

MONOGRAPHIE

Pr **SYNTHROID**[®]

lévothyroxine sodique, USP

Comprimés : 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg,
125 mcg, 137 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg et 300 mcg
USP

Hormone thyroïdienne

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) CANADA
H4S 1Z1
N° de contrôle : 136645

Date de préparation :
Le 21 septembre 2005

Date de la dernière révision :
Le 25 mai 2010

Date de révision :
Le 5 avril 2011

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS SECONDAIRES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	27
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ÉTUDES CLINIQUES	34
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	39
^{Pr} SYNTHROID [®] , comprimés	39

PrSYNTHROID®

lévothyroxine sodique, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 120 mcg, 125 mcg, 137 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg et 300 mcg.	Acacia, sucre de confiserie, lactose, stéarate de magnésium, povidone, talc et colorants. <i>La liste complète des ingrédients figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) est indiqué dans les cas suivants :

- Hormonothérapie substitutive ou supplétive dans les cas d'hypothyroïdie, quelle qu'en soit la cause, chez les patients de tous âges, peu importe l'état (y compris la grossesse), à l'exception des cas d'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë;
Les indications spécifiques incluent notamment : hypothyroïdie primaire résultant d'un dysfonctionnement de la thyroïde, d'une atrophie primaire ou d'une absence partielle ou totale de la thyroïde ou des effets de la chirurgie, de l'irradiation ou de médicaments, avec ou sans goitre, y compris les cas d'hypothyroïdie subclinique; hypothyroïdie secondaire (hypophysaire); hypothyroïdie tertiaire (hypothalamique).

- Agent supprimeur de la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse dans le traitement ou la prévention de divers types de goitres euthyroïdiens, y compris les nodules thyroïdiens, la thyroïdite lymphocytaire subaiguë ou chronique (maladie de Hashimoto), le goitre multinodulaire, et en association avec la chirurgie et un traitement par l'iode radioactif dans la prise en charge du carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde, bien différencié et TSH-dépendant.

CONTRE-INDICATIONS

SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité apparente aux hormones thyroïdiennes ou à tout ingrédient inactif du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**. (Remarque. — Le comprimé de 50 mcg ne contient pas de colorant au bénéfice des patients sensibles aux colorants.) Il n'existe aucune preuve bien documentée de véritable allergie ou de réaction idiosyncrasique à l'hormone thyroïdienne.
- Thyrotoxicose subclinique (suppression de la sécrétion de thyroïdostimuline [TSH] et taux plasmatiques normaux de L-triiodothyronine/liothyronine [T₃] et de L-thyroxine/lévothyroxine [T₄]) ou manifeste non traitée, quelle qu'en soit la cause.
- Infarctus aigu du myocarde.
- Insuffisance surrénalienne non traitée, car les hormones thyroïdiennes augmentent la demande tissulaire en hormones corticosurrénales et peuvent ainsi entraîner une crise surrénalienne aiguë (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Les hormones thyroïdiennes, dont SYNTHROID, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des doses plus élevées peuvent causer des manifestations toxiques graves ou même potentiellement mortelles, surtout si elles sont administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles qui sont employées pour leurs effets anorexigènes.

Généralités

SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) possède un faible indice thérapeutique. Peu importe dans quels cas on l'utilise, il faut ajuster la dose avec soin pour éviter les conséquences d'une surdose ou d'une sous-dose. Ces conséquences peuvent comprendre des effets sur la croissance et le développement, la fonction cardiovasculaire, le métabolisme osseux, la fonction reproductive, la fonction cognitive, l'état émotionnel, la fonction gastro-intestinale et le métabolisme du glucose et des lipides. Comme de nombreux médicaments interagissent avec SYNTHROID, il faut procéder à des ajustements de la dose afin de maintenir la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La biodisponibilité de la lévothyroxine peut varier dans une certaine mesure d'une marque de commerce à une autre. Une fois l'état du patient stabilisé avec une marque donnée de lévothyroxine sodique, il faut faire preuve de prudence si l'on décide de changer de marque.

Il a été démontré que les différences entre les préparations de lévothyroxine, malgré une teneur identique en ingrédient actif, peuvent entraîner des différences d'absorption fractionnaire gastro-intestinale. Ces différences n'apparaissent pas nécessairement au dosage plasmatique de la triiodothyronine (T₃) et de la thyroxine (T₄) totales. Il est donc recommandé de procéder à l'ajustement de la dose de la nouvelle préparation de lévothyroxine chez les patients qui passent d'une préparation de lévothyroxine à une autre, jusqu'à ce que la fonction thyroïdienne désirée soit atteinte. Pour obtenir un ajustement précis de la dose de lévothyroxine, il est préférable de recourir à une méthode de dosage ultrasensible de la TSH.

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

Le lithium bloque la libération de T₄ et de T₃ activée par la TSH. Il faut donc surveiller étroitement la fonction thyroïdienne durant l'instauration du traitement par le lithium, une fois l'état du patient stabilisé et pendant le traitement d'entretien par le lithium. Si une hypothyroïdie apparaît pendant le traitement par le lithium, il peut être nécessaire de donner une dose de SYNTHROID plus élevée que la dose habituelle.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Appareil cardiovasculaire

Il faut employer SYNTHROID avec prudence chez les patients présentant un trouble cardiovasculaire, notamment angine, coronaropathie et hypertension, et chez les personnes âgées qui sont plus susceptibles de présenter une maladie cardiaque occulte. Chez ces patients, le traitement par la lévothyroxine sodique doit être amorcé à des doses plus faibles que celles recommandées chez les patients plus jeunes ou exempts de maladies cardiaques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes cardiaques, il faut réduire la dose de lévothyroxine sodique ou cesser le traitement pendant une semaine, puis le reprendre à une plus faible dose. Une dose excessive de SYNTHROID peut entraîner des effets cardiovasculaires indésirables, comme une accélération de la fréquence cardiaque, un épaississement de la paroi du cœur et une augmentation de la contractilité cardiaque, et provoquer une angine ou des arythmies. Les patients atteints d'une coronaropathie qui sont traités par la lévothyroxine sodique doivent être surveillés de près pendant les interventions chirurgicales, car le risque d'arythmies cardiaques est plus élevé chez ces patients. L'administration concomitante d'hormone thyroïdienne et d'agents sympathomimétiques à des patients souffrant de coronaropathie peut augmenter le risque d'insuffisance coronarienne.

Système endocrinien/métabolisme

Les hormones thyroïdiennes, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids. Chez les patients euthyroïdiens, les doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour la perte de poids. Des doses plus élevées peuvent

causer des manifestations toxiques graves ou même potentiellement mortelles, surtout si elles sont administrées avec des amines sympathomimétiques comme celles qui sont employées pour leurs effets anorexigènes.

Il faut surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent SYNTHROID et de l'orlistat en concomitance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), car une hypothyroïdie et (ou) une réduction de la maîtrise de l'hypothyroïdie peut s'ensuivre. Cela pourrait s'expliquer par une diminution de l'absorption des sels d'iode et (ou) de la lévothyroxine.

Effets sur la densité minérale osseuse

Chez les femmes, un traitement de longue durée par la lévothyroxine a été associé à une résorption osseuse accrue et, de ce fait, à une perte de densité minérale osseuse, en particulier chez les femmes ménopausées recevant de fortes doses de lévothyroxine sodique dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive ou chez les femmes recevant de la lévothyroxine sodique dans le cadre d'un traitement suppressif. Une résorption osseuse accrue peut faire augmenter les taux plasmatiques et l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore et causer une élévation des taux de phosphatases alcalines osseuses et une suppression de la sécrétion de parathormone. Par conséquent, il est recommandé de prescrire SYNTHROID à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réponse clinique et biochimique désirée chez les patients.

Goitre diffus non toxique ou maladie thyroïdienne nodulaire

En présence d'un goitre diffus non toxique ou d'une maladie thyroïdienne nodulaire, en particulier chez les personnes âgées ou les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente, la lévothyroxine est contre-indiquée si la sécrétion de TSH est déjà supprimée, car elle risque de provoquer une thyrotoxicose manifeste (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Si la sécrétion de TSH n'est pas supprimée, le traitement par SYNTHROID doit être administré avec prudence et être accompagné d'une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne et des

paramètres cliniques qui permettront de déceler les signes d'hyperthyroïdie de même que les signes et symptômes éventuels de troubles cardiovasculaires qui y sont associés.

Troubles endocriniens connexes

Carences en hormones hypothalamiques/hypophysaires

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, il faut envisager la possibilité d'une carence en d'autres hormones hypothalamiques/hypophysaires et, le cas échéant, traiter l'insuffisance surrénalienne.

Syndrome polyglandulaire auto-immun

L'emploi de SYNTHROID chez les patients atteints en plus de diabète sucré, de diabète insipide ou d'insuffisance corticosurrénalienne peut aggraver les symptômes de ces maladies. Il peut alors être nécessaire d'adapter en conséquence les diverses mesures thérapeutiques visant à corriger ces problèmes endocriniens concomitants. Le traitement du coma myxœdémateux peut exiger l'administration simultanée de glucocorticoïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système hématopoïétique

La T₄ augmente la réponse à l'anticoagulothérapie. Il faut surveiller de près le temps de prothrombine chez les patients prenant SYNTHROID et des anticoagulants oraux, et ajuster en conséquence la posologie de ces derniers.

Fonction sexuelle/reproduction

L'emploi de SYNTHROID est aussi injustifié pour le traitement de la stérilité chez l'homme ou la femme, à moins que l'hypothyroïdie ne soit en cause.

Populations particulières

Femmes enceintes

Des études réalisées chez des femmes enceintes n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalies fœtales lorsque SYNTHROID est administrée pendant la grossesse. Si la lévothyroxine sodique est employée pendant la grossesse, la possibilité d'effets nuisibles sur le fœtus semble très peu probable.

Les hormones thyroïdiennes traversent la barrière placentaire jusqu'à un certain point. En effet, il a été démontré que les taux de T₄ dans le sang du cordon de fœtus athyroïdiens étaient d'environ le tiers des taux maternels. Néanmoins, le passage de T₄ de la mère au fœtus peut ne pas prévenir l'hypothyroïdie *in utero*.

