des antidiabétiques (par ex. metformine, glimépiride, glibenclamide et insuline). La glycémie des patients diabétiques doit donc être régulièrement surveillée, en particulier au début et à la fin du traitement par hormones thyroïdiennes. La posologie du médicament hypoglycémiant doit également être adaptée.

+ Dérivés coumariniques

La lévothyroxine peut intensifier l'effet des dérivés coumariniques par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques. Des contrôles réguliers de la coagulation sanguine sont donc nécessaires lors de traitement concomitant ; la dose d'anticoagulant doit être adaptée, si nécessaire (réduction de la dose).

+ propylthiouracile, glucocorticoïdes et bêtabloquants (particulièrement le propranolol).

Ces substances inhibent la conversion de la T4 en T3 et peuvent entraîner une baisse du taux sérique de T3.

+ Amiodarone et Produits de contraste iodés

En raison de leur teneur en iode, ces médicaments peuvent déclencher une hyperthyroïdie ainsi qu'une hypothyroïdie. Une attention particulière doit être apportée en cas de goitre nodulaire avec des autonomies fonctionnelles possiblement non détectées. L'amiodarone inhibe la conversion de la T4 en T3, ce qui entraîne une diminution du taux sérique de T3 et une augmentation du taux sérique de TSH.

+ Salicylé, Dicoumarol, Furosémide, Clofibrate

La lévothyroxine peut être déplacée de la liaison aux protéines plasmatiques par un salicylé (particulièrement à des doses supérieures à 2,0 grammes par jour), le dicoumarol, de fortes doses (250 milligrammes) de furosémide, le clofibrate et d'autres substances. Cela peut entraîner une augmentation initiale et temporaire des hormones thyroïdiennes libres, suivie conjointement d'une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes totales.

+ Contraceptifs contenant des oestrogènes, hormonothérapie de substitution post-ménopause

Le besoin en lévothyroxine peut augmenter lors de prise de contraceptifs contenant des œstrogènes ou lors d'hormonothérapie de substitution postménopause. Cela peut induire une augmentation de la liaison de la lévothyroxine, ce qui peut entraîner des erreurs diagnostiques et thérapeutiques.

+ Sertaline, Chloroquine/Proguanil

Ces substances diminuent l'efficacité de la lévothyroxine et augmentent le taux sérique de TSH.

+ Médicaments inducteurs enzymatiques

Les barbituriques, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et d'autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques peuvent augmenter la clairance hépatique de la lévothyroxine et entraîner une diminution du taux plasmatique.

+ Inhibiteurs de la protéase

Il existe des rapports indiquant que les inhibiteurs de la protéase peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la lévothyroxine s'ils sont administrés simultanément avec le lopinavir/ritonavir. Il faut donc exercer une surveillance attentive des symptômes cliniques et de la fonction thyroïdienne chez les patients qui utilisent concomitamment la lévothyroxine et des inhibiteurs de protéase.

+ Inhibiteurs de tyrosine kinase (par ex. Imatinib, Sunitinib, Sorafénib, Motésanib)

Ces agents peuvent diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il faut donc exercer une surveillance attentive des symptômes cliniques et de la fonction thyroïdienne chez les patients qui utilisent concomitamment la lévothyroxine et des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

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 (voir la rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la lévothyroxine injectable chez la femme enceinte sont limitées. La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales. Les études chez l'animal ne fournissent pas de données suffisantes relatives à la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement par hormones thyroïdiennes 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, et tout particulièrement pendant la 1^{ère} moitié de la grossesse, afin d'adapter le traitement si nécessaire. Dans tous les cas il est recommandé d'effectuer un bilan thyroïdien du nouveau-né.

