

**Spécialités à base de lévothyroxine sodique : substitution impossible.**

Lyon, le 16 novembre 2009

Madame, Monsieur,

De nouvelles spécialités à base de lévothyroxine sodique en comprimés, ayant obtenu récemment leur AMM, peuvent vous être proposées.

Nous souhaitons attirer votre attention sur le fait que **le groupe générique lévothyroxine sodique (DCI) n'est pas créé à ce jour** dans le répertoire des médicaments génériques.

En tant que titulaires du médicament princeps Lévothyrox<sup>®</sup>, l'Afssaps nous a informé qu'en application de l'article R.5121-5 du code de la santé publique, **la lévothyroxine sodique étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite**, il est envisagé de **faire figurer sur le répertoire des génériques une mise en garde destinée à encadrer l'acte de substitution** entre les spécialités d'un même groupe lévothyroxine.

**La substitution d'une spécialité par une autre n'étant à ce jour pas possible**, en l'absence de groupe générique, les trois types de prescriptions que vous pourrez rencontrer ne peuvent être traités qu'ainsi :

<b>Prescription de la marque Lévothyrox<sup>®</sup></b>	<b>→ Délivrance obligatoire de Lévothyrox<sup>®</sup></b>
<b>Prescription en DCI</b>	<b>→ Délivrance obligatoire de Lévothyrox<sup>®</sup></b>
<b>Prescription de la marque « Lévothyroxine + nom du laboratoire »</b>	<b>→ Délivrance obligatoire de la marque « Lévothyroxine + nom du laboratoire »</b>

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire au Numéro Vert 0800 888 024 et vous prions de croire, Chère Madame, Cher Monsieur, à l'assurance de notre considération distinguée.



Dr Sylvie Chabac  
Directeur Médecine Générale et Spécialités



Frédéric Jouaret  
Pharmacien Responsable

Merck Serono s.a.s. - France

37 rue Saint-Romain  
F 69379 Lyon cedex 08

Phone +33 (0)4 72 78 25 25  
Fax +33 (0)4 78 75 39 05  
www.merckserono.fr

s.a.s. au capital de 16 398 285 euros  
955 504 923 rcs Lyon  
ident. tva FR 75 955 504 923