Durant la grossesse, l'hypothyroïdie accroît le taux de complications, notamment d'avortements spontanés, de prééclampsie, de mortinatalité et d'accouchements prématurés. L'hypothyroïdie maternelle peut nuire au développement fœtal et infantile. À la lumière des connaissances actuelles, il faut donc continuer d'administrer SYNTHROID pendant la grossesse, et traiter l'hypothyroïdie diagnostiquée chez une femme enceinte. Des études ont montré que durant la grossesse, le taux de T₄ peut diminuer et le taux de TSH peut augmenter pour atteindre des valeurs en dehors des plages des valeurs normales. Pendant le post-partum, les taux redeviennent semblables aux valeurs antérieures à la conception. Des hausses du taux de TSH peuvent survenir dès la 4^e semaine de gestation.

Le taux de TSH doit être mesuré périodiquement chez les femmes enceintes qui prennent SYNTHROID. Si le taux de TSH est élevé, la dose de lévothyroxine sodique doit être augmentée. Après la grossesse, la dose peut être ramenée à la dose optimale prescrite avant la conception. Le taux plasmatique de TSH doit être vérifié de six à huit semaines après l'accouchement.

Femmes qui allaitent

De faibles quantités d'hormones thyroïdiennes sont excrétées dans le lait maternel. Les hormones thyroïdiennes n'ont pas été associées à des effets secondaires graves et n'ont pas de potentiel tumorigène connu. Même si SYNTHROID doit être administré avec prudence à une femme qui allaite, les doses prescrites dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive doivent généralement être suffisantes pour assurer le maintien d'une lactation normale.

Enfants (de tous âges, y compris les nouveau-nés)

Hypothyroïdie congénitale

Les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale sont plus susceptibles de présenter d'autres anomalies congénitales, les malformations cardiovasculaires (sténose pulmonaire, communication interauriculaire et communication interventriculaire) étant l'anomalie concomitante la plus fréquente.

Un rétablissement rapide du taux plasmatique normal de la T₄ est essentiel pour prévenir les effets nocifs d'une insuffisance thyroïdienne néonatale sur l'intelligence, la croissance globale et le développement. Dès que le diagnostic est posé, il faut instaurer immédiatement le traitement qui sera, en général, poursuivi toute la vie durant. L'objectif du traitement est de maintenir les taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales et le taux plasmatique de TSH dans la plage des valeurs normales.

Une dose initiale de 10 à 15 mcg/kg/jour (nourrissons de 0 à 3 mois) permet en général d'obtenir des taux plasmatiques de T₄ situés dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales en moins de 3 semaines. La croissance, le développement et l'état thyroïdien de l'enfant doivent être suivis par des évaluations cliniques fréquentes. Dans la plupart des cas, la dose de SYNTHROID par rapport au poids corporel diminue à mesure que l'enfant grandit (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Posologie chez l'enfant – Tableau 2**). L'utilisation prolongée de doses importantes chez les nourrissons peut être associée à des problèmes tempéramentaux, qui semblent être passagers.

Il faut surveiller de près les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne (taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre et de TSH) pour vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat. La normalisation du taux plasmatique de T₄ est habituellement suivie d'une baisse rapide du taux de TSH. La normalisation du taux de TSH peut toutefois prendre de 2 à 3 mois de plus que celle du taux de T₄, ou même plus. L'augmentation relative du taux plasmatique de TSH est plus marquée dans les premiers mois de la vie, mais peut persister dans une certaine mesure toute la vie durant. Dans des cas exceptionnels, le taux de TSH reste relativement élevé malgré une euthyroïdie clinique et des taux de T₄ totale ou de T₄ libre normaux pour l'âge du patient. Une augmentation de la dose de lévothyroxine sodique pour abaisser le taux de TSH jusqu'à des valeurs normales peut constituer un traitement excessif, ce qui entraînerait des taux plasmatiques élevés de T₄ et les caractéristiques cliniques de l'hyperthyroïdie, notamment irritabilité, augmentation de l'appétit avec diarrhée et insomnie. La synostose crânienne prématurée représente un autre risque d'un traitement excessif prolongé chez les nourrissons.

Hypothyroïdie acquise

La dose initiale de SYNTHROID varie selon l'âge et le poids corporel et doit être ajustée pour maintenir des taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales. De façon générale, en l'absence de problèmes cliniques prépondérants, le traitement chez les enfants doit être instauré par la pleine dose de remplacement. Les doses initiales doivent être réduites chez les enfants présentant une cardiopathie sous-jacente, puis prudemment augmentées. Les enfants présentant une hypothyroïdie grave et prolongée peuvent également recevoir une dose initiale plus faible qui sera ensuite augmentée graduellement, pour tenter de prévenir la fermeture épiphysaire prématurée. La dose recommandée en fonction du poids corporel diminue avec l'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Posologie chez l'enfant – Tableau 2**).

La croissance des enfants traités peut reprendre à un rythme plus rapide que normalement (période de rattrapage temporaire). Dans certains cas, ce rattrapage peut suffire pour normaliser la croissance. Toutefois, une hypothyroïdie grave et prolongée peut résulter en une insuffisance staturale à l'âge adulte. Une hormonothérapie substitutive excessive peut accélérer la maturation osseuse, entraînant un avancement disproportionné de l'âge squelettique et une insuffisance

staturale à l'âge adulte.

Si une hypothyroïdie transitoire est soupçonnée, il est possible de vérifier si elle est permanente lorsque l'enfant atteint l'âge de 3 ans en interrompant le traitement par la lévothyroxine pendant 30 jours et en mesurant les taux plasmatiques de T₄ et de TSH. Un faible taux de T₄ et un taux élevé de TSH confirment qu'il s'agit d'hypothyroïdie permanente et qu'il faut reprendre le traitement. Si les taux de T₄ et de TSH demeurent dans la plage des valeurs normales, un diagnostic présumé d'hypothyroïdie transitoire peut être posé. Dans ce cas, une surveillance clinique continue et des réévaluations périodiques de la fonction thyroïdienne sont nécessaires.

Puisque l'état de certains enfants gravement atteints peut évoluer vers l'hypothyroïdie clinique si le traitement est interrompu pendant 30 jours, une autre démarche possible consiste à réduire de moitié la dose de SYNTHROID pendant la période d'essai de 30 jours. Si, après 30 jours, le taux plasmatique de TSH est supérieur à 20 mU/L, le diagnostic d'hypothyroïdie permanente est confirmé et le traitement par la pleine dose de remplacement doit être repris. Toutefois, si le taux plasmatique de TSH ne dépasse pas 20 mU/L, le traitement par SYNTHROID doit être interrompu pendant 30 jours de plus et les mesures du taux plasmatique de T₄ et de TSH doivent ensuite être répétées.

Personnes âgées (> 50 ans)

En raison de la prévalence accrue de maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées, le traitement par la lévothyroxine ne doit pas être amorcé avec la pleine dose de remplacement chez cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant le traitement par SYNTHROID, l'état thyroïdien des patients doit être vérifié périodiquement par des épreuves de laboratoire et une évaluation clinique adéquates. Le choix des épreuves appropriées pour diagnostiquer et traiter les troubles thyroïdiens dépend de variables telles que les signes et symptômes initiaux, la grossesse et les médicaments pris de façon concomitante. Il est recommandé de mesurer les taux de T₄ libre et de TSH, à l'aide d'une méthode de dosage ultrasensible de la TSH, pour confirmer un diagnostic de maladie thyroïdienne. La plage des valeurs normales de ces paramètres est fonction de l'âge chez les nouveau-nés et les jeunes enfants.

Le taux de TSH seul ou initialement peut servir au dépistage de la maladie thyroïdienne et à la surveillance du traitement de l'hypothyroïdie primaire, puisqu'il existe une corrélation linéaire inverse entre les taux plasmatiques de TSH et de T₄ libre. La mesure des taux plasmatiques de T₄ et de T₃ totales, de la fixation de la T₃ sur résine et des taux de T₃ libre peut aussi être utile. Les anticorps microsomaux antithyroïdiens sont un indicateur de maladie thyroïdienne auto-immune.

La présence d'anticorps microsomaux positifs chez un patient euthyroïdien est un important facteur de risque d'hypothyroïdie. Un taux élevé de TSH plasmatique en présence d'un taux de T₄ normal peut être un indice d'hypothyroïdie subclinique. La résistance intracellulaire à l'hormone thyroïdienne est fort rare; elle est mise en évidence par des signes et symptômes cliniques d'hypothyroïdie en présence de taux plasmatiques élevés de T₄. En cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique, il faut évaluer si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat en mesurant le taux de T₄ libre, qui doit demeurer dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales. La mesure du taux de TSH n'est pas un indicateur fiable de réponse au traitement pour cette affection. En cas d'hypothyroïdie congénitale ou infantile acquise, il faut vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat en mesurant le taux plasmatique de T₄ totale ou de T₄ libre; la valeur de ces paramètres doit être maintenue dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales. En cas d'hypothyroïdie congénitale, la normalisation du taux plasmatique de TSH peut prendre de 2 à 3 mois de plus que celle du taux plasmatique de T₄, ou même plus. Dans des cas exceptionnels, le taux plasmatique de TSH reste relativement élevé malgré une euthyroïdie clinique et des taux de T₄ ou de T₄ libre normaux pour l'âge du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Enfants**).

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Les effets secondaires autres que des signes évocateurs d'une thyrotoxicose due à un surdosage thérapeutique, se manifestant au début ou pendant la phase d'entretien du traitement, sont rares (voir **SURDOSAGE**). De rares cas de convulsions ont été signalés au moment de l'instauration du traitement par la lévothyroxine sodique. Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (*pseudotumor cerebri*) et d'épiphysiolyse fémorale supérieure ont également été observés chez des enfants traités par la lévothyroxine. Un traitement excessif chez des enfants peut entraîner une craniosynostose et une fermeture épiphysaire prématurée qui pourront se traduire par une insuffisance staturale à l'âge adulte.

Des symptômes d'hypothyroïdie peuvent apparaître ou persister si les doses de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) sont insuffisantes. Une perte de cheveux peut survenir durant les premiers mois de traitement, mais elle est généralement transitoire. L'incidence d'une perte continue des cheveux est inconnue.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Les effets secondaires associés à l'emploi de SYNTHROID sont principalement causés par une hyperthyroïdie résultant d'un surdosage thérapeutique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **SURDOSAGE**). Il s'agit notamment des effets suivants :

Appareil cardiovasculaire :	palpitations, tachycardie, arythmies, accélération de la fréquence cardiaque et élévation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, angine, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque;
Système nerveux central :	céphalées, hyperactivité, nervosité, anxiété, irritabilité, labilité émotionnelle et insomnie;
Peau et phanères :	perte de cheveux, bouffées vasomotrices;
Système endocrinien :	réduction de la densité minérale osseuse;
Appareil digestif :	diarrhée, vomissements, crampes abdominales et élévations des taux d'enzymes hépatiques;
Organisme en général :	fatigue, augmentation de l'appétit, perte pondérale, intolérance à la chaleur, fièvre et sudation excessive;
Appareil locomoteur :	tremblements, faiblesse musculaire;
Appareil reproducteur :	irrégularités menstruelles, altération de la fertilité;
Appareil respiratoire :	dyspnée.