Pendant la grossesse, la lévothyroxine ne doit pas être associée avec les traitements antithyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de la lévothyroxine traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments antithyroïdiens 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 de fertilité 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

L-THYROXINE SERB 200 microgrammes/mL solution injectable/pour perfusion n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Si le patient ne tolère pas la dose administrée ou si un surdosage survient, des symptômes typiques d'hyperthyroïdie peuvent survenir, particulièrement si la dose est augmentée trop rapidement en début de traitement. Dans ces cas, la dose quotidienne doit être réduite, ou l'administration du médicament doit être suspendue pendant plusieurs jours. Après la disparition des effets indésirables, le traitement peut être repris avec un ajustement prudent de la dose.

En cas d'hypersensibilité à la lévothyroxine ou à d'autres composants de L-THYROXINE SERB 200 microgrammes/mL solution injectable/pour perfusion, des réactions allergiques cutanées (par e. angioœdème, rash, urticaire) et respiratoires peuvent survenir.

Les effets indésirables sont classés dans les catégories suivantes par ordre de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité

Affections endocriniennes

Fréquent : hyperthyroïdie

Affections psychiatriques

Très fréquent : insomnie

Fréquent : nervosité

Fréquence indéterminée : agitation

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée

Rare : pseudo-tumeur cérébrale, en particulier chez les enfants

Fréquence indéterminée : tremblements,

Affections cardiaques

Très fréquent : palpitations

Fréquent : tachycardie

Fréquence indéterminée : arythmies cardiaques, douleur angineuse

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : bouffée congestive, collapsus circulatoire chez les nouveau-nés prématurés de faible poids de naissance (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : diarrhée, vomissement et nausée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : angioœdème, rash, urticaire, sécrétion de sueur

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : faiblesse et crampes musculaires, ostéoporose à des doses suppressives de lévothyroxine, en particulier chez les femmes ménopausées, principalement en cas de traitement prolongé

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : irrégularités menstruelles

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : intolérance à la chaleur, fièvre

Investigations

Fréquence indéterminée : perte de poids

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

Il se manifeste chez l'adulte par une thyrotoxicose. En cas de crise thyrotoxique, réduire considérablement les doses ou suspendre le traitement pendant quelques jours, pour le reprendre ensuite avec des doses plus faibles après un contrôle biologique.

Le traitement par lévothyroxine, solution injectable/pour perfusion, doit être adapté (réduction de la dose ou arrêt temporaire) en cas de surdosage sévère. En outre, des mesures de soutien appropriées comprenant notamment les bêta-bloquants, doivent être mises en place en fonction de l'état clinique du patient. Un taux élevé de T3 est un indicateur fiable de surdosage, plus que des taux élevés de T4 ou de T4 libre (FT4).

En cas de surdosage et d'intoxication, des symptômes d'augmentation modérée à sévère du métabolisme surviennent (voir rubrique 4.8). En fonction de l'amplitude du surdosage, il est recommandé d'interrompre le traitement et de procéder à des examens.

Lors d'intoxication accidentelles chez l'humain, des doses orales de 10 mg de lévothyroxine ont été tolérées sans complications. Des complications graves mettant en danger les fonctions vitales (respiration et circulation) ne sont pas attendues, sauf en cas de coronaropathie. On dispose cependant de rapports de sur des cas de crise thyrotoxique, de crampes, d'insuffisance cardiaque et de coma. Des cas isolés de mort cardiaque subite ont été rapportés chez des patients ayant abusé de la lévothyroxine pendant de nombreuses années.

En cas de surdosage aigu, le traitement est généralement symptomatique et de soutien. Des bêta-bloquants peuvent être administrés en cas de symptômes bêta-sympathomimétiques graves tels que tachycardie, anxiété, agitation et hyperkinésie.

Les antithyroïdiens ne conviennent pas à cause d'une inactivation complète préalable de la thyroïde.

En cas d'intoxication par des doses extrêmement élevées, une plasmaphérèse peut être utile.

Le surdosage en lévothyroxine nécessite une période de surveillance prolongée. En raison de la métabolisation progressive de la lévothyroxine en liothyronine, les symptômes peuvent apparaître avec un retard allant jusqu'à 6 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones thyroïdiennes, Code ATC : H03AA01.