**LEVOTHYROX<sup>®</sup> 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg comprimé sécable.** FORMES ET PRESENTATIONS : Comprimé sécable (blanc) à 25 µg, à 50 µg, à 100 µg, à 125 µg : boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées. Modèles hospitaliers : boîtes de 50. Comprimé sécable (blanc) à 75 µg, à 150 µg, à 175 µg, à 200 µg : boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées. COMPOSITION : Lévothyroxine sodique (DCI) : 25 µg ou 50 µg ou 75 µg ou 100 µg ou 125 µg ou 150 µg ou 175 µg ou 200 µg par comprimé. *Excipients* (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. INDICATIONS : ● Hypothyroïdies. ● Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : *Hypothyroïdies* : Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment. *Chez l'adulte* : - En général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun. Cette posologie devra être établie progressivement en débutant, par exemple, par 25 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée de 25 µg par palier d'une semaine environ. - Des schémas posologiques plus progressifs peuvent aussi être proposés, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme et chez le sujet âgé, où il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. - Dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales, en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être institué d'emblée à 1 µg/kg/jour en substitution simple et à 2 µg/kg/jour en traitement à visée freinatrice (en adaptant la dose par la suite). Les posologies moyennes sont de 1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements freinateurs. - En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie est de 25 à 125 µg à adapter aux résultats biologiques. - Dans tous les cas, la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, associée à la T4 libre après environ 5 semaines de prise à la posologie constante (au minimum). La surveillance des malades sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et sur la biologie. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage une ou deux fois par an est suffisant. *Chez l'enfant* : Ce traitement est réservé à l'enfant pouvant ingérer des comprimés. La posologie est de 100 µg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (la posologie ne devrait pas dépasser 50 à 100 µg/jour) et est à adapter en fonction des résultats biologiques. CONTRE-INDICATIONS : Absolues : □ Hypersensibilité à l'un des constituants. □ Hyperthyroïdie, sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médicaments antithyroïdiens, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdienne de synthèse + lévothyroxine). Relatives : □ Cardiopathies décompensées. □ Coronaropathies. □ Troubles du rythme non contrôlés. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Mises en garde : □ L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. Leur administration à des doses importantes ou en association avec des substances amphétaminiques peut être dangereuse. □ L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois. Précautions d'emploi : □ La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate. □ En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. □ S'il existe un risque d'insuffisance corticosurrénale (en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire), le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement. □ En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase. □ Le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Par conséquent, une réévaluation du dosage de Levothyrox<sup>®</sup> peut être nécessaire, en particulier au début ou à la fin d'une cure par des compléments en soja. INTERACTIONS : Interactions médicamenteuses : *Associations nécessitant des précautions d'emploi* : - Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombinique). Des contrôles plus fréquents du taux de prothrombine et de l'INR sont nécessaires. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Toutefois, un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable. - Colestyramine : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Prendre la colestyramine à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible). - Inducteurs enzymatiques : anticonvulsifs (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques) ; griséofulvine ; rifampicine ; décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine. Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'association par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des taux sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt. - Sels de fer/sels de calcium (voie orale) : diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine. Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible). - Kayexalate, sucralfate, topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine. Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible). - Chloroquine/proguanil : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes. Surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt. *Associations à prendre en compte* : - Estrogènes non contraceptifs : possible nécessité d'augmenter les doses de lévothyroxine chez les femmes ménopausées avec une estrogénothérapie substitutive. GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration est dépourvue de conséquences fœtales. Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique et biologique, plus particulièrement en début de grossesse, et d'adapter le traitement si nécessaire. Allaitement : L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes. EFFETS INDESIRABLES : □ Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...). □ Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre quelques jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles. □ Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie. □ En cas d'hypersensibilité, des réactions allergiques peuvent apparaître. SURDOSAGE : Il s'agit, en général, d'une intoxication aiguë réalisant le tableau de la crise thyrotoxisante, pouvant se limiter à une tachycardie, selon les doses, et survenant entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour. Il est nécessaire dans ce cas de suspendre le traitement pendant quelques jours. Traitement : bêtabloquants, sédatifs. PHARMACODYNAMIE : Classe pharmacothérapeutique : médicaments de la thyroïde, code ATC : H03AA01. Hormone thyroïdienne, chimiquement définie sous sa forme naturelle L plus active que la forme D. La lévothyroxine augmente essentiellement la consommation tissulaire d'oxygène, le métabolisme de base, le rythme cardiaque. PHARMACOCINETIQUE : Distribution : Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la Thyroxine Binding Globuline (TBG), le reste à la Thyroxine Binding Pre-Albumine (TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active. Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est éliminée dans le lait maternel. Métabolisme, excrétion : La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours. La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et mono-iodothyronine. Une glycoconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques intervenant aux diverses étapes, les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale. SECURITE PRECLINIQUE : Les études de toxicité à dose répétée ont été réalisées chez plusieurs espèces animales (singe et rat). Aux doses supérieures à 0,02 mg/kg, une légère vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes, une basophilie des cellules tubulaires du rein et des nécroses des cellules du muscle cardiaque ont été observées. Les études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas été conduites avec la lévothyroxine. CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS : Titulaire de l'AMM : Merck Santé, Lyon, France. LISTE II. *Levothyrox<sup>®</sup> 25 µg* : AMM/CIP N°350 066-0 (1988, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 1,07 € ; AMM/CIP N°330 428-4 (1988, rév. 17.12.2008) 50 cp. *Levothyrox<sup>®</sup> 50 µg* : AMM/CIP N°350 068-3 (1980, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 1,57 € ; AMM/CIP N°323 719-7 (1980, rév. 17.12.2008) 50 cp. *Levothyrox<sup>®</sup> 75 µg* : AMM/CIP N°350 071-4 (1988, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 2,08 €. *Levothyrox<sup>®</sup> 100 µg* : AMM/CIP N°350 073-7 (1982, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 2,58 € ; AMM/CIP N°325 385-9 (1982, rév. 17.12.2008) 50 cp. *Levothyrox<sup>®</sup> 125 µg* : AMM/CIP N°349 085-5 (1999, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 3,10 € ; AMM/CIP N°349 087-8 (1999, rév. 17.12.2008) 50 cp. *Levothyrox<sup>®</sup> 150 µg* : AMM/CIP N°350 076-6 (1988, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 3,61 €. *Levothyrox<sup>®</sup> 175 µg* : AMM/CIP N°349 089-0 (1999, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 4,11 €. *Levothyrox<sup>®</sup> 200 µg* : AMM/CIP N°349 093-8 (1999, rév. 17.12.2008) 28 cp ; Prix : 4,62 €. Remboursement Séc. Soc. à 65 %. Cdlect. Modèles hospitaliers : Collect. Merck Serono : 37 rue Saint-Romain F-69379 Lyon cedex 08. Tél : 04 72 78 25 25. Information médicale/Pharmacovigilance : Tél (N° vert) : 0 800 888 024. Site web : www.merckserono.fr. E-mail : infoqualit@merck.fr. MLL 2009-05-25.