De rares cas de convulsions ont été signalés au moment de l'instauration du traitement par la lévothyroxine sodique.

Des réactions d'hypersensibilité aux ingrédients inactifs sont survenues chez des patients traités par des produits renfermant des hormones thyroïdiennes, notamment les manifestations suivantes : urticaire, prurit, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, œdème de Quincke (angio-œdème), divers symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée), fièvre, arthralgie, maladie du sérum et respiration sifflante. La lévothyroxine elle-même n'est associée à aucun cas connu d'hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'intensité et l'importance clinique relative des effets notés ci-dessous sont probablement spécifiques aux patients et peuvent varier selon des facteurs comme l'âge, le sexe, la race, les maladies intercurrentes, la dose de l'un ou l'autre des agents de même que les médicaments concomitants et le moment de leur administration. Tout agent qui modifie la synthèse, la sécrétion, la distribution, l'effet sur les tissus cibles, le métabolisme ou l'élimination de l'hormone thyroïdienne peut faire varier la dose thérapeutique optimale de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP).

Interactions médicament-médicament

De nombreux médicaments modifient le comportement pharmacocinétique et le métabolisme de l'hormone thyroïdienne (p. ex. absorption, synthèse, sécrétion, catabolisme, taux de liaison aux protéines et réponse des tissus cibles) et, de ce fait, la réponse thérapeutique à SYNTHROID. De plus, les hormones thyroïdiennes et l'état thyroïdien peuvent exercer divers effets sur le comportement pharmacocinétique et l'action d'autres médicaments. Une liste d'interactions médicament-axe thyroïdien est présentée au **tableau 1**.

La liste d'interactions médicament-axe thyroïdien énumérées au **tableau 1** n'est pas exhaustive en raison de l'arrivée de nouveaux médicaments interagissant avec l'axe thyroïdien ou de la découverte d'interactions inconnues auparavant. Le prescripteur doit en tenir compte et consulter des sources de référence appropriées (p. ex. notices de conditionnement de médicaments nouvellement approuvés, littérature médicale) pour obtenir des renseignements supplémentaires sur d'éventuelles interactions médicamenteuses avec la lévothyroxine.

Tableau 1 Interactions médicament-axe thyroïdien	
Médicament ou classe de médicaments	Effet
Médicaments susceptibles de réduire la sécrétion de TSH – La réduction n’est pas soutenue et n’induit donc pas d’hypothyroïdie	
Dopamine/agonistes de la dopamine Glucocorticoïdes Ocréotide	L’emploi de ces agents peut causer une réduction transitoire de la sécrétion de TSH s’ils sont administrés aux doses suivantes : dopamine à une dose égale ou supérieure à 1 mcg/kg/min; glucocorticoïdes (hydrocortisone à une dose de 100 mg/jour ou plus, ou l’équivalent); ocréotide à une dose supérieure à 100 mcg/jour.
Médicaments modifiant la sécrétion d’hormones thyroïdiennes	
Médicaments susceptibles de réduire la sécrétion d’hormones thyroïdiennes et d’induire l’hypothyroïdie	
Aminoglutéthimide Amiodarone Iode (y compris les produits de contraste radiologiques iodés) Lithium Thioamides - Méthimazole - Propylthiouracile (PTU) - Carbimazole Sulfonamides Tolbutamide	Un traitement de longue durée par le lithium peut entraîner l’apparition d’un goitre dans jusqu’à 50 % des cas et d’une hypothyroïdie subclinique ou d’une hypothyroïdie manifeste dans jusqu’à 20 % des cas. Les fœtus, les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients euthyroïdiens atteints d’une maladie thyroïdienne sous-jacente (p. ex. maladie de Hashimoto ou maladie de Basedow-Graves préalablement traité par de l’iode radioactif ou par une intervention chirurgicale) font partie des groupes particulièrement à risque d’hypothyroïdie induite par l’iode. Les agents pour cholécystographie administrés par voie orale et l’amiodarone sont excrétés lentement, et provoquent une hypothyroïdie prolongée par rapport aux produits de contraste iodés administrés par voie parentérale. Un traitement de longue durée par l’aminoglutéthimide peut entraîner des réductions minimales des taux de T ₄ et de T ₃ et accroît légèrement le taux de TSH, bien que toutes les valeurs demeurent dans les limites normales chez la plupart des patients.
Médicaments susceptibles d’accroître la sécrétion d’hormones thyroïdiennes et d’induire l’hyperthyroïdie	
Amiodarone Iode (y compris les produits de contraste radiologiques iodés)	L’iode et les médicaments contenant des quantités pharmacologiques d’iode peuvent induire l’hyperthyroïdie chez les patients euthyroïdiens atteints de la maladie de Basedow-Graves et ayant déjà été traités par des agents antithyroïdiens ou chez les patients euthyroïdiens atteints d’autonomie thyroïdienne (p. ex. goitre multinodulaire ou adénome thyroïdien hypersécrétant). L’hyperthyroïdie peut apparaître après plusieurs semaines et persister plusieurs mois après l’arrêt du traitement. L’amiodarone peut induire l’hyperthyroïdie en provoquant une thyroïdite.

Tableau 1 Interactions médicament-axe thyroïdien	
Médicaments susceptibles de réduire l'absorption de la T₄ et d'induire l'hypothyroïdie	
Antiacides - Hydroxydes d'aluminium et de magnésium - Siméthicone Séquestrants des acides biliaires - Cholestyramine - Colestipol Carbonate de calcium Résines échangeuses de cations - Kayexalate Sulfate ferreux Orlistat Sucralfate	L'usage concomitant réduit parfois l'efficacité de la lévothyroxine, car ces agents peuvent se lier à cette dernière et retarder ou prévenir son absorption, d'où le risque d'hypothyroïdie. Le carbonate de calcium peut former un chélate insoluble avec la lévothyroxine, et le sulfate ferreux forme vraisemblablement un complexe fer-tyroxine. La lévothyroxine et ces agents doivent être administrés à au moins quatre (4) heures d'intervalle. Il faut surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent de l'orlistat et de la lévothyroxine en concomitance.
Médicaments pouvant altérer le transport plasmatique de la T₄ et de la T₃; cependant, le taux de T₄ libre demeure dans la plage des valeurs normales, de sorte que le patient demeure euthyroïdien	
Médicaments susceptibles d'accroître le taux de TBG* plasmatique	Médicaments susceptibles de réduire le taux de TBG plasmatique
Clofibrate Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes (Estrogènes (oraux) Héroïne/méthadone 5-Fluorouracile Mitotane Tamoxifène	Androgènes/stéroïdes anabolisants Asparaginase Glucocorticoïdes Acide nicotinique à libération lente

Tableau 1 Interactions médicament-axe thyroïdien	
Médicaments susceptibles de causer une substitution du site de liaison aux protéines	
Furosémide (à une dose supérieure à 80 mg par voie intraveineuse) Héparine Hydantoïnes Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Fénamates - Phénylbutazone Salicylates (à une dose dépassant 2 g par jour)	L'administration concomitante de ces agents et de lévothyroxine produit initialement une élévation passagère du taux de T ₄ libre. Le taux plasmatique de T ₄ diminue et les taux de T ₄ libre et de TSH se normalisent si l'administration est continue, de sorte que les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Les salicylates empêchent la T ₄ et la T ₃ de se lier à la TBG et à la transthyréline. Après une élévation initiale du taux de T ₄ libre, le taux plasmatique de T ₄ libre revient à la normale lorsque des concentrations plasmatiques thérapeutiques constantes de salicylates sont atteintes, malgré une diminution du taux de T ₄ totale pouvant aller jusqu'à 30 %.
Médicaments susceptibles de modifier le métabolisme de la T₄ et de la T₃	
Médicaments susceptibles d'accroître le métabolisme hépatique et d'induire l'hypothyroïdie	
Carbamazépine Hydantoïnes Phénobarbital Rifampine	La stimulation de l'activité enzymatique microsomale à l'origine du métabolisme hépatique des médicaments peut augmenter la dégradation de la lévothyroxine par le foie et, de ce fait, les besoins en lévothyroxine. La phénytoïne et la carbamazépine réduisent le degré de liaison de la lévothyroxine aux protéines plasmatiques, ce qui peut faire diminuer de 20 à 40 % les taux de T ₄ totale et de T ₄ libre, mais la majorité des patients ont des taux plasmatiques normaux de TSH et sont cliniquement euthyroïdiens.

