

Mentions légales complètes TSOLUDOSE

TSOLUDOSE 13µg – 25µg – 50 µg – 75 µg – 88 µg – 100 µg – 112 µg – 125 µg – 137 µg – 150 µg – 175 µg – 200 µg solution buvable en récipient unidose Solution buvable. Solution limpide, incolore à légèrement jaune contenue dans un récipient unidose de 1 ml, blanc opaque. Chaque récipient unidose porte une étiquette colorée avec le dosage et le nom du médicament (TSOLUDOSE).

Dosage [microgrammes]	Couleur
13	Vert
25	Orange
50	Blanc
75	Violet
88	Olive
100	Jaune
112	Fuchsia
125	Marron
137	Turquoise
150	Bleu
175	Lilas
200	Rose

Composition levothyroxine sodique *Excipients*: glycérol **Indications** Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin - Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire - Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie - Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde - Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) - Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement) **Posologie** Pour s'assurer que les patients peuvent être traités selon leurs besoins individuels, des récipients unidoses de dosages allant de 13 à 200 µg de lévothyroxine sodique sont disponibles, de sorte qu'idéalement, un seul récipient unidose par jour suffit. Les instructions de dosage doivent être considérées comme des recommandations. La dose quotidienne individuelle est à définir au moyen de tests diagnostiques de laboratoire et d'examen cliniques. Étant donné que certains patients sous traitement présentent des concentrations élevées de T4 et T4L, une mesure de la concentration sérique de base de la thyroïdostimuline (TSH : thyroid-stimulating hormone) constitue une base plus fiable pour la détermination de procédures thérapeutiques ultérieures. Le traitement par hormones thyroïdiennes devra débuter à une faible dose et être augmenté de façon continue toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien complète. Chez les patients âgés, les patients atteints de coronaropathie et les patients atteints d'hypothyroïdie sévère ou chronique, une prudence particulière est de mise lors de l'instauration du traitement par hormones thyroïdiennes. Il convient de commencer par une dose initiale faible (par ex. 13 µg/jour) qui sera ensuite progressivement augmentée et à intervalles espacés (par ex. augmenter progressivement la dose de 13 µg tous les 14 jours), tout en contrôlant régulièrement les valeurs des hormones thyroïdiennes. Il convient d'envisager ici une dose inférieure à celle requise pour un remplacement complet et qui ne suffit pas à rétablir complètement la valeur normale de la TSH. L'expérience indique que des doses plus faibles sont également suffisantes en cas de poids corporel faible et de goitre adénomateux important.

Indication	Dose recommandée (µg de lévothyroxine sodique/jour)
------------	---

Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin	75-200
Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire	75-200
Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie:	
– dose initiale	25-50
– dose d'entretien	100-200
Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse	50-100
Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde	150-300
Utilisation diagnostique dans le test de suppression thyroïdienne	2 x 100 ou 1 x 200 (pendant 14 jours avant la réalisation de la scintigraphie)

Population pédiatrique La dose d'entretien est généralement entre 100 et 150 microgrammes par m² de surface corporelle. Pour les nouveau-nés et les enfants ayant une hypothyroïdie congénitale, lorsqu'une substitution rapide est importante, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 microgrammes par kg de masse corporelle par jour pendant les 3 premiers mois. Ultérieurement, la dose doit être ajustée individuellement en fonction des résultats cliniques, des valeurs de l'hormone thyroïdienne et de la TSH. Pour les enfants atteints d'hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 13 à 50 microgrammes par jour. La dose sera augmentée de façon continue toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques, des valeurs de l'hormone thyroïdienne et de la TSH jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien complète. **Mode d'administration** La dose quotidienne totale de lévothyroxine doit être prise en dose unique, le matin à jeun, au moins une demi-heure avant le petit-déjeuner. Pour les enfants, la dose quotidienne totale doit être donnée au moins une demi-heure avant le premier repas de la journée. TSOLUDOSE peut être administré dans de l'eau ou directement dans bouche : Le récipient unidose doit être ouvert et la solution buvable préparée immédiatement avant la prise. Pour administrer la solution buvable dans de l'eau, le contenu du récipient unidose doit être pressé au-dessus d'un verre d'eau. La solution buvable diluée doit être mélangée et prise immédiatement. Le verre doit être rincé avec une petite quantité d'eau supplémentaire et le contenu doit être avalé également pour s'assurer que la dose totale est administrée. Pour administrer la solution buvable directement (sans eau), le contenu du récipient unidose doit être soit pressé dans la bouche, ou à l'aide d'une cuillère et être immédiatement avalé. **Durée du traitement** Le traitement devra généralement être poursuivi à vie en cas d'hypothyroïdie, de strumectomie ou de thyroïdectomie en raison d'une tumeur maligne de la thyroïde, et dans le cadre d'un traitement prophylactique de la récurrence de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien. Le traitement de soutien pour le traitement de l'hyperthyroïdie est indiqué pour toute la durée du traitement thyrostatique. En cas de goitre bénin euthyroïdien, un traitement d'une durée de 6 mois à 2 ans est requis ; si les médicaments ne s'avèrent pas suffisants au cours de cette période, il conviendra d'envisager une chirurgie ou un traitement à l'iode radioactif pour le goitre. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 Insuffisance corticosurrénale non traitée, hypopituitarisme non traité et hyperthyroïdie non traitée. Le traitement par TSOLUDOSE ne doit pas être instauré en cas d'infarctus aigu du myocarde, de myocardite aiguë ou de pancardite aiguë. Un traitement associant la lévothyroxine et un thyrostatique pour une hyperthyroïdie n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.6). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** Avant de commencer un traitement par hormones thyroïdiennes ou avant un test de suppression thyroïdienne, les maladies ou troubles suivants sont à exclure ou doivent être traités : insuffisance coronarienne, angor, artériosclérose,