Mécanisme d'action

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs effets physiologiques par le biais du contrôle de la transcription de l'ADN et de la synthèse des protéines. La triiodothyronine (T3) se diffuse dans le noyau de la cellule et se lie aux récepteurs thyroïdiens protéiques liés à l'ADN. Ce complexe récepteur-hormone présent dans le noyau active la transcription génétique et la synthèse de l'ARN messager et des protéines cytoplasmiques. Les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes sont principalement dus à la T3, dérivée en majeure partie (environ 80 %) de la T4 par désiodation dans les tissus périphériques.

Effets pharmacodynamiques

La réponse pharmacodynamique primaire à la lévothyroxine, solution injectable, a fait l'objet d'études chez des patients présentant un coma myxoédémateux ou une hypothyroïdie, qui ont démontré la capacité de la lévothyroxine intraveineuse à augmenter les concentrations sanguines de T4 et à diminuer concomitamment les taux de TSH chez ces types de patients.

La réponse pharmacodynamique secondaire a fait l'objet d'études *in vitro* qui ont mis en évidence des sites de liaison partagés par la lévothyroxine et l'œstradiol 17 β -glucuronide (E₂17 β G), un stérol conjugué, au niveau des transporteurs de la barrière hémato-encéphalique OATP 1C1, ce qui suggère une compétition entre la lévothyroxine et d'autres composés lors du passage de la barrière hémato-encéphalique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration parentérale, la lévothyroxine synthétique est indifférenciable de l'hormone naturelle sécrétée de façon endogène.

Distribution

Plus de 99 % des hormones thyroïdiennes circulantes sont liées aux protéines plasmatiques, notamment à la globuline fixant la thyroxine (TBG), à la préalbumine fixant la thyroxine (TBPA) et à l'albumine, dont les capacités de fixation et les affinités varient selon les hormones. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines plasmatiques restent en corrélation inverse avec une faible concentration d'hormones libres. Seules ces dernières sont métaboliquement actives.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution est estimé à 11,6 litres chez les sujets sains et à 14,7 litres chez les patients hypothyroïdiens.

Biotransformation

La principale voie métabolique des hormones thyroïdiennes est la désiodation séquentielle. Environ 80 % de la T3 circulante est dérivée de la T4 périphérique par monodésiodation. Le foie constitue le principal site de dégradation de la T4 et la T3, la désiodation de la T4 se produisant également dans un certain nombre d'autres sites, notamment les reins et d'autres tissus. Environ 80 % de la dose journalière de T4 est désiodée pour obtenir des quantités égales de T3 et de rT3 (*reverse T3*). La T3 et la rT3 sont ensuite désiodées à leur tour en diiodothyronine (T2). Les hormones thyroïdiennes sont également métabolisées par sulfo- ou glucuroconjugaison et excrétées directement dans la bile et l'intestin où elles subissent une recirculation entéro-hépatique.

Élimination

La clairance de la lévothyroxine est estimée à environ 0,050 litres/heure chez des patients euthyroïdiens ; elle est légèrement supérieure (0,053 litres/heure) chez les patients hypothyroïdiens. La demi-vie d'élimination de la lévothyroxine est estimée à 6 à 7 jours chez les sujets sains et 9 à 10 jours chez les patients présentant un coma myxoédémateux.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études non cliniques, les effets indésirables du traitement par des doses élevées de T4 étaient dus à un effet pharmacologique trop important de l'hormone et leur survenue n'est donc pas attendue aux doses thérapeutiques.

Les données de toxicité après administration répétées chez l'animal provenant de la littérature scientifique n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des 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

Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL en ampoule (verre). Boîte de 6.

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 MARCHÉ

SERB

40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS

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

- 34009 380 475 6 1 : Boîte de 6 ampoules (verre) de 1 mL.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08 février 1982

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

4 mai 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II