Tableau 1 Interactions médicament-axe thyroïdien	
Médicaments susceptibles de réduire l'activité de la T₄ 5'-déiodinase	
<p>Amiodarone</p> <p>Bêta-bloquants</p> <p>- (p. ex. propranolol à une dose de plus de 160 mg par jour)</p> <p>Glucocorticoïdes</p> <p>- (p. ex. dexaméthasone à une dose supérieure ou égale à 4 mg par jour)</p> <p>Propylthiouracile (PTU)</p>	<p>L'emploi de ces inhibiteurs d'enzymes réduit la conversion périphérique de T₄ en T₃, abaissant ainsi le taux de T₃. Toutefois, le taux plasmatique de T₄ est généralement normal, mais subit parfois une légère élévation. Si de fortes doses de propranolol (plus de 160 mg par jour) sont administrées, les taux de T₃ et de T₄ varient légèrement, le taux de TSH demeure normal et les patients sont cliniquement euthyroïdiens. Il faut mentionner que l'action de certains bêta-bloquants peut être modifiée si le patient hypothyroïdien devient euthyroïdien. L'emploi de courte durée de glucocorticoïdes à de fortes doses peut causer une réduction de 30 % du taux plasmatique de T₃ et une variation minime du taux plasmatique de T₄. Cependant, l'emploi de longue durée de glucocorticoïdes peut induire une légère diminution des taux de T₃ et de T₄ par suite d'une production moindre de TBG (voir ci-dessus).</p>
Divers	
<p>Anticoagulants (oraux)</p> <p>- Dérivés de la coumarine</p> <p>- Dérivés de l'indandione</p>	<p>Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, renforçant ainsi les effets des anticoagulants oraux. L'administration concomitante de ces agents affecte l'accroissement compensatoire de la synthèse de facteurs de coagulation. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près chez les patients traités à la fois par la lévothyroxine et des anticoagulants oraux et la dose de ces derniers doit être ajustée en conséquence.</p>
<p>Antidépresseurs</p> <p>- Tricycliques (p. ex. amitriptyline)</p> <p>- Tétracycliques (p. ex. maprotiline)</p> <p>- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. sertraline)</p>	<p>L'administration concomitante d'antidépresseurs tri- et tétracycliques et de lévothyroxine peut amplifier les effets thérapeutiques et toxiques de ces deux types de médicaments, vraisemblablement à cause d'une plus grande sensibilité des récepteurs des catécholamines. Les effets toxiques sont entre autres un risque accru d'arythmies cardiaques et de stimulation du système nerveux central (SNC); le début d'action des agents tricycliques peut être plus rapide. L'usage de sertraline chez des patients prenant de la lévothyroxine dont l'état est stabilisé peut accroître les besoins en lévothyroxine.</p>
<p>Agents antidiabétiques</p> <p>- Biguanides</p> <p>- Méglitinides</p> <p>- Sulfonylurées</p> <p>- Thiazolidinediones</p> <p>- Insuline</p>	<p>L'emploi de lévothyroxine avec des agents antidiabétiques ou de l'insuline peut accroître les besoins en agents antidiabétiques ou en insuline. Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est recommandée, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est instaurée, modifiée ou arrêtée.</p>
<p>Glucosides cardiotoniques</p>	<p>Les taux plasmatiques de glucosides digitaliques peuvent diminuer en cas d'hyperthyroïdie ou lors du passage de l'hypothyroïdie à l'euthyroïdie. L'effet thérapeutique des glucosides digitaliques peut être réduit.</p>

Tableau 1 Interactions médicament-axe thyroïdien	
Cytokines - Interféron alpha - Interleukine 2	Le traitement par l'interféron alpha provoque la formation d'anticorps microsomaux antithyroïdiens chez 20 % des patients et, dans certains cas, des épisodes d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie transitoire, ou les deux. Le risque de dysfonctionnement thyroïdien en cours de traitement est accru chez les patients déjà porteurs d'anticorps antithyroïdiens. L'interleukine 2 a été associée à une thyroïdite indolore transitoire chez 20 % des patients. Aucun cas de dysfonctionnement thyroïdien induit par les interférons bêta et gamma n'a été signalé.
Hormones de croissance - Somatrem - Somatrophine	L'emploi excessif d'hormones thyroïdiennes combiné à des hormones de croissance peut accélérer la fermeture épiphysaire. L'hypothyroïdie non traitée peut toutefois affecter la réponse à l'hormone de croissance.
Kétamine	L'emploi concomitant de ce médicament peut provoquer une hypertension et une tachycardie marquées; la prudence est recommandée si la kétamine est administrée à des patients traités par des hormones thyroïdiennes.
Agents bronchodilatateurs à base de méthylxanthine - (p. ex. théophylline)	La clairance de la théophylline peut être réduite en cas d'hypothyroïdie; elle se normalise lorsque l'état d'euthyroïdie est rétabli.
Produits de contraste radiologiques	Les hormones thyroïdiennes peuvent réduire le captage des isotopes ¹²³ I, ¹³¹ I et ^{99m} Tc.
Agents sympathomimétiques	L'utilisation concomitante est susceptible d'amplifier les effets des agents sympathomimétiques ou de l'hormone thyroïdienne. Les hormones thyroïdiennes peuvent accroître le risque d'insuffisance coronarienne lorsque des agents sympathomimétiques sont administrés à des patients atteints d'une coronaropathie.
Hydrate de chloral Diazépam Éthionamide Lovastatine Métoclopramide 6-Mercaptopurine Nitroprusside p-Aminosalicylate de sodium Perphénazine Résorcinol (usage topique abusif) Diurétiques thiazidiques	Ces agents sont associés à des variations des taux d'hormones thyroïdiennes et (ou) de TSH par divers mécanismes.
* TBG = thyroxine-binding globulin ou globuline liant la thyroxine	

Anticoagulants

La lévothyroxine augmente la réponse à l'anticoagulothérapie par voie orale. Par conséquent, la dose d'anticoagulants doit parfois être diminuée lorsque l'hypothyroïdie est corrigée ou lorsque

la dose de lévothyroxine sodique est augmentée. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près afin que la posologie soit ajustée adéquatement et en temps opportun (voir le **tableau 1**).

Glucosides digitaliques

Les effets thérapeutiques des glucosides digitaliques peuvent être réduits par l'administration de SYNTHROID. Les taux plasmatiques de glucosides digitaliques peuvent diminuer lorsqu'un patient hypothyroïdien devient euthyroïdien; il faut alors augmenter la dose de glucosides digitaliques (voir le **tableau 1**).

Orlistat

Une hypothyroïdie et (ou) une réduction de la maîtrise de l'hypothyroïdie peut survenir. Cela pourrait s'expliquer par une diminution de l'absorption des sels d'iode et (ou) de la lévothyroxine, bien que ce ne soit pas prouvé. Il faut surveiller la fonction thyroïdienne chez les patients qui prennent SYNTHROID et de l'orlistat en concomitance.

Interactions médicament-aliment

La consommation de certains aliments peut nuire à l'absorption de la lévothyroxine et nécessiter des ajustements de la dose. La farine de soya (contenue dans les préparations pour nourrissons), les graines de coton, les noix, le calcium, le jus d'orange enrichi de calcium et les fibres alimentaires peuvent se lier à la lévothyroxine sodique et réduire son absorption dans le tractus gastro-intestinal.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Il est connu que certains médicaments ou fractions modifient les taux plasmatiques de TSH, de T₄ et de T₃ et peuvent ainsi influencer sur l'interprétation des épreuves de laboratoire de la fonction thyroïdienne (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

1. Des médicaments comme les œstrogènes et les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes augmentent le taux de globuline liant la thyroxine (TBG) plasmatique. Le taux de TBG peut aussi augmenter pendant une grossesse et en présence d'une hépatite infectieuse ou d'une porphyrie intermittente aiguë. Une diminution du taux de TBG peut être observée dans les cas de néphrose, d'hypoprotéinémie grave, d'atteinte hépatique grave, d'acromégalie de même qu'après une androgénothérapie ou une corticothérapie. Des cas d'hyper- ou d'hypothyroïdisme familial ont aussi été décrits. L'incidence de carence en TBG est d'environ 1 sur 9000. Certains médicaments comme les salicylates inhibent la liaison de la T₄ aux protéines. Dans de tels cas, il faut mesurer le taux d'hormones non liées (libres) et (ou) l'indice de T₄ libre.

2. La persistance de signes cliniques et biochimiques d'hypothyroïdie en dépit de doses de remplacement suffisantes laisse croire à une mauvaise observance du traitement, une malabsorption, des interactions médicamenteuses ou encore une diminution de la puissance de la préparation en raison d'un mauvais entreposage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose et la fréquence d'administration de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) dépendent de l'indication, et doivent être personnalisées dans tous les cas selon la réponse du patient et les épreuves de laboratoire.

Posologie chez l'adulte

Hypothyroïdie

Le but du traitement de l'hypothyroïdie primaire est d'atteindre et de maintenir un état euthyroïdien clinique et biochimique, en vue d'éliminer les signes et symptômes d'hypothyroïdie. La dose initiale de SYNTHROID, la fréquence des ajustements de la dose et la pleine dose de remplacement optimale doivent être adaptées à chaque patient, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, état cardiovasculaire, présence d'autres maladies, ainsi que gravité et durée des symptômes d'hypothyroïdie.

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique, on doit envisager la possibilité d'une insuffisance surrénalienne secondaire, et le cas échéant, la traiter par des glucocorticoïdes avant d'instaurer un traitement par SYNTHROID. On doit vérifier si le traitement par la lévothyroxine sodique est adéquat chez ces patients, en mesurant le taux de T₄ libre, qui doit être maintenu dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, et en effectuant un examen clinique. La mesure du taux de TSH n'est pas un indicateur fiable de réponse au traitement pour cette affection.

Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde et de nodules thyroïdiens

Le traitement suppressif de la sécrétion de TSH se justifie par le fait qu'une réduction de la sécrétion de TSH peut diminuer la croissance et la fonction du tissu thyroïdien anormal. L'hormone thyroïdienne exogène peut inhiber la reprise de la croissance tumorale et entraîner une régression des métastases de carcinomes (folliculaires et papillaires) de la thyroïde bien différenciés. Elle est utilisée comme traitement d'appoint de ces cancers après une chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Le carcinome médullaire et anaplasique de la thyroïde ne

répond pas au traitement suppressif de la sécrétion de TSH. La suppression de la sécrétion de TSH est également employée dans le traitement des nodules solitaires non toxiques et des goitres multinodulaires.

Aucune étude comparative n'a été menée afin de comparer les divers degrés de suppression de la sécrétion de TSH dans le traitement de la maladie thyroïdienne nodulaire bénigne ou maligne. De plus, l'efficacité de la suppression de la sécrétion de TSH dans la maladie nodulaire bénigne est controversée. Il faut donc déterminer la dose de SYNTHROID utilisée pour la suppression de la sécrétion de TSH en fonction de la nature de la maladie, du patient à traiter et de la réponse clinique désirée, en soupesant les avantages potentiels du traitement et les risques de thyrotoxicose iatrogène. En général, il faut administrer SYNTHROID à la plus faible dose permettant d'obtenir la réponse clinique désirée.

