

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**L-Thyroxin Henning® 25**

25 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 50**

50 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 75**

75 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 100**

100 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 125**

125 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 150**

150 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 175**

175 microgrammes, comprimé

**L-Thyroxin Henning® 200**

200 microgrammes, comprimé

Principe actif : lévothyroxine sodique

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 25** contient 25 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 50** contient 50 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 75** contient 75 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 100** contient 100 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 125** contient 125 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 150** contient 150 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 175** contient 175 µg de lévothyroxine sodique.

Un comprimé de **L-Thyroxin Henning® 200** contient 200 µg de lévothyroxine sodique.

Excipient à effet notoire : huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond, avec chanfrein, comportant une barre de cassure sur une face et la mention « 1L », « 2L », « 3L », « 4L », « 5L », « 6L », « 7L » ou « 8L » gravée sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

**L-Thyroxin Henning® 25 / 50 / 75 / 100 / 125 / 150 / 175 / 200** est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- Prévention des récurrences de goitre après traitement chirurgical d'un goitre euthyroïdien ;
- Traitement du goitre euthyroïdien bénin ;

- Traitement de suppression et de substitution en cas de cancer de la thyroïde, en particulier après une thyroïdectomie.

**Pour L-Thyroxin Henning® 25 / 50 / 75 / 100 uniquement :**

- Adjuvant au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie une fois qu'un état euthyroïdien a été obtenu.

**Pour L-Thyroxin Henning® 100 / 150 / 200 uniquement :**

- Test de suppression thyroïdienne.

## 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 ou chez les patients qui présentent une cardiopathie coronarienne et 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 des contrôles fréquents 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<sub>4</sub> ou de T<sub>4</sub>-L peuvent être élevées chez certains patients, les concentrations sériques de thyroïdostimuline (TSH) constituent une base plus adaptée au suivi du traitement.

<b>Indication</b>	<b>Dose (microgrammes de lévothyroxine sodique/jour)</b>
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 récurrences de goitre :	75-200
Goitre euthyroïdien bénin :	75-200
Adjuvant au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie :	50-100
Après thyroïdectomie en cas de cancer de la thyroïde :	150-300
Test de suppression thyroïdienne :	
L-Thyroxin Henning® 100	200 microgrammes (soit 2 comprimés)/jour (durant les 14 jours précédant la scintigraphie)
L-Thyroxin Henning® 150	150 microgrammes (soit 1 comprimé)/jour (durant les 14 jours précédant la scintigraphie)
L-Thyroxin Henning® 200	200 microgrammes (soit 1 comprimé)/jour

(durant les 14 jours précédant la scintigraphie)

### Population pédiatrique

La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 microgrammes par m<sup>2</sup> de surface corporelle en cas d'hypothyroïdie congénitale ou acquise.

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, 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 et après une thyroïdectomie en raison d'un cancer de la thyroïde. En cas de goitre euthyroïdien ou de prévention d'une récurrence de goitre, le traitement peut n'être requis que pour quelques mois ou années, ou parfois à vie. Un traitement adjuvant dans le traitement de l'hyperthyroïdie est indiqué aussi longtemps que le traitement antithyroïdien sera nécessaire.

Dans le goitre euthyroïdien bénin, la durée de traitement est de 6 mois à 2 ans. 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, notamment 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) ;
- Infarctus du myocarde aigu ;
- Myocardite aiguë ;

- 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).

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 sévères, susceptibles d'engager le pronostic vital, notamment en cas d'association à certaines substances favorisant la perte de poids.

Suite à l'instauration d'un traitement par lévothyroxine, tout passage à un autre médicament contenant des hormones thyroïdiennes impose une surveillance biologique et clinique.

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).

Concernant l'utilisation du médicament chez les patients atteints d'un diabète ou recevant un traitement anticoagulant, se reporter à la rubrique 4.5.

Ce médicament contient de l'Huile de ricin hydrogénée et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### *Médicaments antidiabétiques :*

La lévothyroxine peut minorer les effets 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 coumariniques :*

La lévothyroxine peut majorer l'activité des dérivés coumariniques 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®

##### *Séquestrants 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, il est donc nécessaire de suivre ce schéma d'administration.

##### *Antiacides contenant de l'aluminium, médicaments à base de fer, carbonate de calcium :*

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.

##### *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 s'accompagnant éventuellement d'une autonomie thyroïdienne. L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de  $T_4$  (lévothyroxine) en  $T_3$ , ce qui entraîne 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, ce qui donne 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.

*Inducteurs enzymatiques :*  
Les barbituriques, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et d'autres agents inducteurs des enzymes hépatiques peuvent majorer la clairance hépatique de la lévothyroxine et ainsi donner lieu à une diminution des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes.

*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 ex. 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<sub>4</sub> et TSH. Durant et après une supplémentation en soja, il est nécessaire d'assurer une surveillance étroite des taux sériques de T<sub>4</sub> et de TSH et de procéder éventuellement à une adaptation de la posologie de la lévothyroxine.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être administré de manière régulière, notamment lors de la grossesse et de l'allaitement. 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. Même en cas d'administration de doses élevées de lévothyroxine, la quantité d'hormones thyroïdiennes passant dans le lait maternel est insuffisante pour provoquer une hyperthyroïdie ou freiner la sécrétion de TSH chez le nourrisson.