hypertension, hypopituitarisme et insuffisance corticosurrénale. Il convient également d'exclure ou de traiter une autonomie thyroïdienne avant de débiter un traitement par hormones thyroïdiennes. Chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance cardiaque ou de tachyarythmie, il est fondamental d'éviter une hyperthyroïdie, même relativement légère, causée par des médicaments. Dans de tels cas, il convient de contrôler fréquemment les paramètres des hormones thyroïdiennes. La cause d'une hypothyroïdie secondaire doit être déterminée avant de commencer un traitement de remplacement. En présence d'insuffisance corticosurrénale compensée, il convient d'instaurer d'abord un traitement de remplacement adéquat au besoin. En cas de suspicion d'une autonomie thyroïdienne, il convient de réaliser le test à la TRH ou d'obtenir une scintigraphie de suppression. L'hyperthyroïdie subclinique peut être associée à une perte osseuse. Afin de minimiser le risque d'ostéoporose chez les patientes post-ménopausées et chez les personnes âgées, une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est nécessaire pour éviter les doses supraphysiologiques. La lévothyroxine ne doit pas être administrée en cas d'état métabolique hyperthyroïdien, excepté en tant que traitement de soutien dans le traitement thyroïdostatique d'une hyperthyroïdie. Les hormones thyroïdiennes ne sont pas indiquées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, des doses situées dans l'éventail des besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour une perte pondérale. Des doses supra-physiologiques peuvent entraîner des effets secondaires graves, voire même potentiellement mortels (voir rubrique 4.9). Lorsqu'un traitement par lévothyroxine est établi, il est recommandé, en cas de changement par un autre produit, d'adapter la dose en fonction de la réponse clinique du patient et des résultats biologiques. Pour les instructions concernant les patients diabétiques et les patients sous traitement anticoagulant, voir rubrique 4.5. La prudence est requise lorsque la lévothyroxine est administrée à des patients ayant des antécédents connus d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées dans de rares cas, en association avec l'instauration d'un traitement par la lévothyroxine sodique, et peut être liée à l'effet de l'hormone thyroïdienne sur le seuil de survenue des crises.

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

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

- + **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)** Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- + **Antidiabétiques** La lévothyroxine peut diminuer l'effet des médicaments antidiabétiques. Il convient par conséquent de contrôler régulièrement la glycémie au début du traitement par hormones thyroïdiennes, et d'adapter la dose de l'antidiabétique le cas échéant.
- + **Calcium** Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- + **Chloroquine/Proguanil/Sertraline** Risque d'hypothyroïdie clinique (augmentation de la TSH) chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement et après son arrêt.
- + **Dérivés coumariniques** L'effet du traitement anticoagulant peut être renforcé car la lévothyroxine déplace les anticoagulants de leur liaison aux protéines plasmatiques. Il convient par conséquent, au début du traitement par hormones thyroïdiennes, de contrôler régulièrement les paramètres de coagulation et d'adapter la dose de l'anticoagulant le cas échéant.
- + **Estrogènes (diéthylstilbestrol, estradiol, estriol, estrogènes sulfoconjugués equins, estrone, promestriène)** Risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie. Surveillance clinique et biologique ; adaptation éventuelle des doses de l'hormone thyroïdienne chez les femmes prenant des estrogènes.
- + **Fer** Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).
- + **Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir** Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes par augmentation de leur métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique et adaptation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.
- + **Résines chélatrices (cationsrésine sulfo sodique, colesevelam, colestyramine, colestipol, sevelamer), sucralfate, antiacides (sels d'aluminium)** Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance (plus de 2 heures, si