Posologie chez l'enfant

Hypothyroïdie congénitale ou acquise

La posologie de SYNTHROID chez l'enfant varie en fonction de l'âge et du poids. On doit prescrire une dose de SYNTHROID qui permette de maintenir les taux de T₄ ou de T₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales et le taux plasmatique de TSH dans la plage des valeurs normales (voir **MISES EN GARDE ET RÉCAUTIONS – Populations particulières – Enfants**). La normalisation du taux de TSH peut prendre plus de temps que celle du taux de T₄ chez certains nourrissons. En général, malgré la taille corporelle réduite chez l'enfant, la dose (en fonction du poids) requise pour assurer un bon développement et une pleine croissance est plus élevée que chez l'adulte (voir le **tableau 2**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie chez l'adulte

Hypothyroïdie

La pleine dose habituelle de remplacement SYNTHROID pour l'adulte jeune et en bonne santé est d'environ 1,7 mcg/kg/jour administrée une fois par jour. Chez la personne âgée, la pleine dose de remplacement peut être altérée par des baisses du métabolisme de la T₄ et de l'absorption de la lévothyroxine sodique. Les patients âgés peuvent avoir besoin d'une dose inférieure à 1 mcg/kg/jour. Chez l'enfant, il faut habituellement des doses plus élevées (voir **Posologie chez l'enfant**). Chez la femme enceinte, il faudra peut-être augmenter la dose de SYNTHROID (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes**).

Chez le jeune adulte en bonne santé, on instaure habituellement le traitement à la pleine dose de remplacement prévue. On doit effectuer des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire à intervalles de 6 à 8 semaines (2 à 3 semaines dans les cas d'hypothyroïdie grave), et ajuster la dose par paliers de 12,5 à 25 mcg jusqu'à ce que le taux plasmatique de TSH se normalise et que les signes et symptômes disparaissent. Chez la plupart des personnes de plus de 50 ans et chez les personnes de moins de 50 ans ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, la dose initiale recommandée de SYNTHROID est de 25 à 50 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 6 à 8 semaines, au besoin. Chez les personnes âgées ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, la dose initiale recommandée de SYNTHROID est de 12,5 à 25 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 4 à 6 semaines, au besoin. Si des symptômes cardiaques surviennent ou s'aggravent, on doit évaluer la maladie cardiaque et réduire la dose de lévothyroxine sodique. Quoique rare, l'aggravation de l'angine ou d'autres signes d'ischémie cardiaque peut être un obstacle à l'obtention d'un taux normal de TSH.

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique peut exiger des doses de remplacement plus faibles que la dose habituelle (p. ex. 1,0 mcg/kg/jour). Les patients chez qui aucun traitement n'est instauré devraient être suivis annuellement afin de déceler tout changement de l'état clinique, des taux de TSH et d'anticorps antithyroïdiens.

Peu de patients ont besoin de doses supérieures à 200 mcg/jour. Une réponse insuffisante à des doses quotidiennes de 300 à 400 mcg/jour est rare, et peut être un indice de malabsorption, de mauvaise observance du traitement et (ou) d'interactions médicamenteuses.

Une fois la dose de remplacement optimale établie, on doit effectuer des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire au moins tous les ans ou à tout moment où un changement de l'état du patient le justifie. Les produits de lévothyroxine sodique de différents fabricants ne doivent pas être interchangeables, à moins de procéder à de nouvelles épreuves de laboratoire chez le patient et à l'ajustement de la dose de la nouvelle préparation de lévothyroxine sodique, au besoin.

Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux représente l'expression extrême d'une hypothyroïdie grave et est considéré comme une urgence médicale. Il se caractérise par les manifestations suivantes : hypothermie, hypotension, hypoventilation, hyponatrémie et bradycardie. En plus de rétablir des taux normaux d'hormone thyroïdienne, le traitement doit viser à corriger les déséquilibres électrolytiques et les infections possibles. Comme le taux de mortalité dans les cas de coma myxœdémateux non traité est élevé, le traitement doit être instauré immédiatement et comprendre le recours à des mesures de soutien appropriées et à des corticostéroïdes pour prévenir l'insuffisance surrénalienne. Les facteurs déclenchants possibles doivent aussi être décelés et traités.

Le coma myxœdémateux est une affection potentiellement mortelle, caractérisée par une mauvaise circulation et un hypométabolisme, qui peut rendre imprévisible l'absorption de la lévothyroxine sodique dans le tractus gastro-intestinal. Il n'est donc pas recommandé de traiter cette affection par des préparations d'hormones thyroïdiennes administrées par voie orale, comme SYNTHROID. Il faut utiliser des préparations d'hormones thyroïdiennes destinées à l'administration par voie intraveineuse.

Suppression de la sécrétion de TSH dans les cas de cancer de la thyroïde et de nodules thyroïdiens

Dans les cas de cancer de la thyroïde bien différencié, il faut généralement supprimer la sécrétion de TSH jusqu'à ce qu'un taux inférieur à 0,1 mU/L soit atteint. Des doses de SYNTHROID supérieures à 2 mcg/kg/jour sont habituellement nécessaires à cette fin. L'efficacité de la suppression de la sécrétion de TSH pour réduire la taille des nodules thyroïdiens bénins et pour prévenir la reprise de croissance nodulaire après la chirurgie est controversée. Néanmoins, lorsqu'on considère qu'un traitement par SYNTHROID est justifié, il faut généralement supprimer la sécrétion de TSH jusqu'à l'atteinte de valeurs cibles plus élevées (p. ex. de 0,1 à 0,3 mU/L) que pour le traitement du cancer de la thyroïde. On peut aussi envisager un traitement par SYNTHROID dans les cas de goitre multinodulaire non toxique accompagné d'un taux de TSH se situant dans la plage des valeurs normales, pour obtenir une suppression modérée de la sécrétion de TSH (p. ex. de 0,1 à 0,3 mU/L).

On doit administrer SYNTHROID avec prudence aux patients chez qui on soupçonne une glande thyroïde autonome, étant donné que les effets de l'administration d'hormone exogène s'ajouteraient à ceux générés par la production d'hormone thyroïdienne endogène.

Posologie chez l'enfant

Hypothyroïdie congénitale ou acquise

On instaure en général le traitement avec la pleine dose de remplacement (voir le **tableau 2**). Chez les nourrissons et les nouveau-nés dont les taux plasmatiques de T₄ sont très faibles (< 5 mcg/dL) ou indécélables, la dose initiale doit se situer dans la limite supérieure de la gamme posologique (p. ex. 50 mcg par jour). On doit envisager une dose initiale plus faible (p. ex. 25 mcg par jour) pour les nouveau-nés présentant un risque d'insuffisance cardiaque et augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à ce que la dose d'entretien soit établie. Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie grave de longue date, on doit instaurer le traitement par SYNTHROID progressivement, à une dose initiale de 25 mcg pendant deux semaines, que l'on augmentera par la suite par paliers de 25 mcg à intervalles de 2 à 4 semaines, jusqu'à ce que la dose désirée soit établie, en se fondant sur les taux plasmatiques de T₄ et de TSH.

Tableau 2. Recommandations posologiques en cas d'hypothyroïdie pédiatrique

Âge	Dose quotidienne (mcg) par kg de poids corporel*
0 à 3 mois	10 à 15
3 à 6 mois	8 à 10
6 à 12 mois	6 à 8
1 à 5 ans	5 à 6
6 à 12 ans	4 à 5
> 12 ans, mais croissance et puberté non terminées	2 à 3
Une fois la croissance et la puberté terminées	1,6

* À ajuster en fonction de la réponse clinique et des résultats des épreuves de laboratoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Enfants**).

Il faut mesurer les taux plasmatiques de T₄ et de TSH aux intervalles suivants et procéder ensuite aux ajustements de doses requis pour normaliser les taux plasmatiques de T₄ totale ou de T₄ libre et de TSH :

2 et 4 semaines après l'instauration du traitement;
tous les 1 à 2 mois pendant la première année;
tous les 2 à 3 mois entre l'âge de 1 et 3 ans;
tous les 3 à 12 mois par la suite jusqu'à la fin de la croissance.

Des mesures plus fréquentes sont indiquées si l'observance du traitement est mise en doute ou si les résultats de laboratoire sont anormaux. Une évaluation de l'état du patient est aussi recommandée dans les 2 à 4 semaines suivant tout ajustement de la dose de SYNTHROID.

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose, il peut la prendre en même temps que la dose suivante. Si le patient a oublié plus de 2 doses, il doit consulter son médecin.

Administration

Administration chez l'enfant

On peut faire prendre les comprimés de SYNTHROID aux nourrissons et aux enfants qui ne peuvent les avaler tels quels en les écrasant et en les mettant aussitôt en suspension dans une

petite quantité d'eau (de 5 à 10 mL), de lait maternel ou de préparation pour nourrisson ne renfermant pas de soya. La suspension peut être donnée avec une cuiller ou un compte-gouttes. **NE PAS CONSERVER CETTE SUSPENSION POUR QUELQUE DURÉE QUE CE SOIT.** On peut aussi saupoudrer le comprimé écrasé sur une petite quantité de nourriture, comme de la compote de pommes. Les aliments ou les préparations pour nourrissons renfermant de grandes quantités de soya, de fibres alimentaires ou de fer ne doivent pas être utilisés pour administrer SYNTHROID.

Le tableau 3 résume les renseignements sur la **POSOLOGIE ET L'ADMINISTRATION** de SYNTHROID

Tableau 3 Posologie et administration

Affection(s)	Population de patients	Dose initiale	Paliers d'ajustement de la dose	Intervalle de surveillance / d'ajustement des doses	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie congénitale	Nouveau-nés	10 à 15 mcg/kg/jour	12,5 mcg/jour	4 à 6 semaines	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie congénitale/acquise	Nourrissons/enfants	Voir le tableau 2	25 mcg/jour	1 à 2 mois (jusqu'à 1 an), 2 à 3 mois (jusqu'à 3 ans), 3 à 12 mois par la suite	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie congénitale et risque d'insuffisance cardiaque	Nouveau-nés	25 mcg/jour	12,5 mcg/jour	4 à 6 semaines	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie congénitale grave (taux de T ₄ < 5 mcg/dL)	Nouveau-nés	50 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines	Taux de T ₄ libre dans la moitié supérieure de la plage des valeurs normales, taux de TSH normal
Hypothyroïdie, croissance et puberté terminées	Enfants	1,6 à 1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (plage de référence selon l'âge)
Hypothyroïdie	Adultes < 50 ans	1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Adultes > 50 ans	25 à 50 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
Hypothyroïdie et cardiopathie	Adultes < 50 ans	25 à 50 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Adultes > 50 ans	12,5 à 25 mcg/jour	12,5 à 25 mcg/jour	4 à 6 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)