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.

Pendant la grossesse, la lévothyroxine sodique est contre-indiquée en traitement d'appoint de l'hyperthyroïdie traitée par des antithyroïdiens, car ceci pourrait conduire à une augmentation de la posologie des antithyroïdiens.

Contrairement à la lévothyroxine, les 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.

Aucun test de freination de la thyroïde ne peut être effectué durant la grossesse et l'allaitement.

#### 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 ex., éruption cutanée ou urticaire) ou respiratoires peuvent survenir.

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

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 être estimée sur la base des données disponibles).

##### Affections du système immunitaire

*fréquence indéterminée* : hypersensibilité

##### Affections cardiaques

*très fréquent* : palpitations

*fréquent* : tachycardie

*fréquence indéterminée* : arythmies cardiaques, douleur angineuse

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*fréquence indéterminée* : rash, urticaire, sécrétion de sueur

##### Affections psychiatriques

*très fréquent* : insomnie

*fréquent* : nervosité

*fréquence indéterminée* : agitation

##### Affections musculo-squelettiques et systémiques

*fréquence indéterminée* : faiblesse de muscle et crampes, ostéoporose aux doses de lévothyroxine induisant une freination de la thyroïde, 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 et vomissement

##### 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 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

Une élévation du taux de T<sub>3</sub> représente un indicateur de surdosage plus fiable que l'augmentation des taux de T<sub>4</sub> ou fT<sub>4</sub>.

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).

En fonction du degré de 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 à craindre, 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 symptômes bêta-sympathomimétiques à type de tachycardie, anxiété, agitation et hyperkinésie. L'inactivation complète de la thyroïde ayant eu lieu préalablement, l'utilisation d'antithyroïdiens n'est pas appropriée.

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

Le surdosage à la 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. PROPRIÉTÉS 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<sub>3</sub>), 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<sub>3</sub>.

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'hémo perfusion.

### Biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité menée en 1998/1999 comparant 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 désimprégnation 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 <sub>max</sub> ) en ng/ml :	Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T <sub>max</sub> ) en h :	Aire sous la courbe de concentration par rapport au temps (ASC) en ng × h/ml :
24 × 25 µg (E) 600 µg (R)	24	50,86 ± 8,94 51,72 ± 7,36	2,17 ± 0,65 1,98 ± 1,42	1 389 ± 250 1 416 ± 262
12 × 50 µg (E) 600 µg (R)	24	48,16 ± 8,04 50,38 ± 7,76	2,42 ± 0,89 2,00 ± 0,94	1 335 ± 287 1 439 ± 207
8 × 75 µg (E) 600 µg (R)	26	48,43 ± 11,30 50,70 ± 11,17	2,55 ± 1,21 2,03 ± 1,29	1 387 ± 311 1 380 ± 280
6 × 100 µg (E) 600 µg (R)	24	51,01 ± 10,38 54,53 ± 10,41	2,60 ± 1,12 1,88 ± 1,11	1 473 ± 317 1 532 ± 277
5 × 125 µg (E) 625 µg (R)	26	54,62 ± 10,7 54,83 ± 13,35	2,63 ± 1,26 2,01 ± 0,856	1 541 ± 347 1 519 ± 426
4 × 150 µg (E) 600 µg (R)	24	48,59 ± 10,29 50,60 ± 8,73	2,40 ± 0,86 1,98 ± 1,07	1 335 ± 319 1 424 ± 251
4 × 175 µg (E) 700 µg (R)	26	56,53 ± 10,23 57,41 ± 13,88	2,40 ± 1,20 1,85 ± 1,04	1 596 ± 336 1 641 ± 418
3 × 200 µg (E) 600 µg (R)	24	45,73 ± 9,67 49,48 ± 8,90	2,21 ± 0,85 1,781 ± 1,140	1 297 ± 287 1 320 ± 277

Valeurs exprimées sous forme de moyennes et d'écart. 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs

Amidon (de maïs) pré-gélatinisé

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**

## **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 thermoformées en PVC/Aluminium (transparentes)  
Boîte de 50 ou 100 comprimés

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

65926 FRANKFURT AM MAIN  
Postfach 80 08 60  
D- 65908 FRANKFURT AM MAIN

### **Titulaire de l'Autorisation d'Importation**

### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL  
F- 94250 GENTILLY

### **Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché en Allemagne**

Henning Berlin Arzneimittel GmbH -  
D- 10898 BERLIN

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Numéros de CIP en France

34009 301 197 6 1 : L THYROXIN 25 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 197 7 8 : L THYROXIN 50 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 197 9 2: L THYROXIN 75 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 198 0 8: L THYROXIN 100 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 198 1 5 : L THYROXIN 125 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 198 2 2: L THYROXIN 150 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 198 3 9: L THYROXIN 175 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

34009 301 198 5 3: L THYROXIN 200 HENNING - boîte de 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu)

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

L-Thyroxin Henning 25/75/125/200

18.03.1981/15.03.2005

L-Thyroxin Henning 50/100/150

05.08.1985/15.07.2008

L-Thyroxin Henning 175

17.05.2002/15.07.2008

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Mai 2016

**11. CONDITIONS DE DÉLIVRANCE / CATÉGORIE LÉGALE**

Médicament soumis à prescription médicale.