Affection(s)	Population de patients	Dose initiale	Paliers d'ajustement de la dose	Intervalle de surveillance / d'ajustement des doses	Objectif thérapeutique
Hypothyroïdie grave	Adultes < 50 ans	12,5 à 25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
	Nourrissons / enfants	25 mcg/jour	25 mcg/jour	2 à 4 semaines	Taux de TSH normal (plage de référence selon l'âge)
Hypothyroïdie (de courte durée) ou traitement récent pour hyperthyroïdie	Adultes > 50 ans	< 1,7 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
Hypothyroïdie et grossesse	Femmes enceintes	1,7 mcg/kg/jour (augmenter la dose au besoin)	25 à 50 mcg/jour	Chaque trimestre et de 6 à 8 semaines après l'accouchement	Taux de TSH normal et taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie secondaire	Non précisée	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie tertiaire	Non précisée	**	**	**	Taux de T ₄ libre dans le tiers supérieur de la plage des valeurs normales
Hypothyroïdie subclinique	Non précisée	25 à 50 mcg/jour	Ajuster au besoin	6 à 8 semaines	Taux de TSH normal (entre 0,5 et 2,0 mU/L)
Carcinome (papillaire ou folliculaire) de la thyroïde bien différencié	Non précisée	> 2 mcg/kg/jour	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH < 0,1 mU/L Taux de TSH < 0,01 mU/L chez les patients atteints de tumeurs à risque élevé
Nodules bénins et goitre multinodulaire non toxique	Non précisée	1,7 à 2 mcg/kg/jour (suppression pas inférieure à 0,1 mU/L)	25 à 50 mcg/jour	6 à 8 semaines	Taux de TSH entre 0,1 et 0,3 mU/L dans les cas de nodules et de goitre multinodulaire

** Selon l'âge, la durée de l'hypothyroïdie et les facteurs de risque cardiovasculaire

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes et symptômes

Des doses excessives de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) provoquent un état hypermétabolique indiscernable d'une thyrotoxicose d'origine endogène. Les signes et symptômes de thyrotoxicose incluent notamment : goitre exophtalmique, perte pondérale, augmentation de l'appétit, palpitations, nervosité, diarrhée, crampes abdominales, sudation, tachycardie, accélération du pouls et hausse de la tension artérielle, arythmies cardiaques, angine

de poitrine, tremblements, insomnie, intolérance à la chaleur, fièvre et irrégularités menstruelles. La confusion et la désorientation sont d'autres symptômes possibles. Des cas d'embolie cérébrale, de choc, de coma et de mortalité ont été signalés. L'ingestion de 18 mg de lévothyroxine a causé des convulsions chez un enfant. Les symptômes ne sont pas toujours évidents ou peuvent ne se manifester que plusieurs jours après l'ingestion de SYNTHROID.

Traitement du surdosage

Il faut réduire la dose de SYNTHROID ou arrêter temporairement le traitement en présence de signes ou de symptômes de surdosage.

En cas de surdosage massif aigu de SYNTHROID on doit immédiatement instaurer un traitement symptomatique et des soins de soutien. Le traitement vise à réduire l'absorption gastro-intestinale du médicament et à neutraliser les effets centraux et périphériques, surtout ceux liés à l'augmentation de l'activité sympathique. On doit immédiatement vider l'estomac par vomissement ou lavage gastrique en l'absence de contre-indications (p. ex. coma, convulsions ou perte du réflexe pharyngé). On s'est aussi servi de cholestyramine et de charbon activé pour diminuer l'absorption de la lévothyroxine sodique. Les bêta-bloquants, en particulier le propranolol, sont utiles pour neutraliser de nombreux effets de l'augmentation de l'activité sympathique centrale et périphérique, surtout lorsque leur usage n'est pas contre-indiqué. On doit fournir un soutien respiratoire au besoin, et prendre les mesures nécessaires pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, la fièvre, l'hypoglycémie et les pertes liquidiennes, le cas échéant. On peut administrer de fortes doses d'antithyroïdiens (p. ex. méthimazole, carbimazole ou propylthiouracile) suivies, de une à deux heures plus tard, de fortes doses d'iode pour inhiber la synthèse et la libération d'hormones thyroïdiennes. Des glucosides cardiotoniques peuvent être utilisés en cas d'insuffisance cardiaque congestive. L'administration de glucocorticoïdes permet d'inhiber la conversion de la T₄ en T₃. On doit envisager une plasmaphérèse, une hémoperfusion sur charbon et une transfusion d'échange seulement lorsque l'état clinique du patient continue de se détériorer malgré le traitement classique. Comme la T₄ se lie fortement aux protéines, la dialyse ne permet d'éliminer qu'une faible quantité de médicament.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La synthèse et la sécrétion des principales hormones thyroïdiennes, la T₃ et la T₄, par la glande thyroïde normale sont régulées par des mécanismes de rétroaction complexes de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. La sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde est induite par l'action de la thyroïdostimuline (*thyroid stimulating hormone*, TSH), qui est produite par l'antéhypophyse. La sécrétion de TSH est à son tour contrôlée par la thyroïdolibérine

(*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) produite par l'hypothalamus, par les hormones thyroïdiennes circulantes, et possiblement par d'autres mécanismes. Les hormones thyroïdiennes en circulation dans le sang agissent comme des inhibiteurs par rétrocontrôle de la sécrétion de la TSH et de la TRH. Ainsi, lorsque les taux plasmatiques de T_3 et de T_4 augmentent, la sécrétion de TSH et de TRH diminue. Réciproquement, lorsque les concentrations plasmatiques d'hormone thyroïdienne diminuent, la sécrétion de TSH et de TRH augmente. L'administration d'hormones thyroïdiennes exogènes à des personnes euthyroïdiennes entraîne la suppression de la sécrétion d'hormone thyroïdienne endogène.

Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions physiologiques ne sont pas encore tout à fait élucidés, mais on croit que ces hormones agiraient surtout en régissant la transcription de l'ADN et la synthèse des protéines. La T_3 et la T_4 sont transportées dans les cellules par des mécanismes passifs et des mécanismes actifs. La T_3 du cytoplasme cellulaire et la T_3 produite à partir de la T_4 à l'intérieur de la cellule diffusent dans le noyau et se lient aux protéines des récepteurs thyroïdiens, qui semblent être surtout attachées à l'ADN. La liaison aux récepteurs mène à l'activation ou à la suppression de la transcription de l'ADN, modifiant ainsi les quantités d'ARNm et de protéines résultantes. Les variations des concentrations de protéines entraînent les changements métaboliques observés dans les organes et les tissus.

Les hormones thyroïdiennes stimulent la consommation d'oxygène de la plupart des tissus corporels et augmentent le métabolisme basal tout comme le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Ainsi, elles influent grandement sur chaque système organique et sont d'une importance particulière dans le développement du système nerveux central. Les hormones thyroïdiennes semblent aussi avoir un effet direct sur les tissus, notamment l'augmentation de la contractilité myocardique et la diminution de la résistance vasculaire systémique.

Les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes proviennent surtout de la T_3 , issue en grande partie (environ 80 %) de la désiodation de la T_4 dans les tissus périphériques. Environ 70 à 90 % de la T_3 périphérique est produite par la monodésiodation de la T_4 en position 5 (cycle externe). La monodésiodation périphérique de la T_4 en position 5 (cycle interne) entraîne la formation de la triiodothyronine inverse (rT_3), qui n'a aucune activité calorigène.

La lévothyroxine, à des doses adaptées selon la réponse du patient, est efficace comme hormonothérapie substitutive ou supplétive dans les cas d'hypothyroïdie, quelle qu'en soit la cause, sauf l'hypothyroïdie transitoire durant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë.

La lévothyroxine est aussi efficace comme agent supprimeur de la sécrétion de TSH par l'hypophyse dans le traitement ou la prévention de divers types de goitres euthyroïdiens, y compris les nodules thyroïdiens, la maladie de Hashimoto et le goitre multinodulaire, et comme adjuvant dans la prise en charge du cancer de la thyroïde bien différencié TSH-dépendant (voir

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pharmacocinétique

Absorption

Peu d'études cliniques ont permis d'évaluer la cinétique de l'hormone thyroïdienne administrée par voie orale. Chez l'animal, les sites d'absorption les plus actifs semblent le jéjunum proximal et moyen. La T₄ n'est pas absorbée dans l'estomac et peu ou pas dans le duodénum. Il ne semble pas y avoir d'absorption de T₄ dans le côlon distal chez l'animal. Un certain nombre d'études effectuées chez l'humain ont confirmé l'importance d'un jéjunum et d'un iléon intacts pour l'absorption de la T₄ et font état d'une certaine absorption dans le duodénum. Des études basées sur diverses méthodes (excrétion de marqueur fécal de T₄ radio-iodée, équilibration et aire sous la courbe [ASC]) ont montré que le degré d'absorption de la dose administrée varie de 48 à 80 %. Le degré d'absorption augmente à jeun et diminue en présence de syndromes de malabsorption, comme la sprue. L'absorption peut aussi diminuer avec l'âge. Le degré d'absorption de la T₄ dépend de la composition du produit de même que de la nature du contenu intestinal, de la flore intestinale, y compris les protéines plasmatiques et les facteurs alimentaires solubles qui se lient à l'hormone thyroïdienne et en empêchent la diffusion. Une diminution de l'absorption peut résulter de l'administration de préparations pour nourrisson à base de soya, de sulfate ferreux, de sulfonate de polystyrène sodique, d'hydroxyde d'aluminium, de sucralfate ou de séquestrants des acides biliaires. L'absorption de la T₄ après son administration par voie intramusculaire est variable. La biodisponibilité relative de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) en comprimés, par rapport à une dose nominale équivalente de lévothyroxine sodique en solution prise par voie orale, est d'environ 93 %.

Distribution

La distribution des hormones thyroïdiennes dans les tissus et les liquides corporels humains n'a pas été complètement élucidée. Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines plasmatiques, y compris la TBG (*thyroxine-binding globulin*), la TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*) et la TBA (albumine). La T₄ se lie plus complètement et plus fortement aux protéines plasmatiques que la T₃. Seule l'hormone thyroïdienne non liée est métaboliquement active. La plus grande affinité de la TBG et de la TBPA pour la T₄ explique en partie les taux plasmatiques plus élevés, la clairance métabolique plus lente et la demi-vie d'élimination plasmatique plus longue de cette hormone.

Certains médicaments et états physiologiques peuvent modifier la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et (ou) les concentrations de protéines plasmatiques disponibles pour se lier à l'hormone thyroïdienne. On doit tenir compte de ces effets dans l'interprétation des résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne (voir **MISES EN GARDE**

ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Métabolisme

Le foie est le principal site de dégradation des deux hormones. La T₃ et la T₄ forment des produits de conjugaison avec l'acide glucuronique et l'acide sulfurique et sont excrétées dans la bile. Il y a une circulation entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes, au fur et à mesure de leur libération par hydrolyse dans l'intestin et de leur réabsorption. Une portion du matériel conjugué atteint le côlon sous forme inchangée, y est hydrolysée, puis éliminée sous forme de substances libres dans les fèces. Chez l'humain, environ 20 à 40 % de la T₄ est éliminée dans les selles. Environ 70 % de la T₄ sécrétée quotidiennement est désiodée pour fournir des quantités égales de T₃ et de rT₃. La désiodation subséquente de la T₃ et de la rT₃ fournit diverses formes de diiodothyronine. On a aussi identifié un certain nombre d'autres métabolites mineurs de la T₄. Bien que certains de ces métabolites aient une activité biologique, leur contribution globale à l'effet thérapeutique de la T₄ est minime.

Excrétion

Les hormones thyroïdiennes sont principalement éliminées par les reins. La T₄ est éliminée lentement de l'organisme (voir le **tableau 4**) et a une demi-vie de 6 à 7 jours. La T₃ a une demi-vie de 1 à 2 jours.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques des hormones thyroïdiennes chez les patients euthyroïdiens

Hormone	Rapport dans la thyroglobuline	Puissance biologique	t _{1/2} (jours)	Taux de liaison aux protéines (%) ²
Lévothyroxine, T ₄	10 à 20	1	6 à 7 ¹	99,96
Triiodothyronine, T ₃	1	4	≤ 2	99,5

¹ De 3 à 4 jours en présence d'hyperthyroïdie, de 9 à 10 jours en cas d'hypothyroïdie
² Y compris la TBG, la TBPA et la TBA

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Protéger les comprimés SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) : comprimé rond, à code-couleur, sécable, sur lequel sont gravés « SYNTHROID » d'un côté, et la concentration, de l'autre. SYNTHROID (comprimés de lévothyroxine sodique, USP) contient les ingrédients inactifs suivants : acacia, sucre de confiserie, lactose, stéarate de magnésium, povidone et talc. Voici les concentrations et les colorants utilisés dans chaque comprimé (voir le **tableau 5**) :

Tableau 5 Caractéristiques des comprimés SYNTHROID

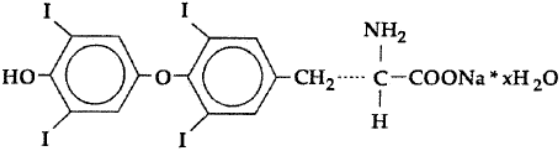
Concentration (mcg)	Couleur du comprimé	Colorant(s)
25	Orange	FD&C jaune n° 6
50	Blanc	Aucun
75	Violet	FD&C rouge n° 40 FD&C bleu n° 2
88	Olive	FD&C bleu n° 1 FD&C jaune n° 6 D&C jaune n° 10
100	Jaune	D&C jaune n° 10 FD&C jaune n° 6
112	Rose	D&C rouge n° 27 et 30
125	Brun	FD&C jaune n° 6 FD&C rouge n° 40 FD&C bleu n° 1
137	Turquoise	FD&C bleu n° 1
150	Bleu	FD&C bleu n° 2
175	Lilas	FD&C bleu n° 1 D&C rouge n° 27 et 30
200	Rose	FD&C rouge n° 40
300	Vert	D&C jaune n° 10 FD&C jaune n° 6 FD&C bleu n° 1

Satisfait au test de dissolution 3 de l'USP.

Toutes les concentrations de SYNTHROID sont offertes en flacons de 90 comprimés; les concentrations de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 et 300 mcg sont également offertes en flacons de 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune :	Lévothyroxine sodique	
Dénomination chimique :	Sel sodique de la L-3,3',5,5'-tétraiodothyronine	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$	798,86 g/mol (anhydre)
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	La lévothyroxine sodique est une poudre hygroscopique inodore, insipide dont la couleur va de jaune pâle à chamois. La lévothyroxine sodique est très légèrement soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool.	

ÉTUDES CLINIQUES

Les études publiées présentées dans cette section étayent l'efficacité de SYNTHROID (lévothyroxine sodique, USP) dans le traitement de l'hypothyroïdie. Elles sont considérées comme des études ayant au moins certaines des caractéristiques des essais adéquats et bien contrôlés tels qu'ils sont définis dans les Bonnes pratiques cliniques énoncées par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Les études cliniques contrôlées sont principalement des : 1) études menées afin d'évaluer la réponse biochimique à SYNTHROID chez des patients hypothyroïdiens et la corrélation entre la dose clinique optimale et l'hypothyroïdie; 2) études classiques menées chez des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients chez qui le médicament utilisé comme traitement remplaçait une autre marque contenant le même ingrédient actif; et 3) études visant à analyser les caractéristiques dose-réponse chez des patients hypothyroïdiens recevant un traitement substitutif par SYNTHROID ou chez des patients recevant SYNTHROID comme traitement suppressif de la sécrétion de TSH. Dans tous les cas, des paramètres d'évaluation biochimique objectifs (p. ex. taux de TSH, taux de T₄, etc.), qui minimisent l'effet du hasard ou des biais sur les résultats, ont été utilisés pour vérifier l'efficacité de SYNTHROID comme traitement substitutif ou suppressif. Les résultats des études indiquent que si la dose est ajustée avec soin en fonction d'un paramètre d'évaluation biochimique objectif, SYNTHROID est efficace tant comme traitement de départ que d'entretien chez les adultes hypothyroïdiens. Dans l'ensemble, les doses moyennes de remplacement de la L-thyroxine obtenues lors de ces études concordent bien entre elles de même qu'avec les valeurs moyennes mentionnées dans la littérature et recommandées par les spécialistes de la thyroïde.

Aspect démographique et organisation des études

Tableau 6 Résumé des données démographiques lors des études cliniques portant sur des indications précises

Auteur/titre de l'article	Type d'étude	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (M/F)
Kabadi UM., 1994 / Optimal L-thyroxine dose in primary hypothyroidism.	Longitudinale	25 à 200 mcg/jour Voie orale	186	ND (25 à 84 ans)	152/34
Kabadi UM., 1989 / Optimal L-thyroxine dose in hypothyroidism.	Longitudinale	50 à 200 mcg/jour Voie orale	156*	ND (25 à 84 ans)	133/23
Kabadi UM, Jackson T., 1995/ TSH predictor in hypothyroidism.	Longitudinale	25 à 225 mcg/jour Voie orale	192	ND (25 à 84 ans)	171/21

Auteur/titre de l'article	Type d'étude	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (M/F)
Hennessey J, <i>et al.</i> , 1985/ Equivalency of two L-thyroxine preparations.	Croisée	50 à 200 mcg/jour Voie orale	34	ND	NM
Fish LH, <i>et al.</i> , 1987/Replacement dose in hypothyroidism.	Longitudinale	25 à 150 mcg/jour Voie orale	19	ND	ND
Ain KG, <i>et al.</i> , 1996/Effects of restrictive formulary.	Longitudinale	Groupe avec restriction (n = 87) : 1,9 ± 0,1 mcg/kg/jour Groupe sans restriction (n = 148) : 2,0 ± 0,1 mcg/kg/jour Voie orale	241	Groupe avec restriction (n = 89) : 39,3 ± 2,4 ans (plage ND) Groupe sans restriction (n = 152) : 44,2 ± 1,3 ans (plage ND)	74 /167
Ain KG, <i>et al.</i> , 1993/TFTs affected by time of blood sampling.	Longitudinale	150 à 200 mcg/jour Voie orale	51	ND	ND
Sherman SI, <i>et al.</i> , 1997/Effects of T3 compared to T4.	Longitudinale	2,2 à 2,6 mcg/kg/jour (groupe LT ₄ seulement) Voie orale	11 (groupe LT ₄ seulement)	ND	ND
Liu X-Q, <i>et al.</i> , 1998/Effects of L-thyroxine on serum lipoproteins.	Longitudinale	183 (moyenne) Voie orale	10	45,7 ± 10,6 ans (plage ND)	2/8
Hussein W, <i>et al.</i> , 1999/Effects of L-thyroxine on serum homocysteine.	Longitudinale	ND	14	45,7 (25 à 77 ans)	4/10
* Article considéré comme une publication antérieure de la population de patients présentée dans Kabadi, 1994. Les 156 patients décrits ne sont pas ajoutés au nombre total de patients. ND = non divulgué LT ₄ = L-thyroxine					

RÉFÉRENCES

1. AACE. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 1995;1(1):56-62.
2. American Academy of Pediatrics. AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91(6):1203-9.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1978;62(3):413-7.
4. Ain KG, Pucino F, Csako G, Wesley RA, Drass JA, Clark C, *et al.* Effects of restricting levothyroxine dosage strength availability. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):1103-10.
5. Ain KG, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993;3(2):81-5.
6. Anderson GW, Mariash CN, Oppenheimer JH. Molecular actions of thyroid hormone. In: Braverman LE, Utiger RD, rédacteurs. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8^e édition, Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:174-95.
7. Braverman LE, Utiger RD, rédacteurs. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8^e édition, Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins:2000.
8. Brent GA, Larsen PR. Treatment of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, rédacteurs. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8^e édition, Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:853-8.
9. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):344-50.
10. Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, rédacteurs. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9^e édition, New York: McGraw-Hill, 1996:1383-409.
11. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.

12. Greer MA. Thyrotoxicosis of Extrathyroid Origin. In: Braverman LE, Utiger RD, rédacteurs. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:590-592.
13. Hennessey JV, Burman KD, Wartofsky L. The equivalency of two L-thyroxine preparations. *Ann Intern Med* 1985;102:770-3.
14. Hussein W, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131(5):348-51.
15. Jameson JL, DeGroot LJ. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. In: DeGroot LJ, rédacteur. Endocrinology. 3^e édition, Philadelphie: WB Saunders, 1995:583-601.
16. Kabadi UM. Optimal LT4 dosage in primary hypothyroidism. *Iowa Medicine* 1994;84(12):535-7.
17. Kabadi UM. Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. Its relation to pretreatment thyroid hormone indexes. *Arch Intern Med* 1989;149:2209-12.
18. Kabadi UM, Jackson T. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism. A possible predictor of optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1995;155:1046-8.
19. Kaplan MM. Interactions Between Drugs and Thyroid Hormones. *Thyroid Today* 1981;4:1-6.
20. Liu X-Q, Rahman A, Bagdade JD, Alaupovic P, Kannan CR. Effect of thyroid hormone on plasma apolipoproteins and ApoA- and ApoB-containing lipoprotein particles. *Eur J Clin Invest* 1998;28(4):266-70.
21. Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium - Radioiodine and other treatment and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD, rédacteurs. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8^e édition, Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:904-29.
22. Olin BR. Thyroid Drugs. In: Olin BR, rédacteur. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Lippincott Co., 1991:132c-132d.
23. Shapiro LS, Surks MI. Hypothyroidism. In: Becker KL, rédacteur. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3^e édition, Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:445-54.

24. Sherman SI, Ringel MD, Smith MJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Ladenson PW. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2153-8.
25. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels GH, *et al.* Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273(10):808-12.
26. United States Pharmacopeial Convention. Drug Information for the Health Care Professional. USP Dispensing Information. Vol. 1. Tauton, MA: Rand McNally, 1994:2675-2676.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{Pr}SYNTHROID[®], comprimés
lévothyroxine sodique, USP

Ce document constitue la troisième (PARTIE III) et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SYNTHROID[®] et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYNTHROID. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SYNTHROID est utilisé lorsque la glande thyroïde ne produit pas assez d'hormone (hypothyroïdie). Il est aussi prescrit pour réduire une augmentation de volume de la thyroïde (appelée goitre) et pour traiter le cancer de la thyroïde.

Comment agit ce médicament :

- SYNTHROID contient de la lévothyroxine sodique, une hormone identique à l'hormone thyroxine qui est produite par la glande thyroïde normale.

La thyroïde produit et libère deux hormones : la thyroxine et la triiodothyronine. La thyroxine est transformée, dans le reste du corps, en triiodothyronine, qui est une forme plus active de l'hormone thyroïdienne. Le rôle de ces hormones est de maintenir le métabolisme de l'organisme à une vitesse normale.

Lorsque la thyroïde est incapable de produire des quantités normales de thyroxine, le taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang diminue (hypothyroïdie), ce qui entraîne un ralentissement du métabolisme.

La lévothyroxine sodique contenue dans SYNTHROID remplace une hormone normalement produite par la glande thyroïde, la thyroxine. En général, le traitement substitutif (de remplacement) doit être suivi toute la vie durant, sauf en cas d'hypothyroïdie transitoire (temporaire), qui est habituellement liée à une inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite). Une quantité trop faible d'hormone thyroïdienne nuit au bon fonctionnement de nombreux organes et au métabolisme.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

SYNTHROID ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- toute réaction inhabituelle ou allergique aux hormones thyroïdiennes ou à l'un ou l'autre des ingrédients inactifs du produit;
- hyperactivité de la glande thyroïde (thyrotoxicose), quelle qu'en soit la cause;
- insuffisance surrénalienne non traitée (sous-activité des glandes surrénales).

L'ingrédient médicamenteux est :

La lévothyroxine sodique, USP

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Acacia, sucre de confiserie, lactose, stéarate de magnésium, povidone, talc et colorants.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la PARTIE I de la monographie du produit.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés de SYNTHROID sont offerts dans les concentrations suivantes : 25 mcg (n° de réf. 04341), 50 mcg (n° de réf. 04552), 75 mcg (n° de réf. 05182), 88 mcg (n° de réf. 06594), 100 mcg (n° de réf. 06624), 112 mcg (n° de réf. 09296), 125 mcg (n° de réf. 07068), 137 mcg (n° de réf. 03727), 150 mcg (n° de réf. 07069), 175 mcg (n° de réf. 07070), 200 mcg (n° de réf. 07148) et 300 mcg (n° de réf. 07149).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Les hormones thyroïdiennes, dont SYNTHROID, qu'elles soient prises seules ou en association avec d'autres médicaments, ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'obésité ni pour la perte de poids, car elles pourraient causer des effets secondaires graves et même potentiellement mortels.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT ou PENDANT votre traitement par SYNTHROID si :

- vous êtes allergique à un aliment ou à un médicament, quel qu'il soit.
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez. Si vous devenez enceinte pendant un traitement par SYNTHROID, il faudra probablement augmenter votre dose de SYNTHROID.
- vous souffrez d'un problème cardiaque, qu'il ait ou non été traité (en particulier des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque et de durcissement des artères).
- vous avez d'autres problèmes médicaux, qu'ils aient ou non été traités (en particulier l'hypertension, l'ostéoporose, des troubles de la coagulation ou des antécédents d'affections de la thyroïde, des glandes surrénales et [ou] de l'hypophyse).
- vous êtes diabétique : il faudra peut-être modifier votre dose d'insuline ou d'agent antidiabétique oral après le début de votre traitement par SYNTHROID. Vous devrez surveiller les taux de sucre dans votre sang et votre urine, comme votre médecin vous l'indiquera, et lui signaler immédiatement tout changement.
- vous prenez un anticoagulant oral (médicament qui éclaircit le sang) comme la warfarine : il faudra peut-être en modifier la dose lorsque vous commencerez à prendre SYNTHROID.
- Vous prenez d'autres médicaments (d'ordonnance ou en vente libre).
- vous devez subir une intervention chirurgicale (y compris une chirurgie dentaire) ou avez besoin d'un traitement d'urgence. Vous devez informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez SYNTHROID avant une intervention chirurgicale, quelle qu'elle soit.
- vous preniez auparavant une autre marque de lévothyroxine.
- vous êtes une femme recevant un traitement de longue durée : il existe un risque de diminution de votre densité osseuse.
- vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant.
- vous prenez de l'orlistat.

- sulfate ferreux;
- antidépresseurs;
- lithium;
- iode;
- anticoagulants (éclaircisseurs de sang);
- coupe-faim (comprimés amaigrissants);
- bêta-bloquants;
- cholestyramine (p. ex. Questran[®]);
- colestipol (p. ex. Colestid[®]);
- médicaments contre l'asthme et d'autres problèmes respiratoires;
- médicaments contre le rhume, les problèmes de sinus, le rhume des foins ou autres allergies (y compris les gouttes nasales et vaporisateurs nasaux).
- orlistat (p. ex., Xenical[®])

Certains médicaments peuvent modifier les résultats des analyses sanguines qui sont effectuées pour mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes (épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne). Il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez au moment des prélèvements sanguins et avez pris peu de temps auparavant.

La consommation de certains aliments comme la farine de soya, les préparations pour nourrissons à base de soya, les graines de coton, les noix et les fibres alimentaires peut réduire l'absorption de la lévothyroxine. Un ajustement de la dose pourrait alors être nécessaire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

N'utilisez SYNTHROID que selon les directives de votre médecin. Les hormones thyroïdiennes de remplacement doivent généralement être prises toute la vie. N'en changez pas la quantité ni la fréquence à laquelle vous les prenez, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Comme tous les médicaments prescrits par un médecin, SYNTHROID doit être réservé à votre usage personnel et ne doit servir qu'à traiter le problème pour lequel votre médecin vous l'a prescrit. N'arrêtez pas de prendre la lévothyroxine sodique sans en parler à votre médecin.

Prenez SYNTHROID en une seule dose, de préférence à jeun, de 30 minutes à 1 heure avant le petit-déjeuner. SYNTHROID doit être pris avec un grand verre d'eau. Étant donné que les aliments et les boissons peuvent considérablement modifier l'absorption de SYNTHROID, il est recommandé de prendre SYNTHROID à la même heure chaque jour et de toujours le prendre de la même façon (c'est-à-dire toujours à jeun [méthode recommandée] ou avec des aliments). La lévothyroxine sodique est mieux absorbée lorsqu'elle est prise à jeun.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec SYNTHROID comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

- glucosides digitaliques (p. ex. digoxine);
- agents antidiabétiques (insuline ou hypoglycémiant oraux);
- glucocorticoïdes (corticostéroïdes tels que la dexaméthasone ou la prednisone);
- antiacides renfermant de l'aluminium et du magnésium (p. ex. hydroxydes d'aluminium et de magnésium, siméthicone);
- carbonate de calcium;
- diazépam (p. ex. Valium[®]);

Dose habituelle :

La dose de ce médicament diffère d'un patient à l'autre. *Suivez les directives de votre médecin ou les directives sur l'étiquette.*

Le traitement commence généralement par une faible dose qui est augmentée graduellement pour prévenir les effets secondaires.

Adultes et enfants (> 12 ans) : Le traitement commence généralement par la pleine dose de remplacement prévue. La dose est ajustée par paliers de 12,5 à 25 mcg.

Personnes de plus de 50 ans ou de personnes de moins de 50 ans ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire : La dose initiale doit être de 25 à 50 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 6 à 8 semaines, au besoin.

Personnes âgées ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire : La dose initiale doit être de 12,5 à 25 mcg/jour, et doit être ajustée par paliers à intervalles de 4 à 6 semaines, au besoin.

Surdosage :

Si vous ou une autre personne prenez accidentellement plus que la dose prescrite, appelez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche en apportant les comprimés. Dites au médecin ou au personnel de l'hôpital combien vous en avez pris. Même les légers surdosages doivent être pris au sérieux.

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si c'est presque le moment de la dose suivante. Le cas échéant, prenez les deux doses en même temps.

Si vous avez oublié deux doses d'affilée ou plus ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

SYNTHROID peut provoquer certains effets secondaires, dont les suivants :

- douleur à la poitrine;
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier;
- perte ou prise de poids;
- sudation;
- nervosité;
- perte de cheveux temporaire;
- réduction de la densité minérale osseuse;
- diarrhée;
- vomissements.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez SYNTHROID et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez les comprimés SYNTHROID à la température ambiante (entre 15 et 25 °C ou 59 et 77 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas de comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Il est important de laisser les comprimés SYNTHROID dans leur emballage d'origine.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes ::

- **Remplir une déclaration en ligne au :**
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- **Appeler sans frais au 1-866-234-2345**
- **Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
 - **le télécopier sans frais au 1-866-678-6789 ou**
 - **l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701C, Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

***REMARQUE.** — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbott.ca

ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (Qc) H4S 1Z1 au 1-800-669-9948.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : Le 5 avril 2011.

Valium[®], Questran[®], Colestid[®] et Xenical[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce des Laboratoires Abbott, Limitée. La vente de Questran[®] n'est pas autorisée au Canada.