possible). + **Rifabutine/Rifampicine** Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine ou rifabutine et après son arrêt. + **Salicylés, dicoumarol, furosémide, clofibrate, phénytoïne** Les salicylés, le dicoumarol, le furosémide à fortes doses (250 mg), le clofibrate, la phénytoïne et d'autres substances peuvent déplacer la lévothyroxine de sa liaison aux protéines plasmatiques, ce qui donne lieu à une augmentation de la fraction libre de T4. **Associations à prendre en compte** + **Imatinib, Sunitinib** Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes. + **Orlistat** Risque de déséquilibre du traitement thyroïdien substitutif en cas de traitement par orlistat. + **Produits à base de soja** Les produits à base de soja peuvent réduire l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Une adaptation de la posologie de la lévothyroxine peut donc s'avérer nécessaire, notamment en début de traitement ou suite à un régime à base de soja. + **Propylthiouracile, glucocorticoïdes, sympatholytiques bêta, amiodarone et produits de contraste iodés** Ces substances inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. L'amiodarone a une teneur élevée en iode qui peut entraîner soit une hyperthyroïdie soit une hypothyroïdie. Une prudence particulière est recommandée en cas de goitre nodulaire avec autonomie thyroïdienne éventuelle non diagnostiquée **Grossesse et allaitement.** **Grossesse** L'expérience chez l'homme n'a révélé aucune malformation ou fœtotoxicité/toxicité néonatale en cas d'utilisation de lévothyroxine au cours de la grossesse dans la fourchette des doses recommandées. Le développement néonatal dépend de la fonction thyroïdienne de la mère. La thyroxine est nécessaire pour le développement du cerveau du fœtus. Par conséquent, le traitement continu par hormones thyroïdiennes doit être tout particulièrement poursuivi pendant la grossesse. Une augmentation de la dose peut s'avérer nécessaire au cours de la grossesse. Aucun test de suppression thyroïdienne ne doit être effectué au cours de la grossesse. Utilisation comme traitement de soutien avec des thyrostatiques : La lévothyroxine ne peut pas être administrée avec un traitement par thyrostatiques pour une hyperthyroïdie au cours de la grossesse. La lévothyroxine augmente la dose requise de thyrostatiques. Étant donné que les thyrostatiques traversent plus facilement la barrière placentaire que la lévothyroxine, l'association de ces deux traitements peut entraîner une hypothyroïdie chez le fœtus. Par conséquent, seuls les thyrostatiques doivent être utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie au cours d'une grossesse. **Allaitement** La lévothyroxine est excrétée dans le lait maternel ; toutefois, les concentrations dans la fourchette des doses recommandées ne sont pas suffisantes pour entraîner une hyperthyroïdie ou une suppression de la TSH chez les nouveau-nés. La lévothyroxine peut être utilisée pendant l'allaitement. Aucun test de suppression thyroïdienne ne doit être effectué au cours de l'allaitement. Utilisation comme traitement de soutien avec des thyrostatiques : La lévothyroxine ne peut pas être administrée avec un traitement par thyrostatiques pour une hyperthyroïdie pendant l'allaitement (voir section grossesse). **Fertilité** L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par ce médicament doit donc être adapté sur la base d'une surveillance biologique car un sous-dosage est susceptible de ne pas améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné que la lévothyroxine est identique à l'hormone thyroïdienne produite naturellement, on ne s'attend pas à ce que TSOLUDOSE ait une quelconque influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** Les risques de survenue d'effets indésirables du type hypothyroïdie ou hyperthyroïdie sont très rares lors du traitement par TSOLUDOSE si le médicament est correctement utilisé et avec une surveillance des paramètres cliniques et diagnostiques de laboratoire. Dans des cas isolés, il se peut que le patient ne tolère pas le dosage ou qu'il présente un surdosage. Dans ce cas, notamment lorsque la dose est augmentée trop rapidement au début du traitement, des symptômes peuvent survenir, analogues à ceux observés lors d'une hyperthyroïdie, par ex. tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, angor, céphalées, faiblesse musculaire et crampes, rougeur, fièvre, vomissements, troubles menstruels, hypertension intracrânienne bénigne, tremblements, agitation intérieure, insomnie, hyperhidrose, perte de poids rapide et diarrhée. Dans de tels cas, il convient de pratiquer un dosage hormonal, réduire la posologie quotidienne ou d'arrêter

le traitement pendant quelques jours. Le traitement pourra être repris dès la disparition de ces effets en utilisant une posologie prudente. Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage** Des taux élevés de T3 sont une indication plus fiable de surdosage que des taux élevés de T4 ou T4L. En cas de surdosage, le patient présente des symptômes indiquant une nette augmentation de l'activité métabolique (voir rubrique 4.8). Selon le degré du surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement et de procéder à un examen complet du patient. Des symptômes peuvent se manifester sous forme d'effets bêta-adrénergiques marqués, tels que tachycardie, état anxieux, agitation et hyperkinésie. Ces symptômes peuvent être diminués au moyen de bêta-bloquants. En cas d'ingestion de doses extrêmes, une plasmaphérese peut s'avérer utile. Suite à un surdosage accidentel chez l'homme, des doses de 10 mg de lévothyroxine ont été tolérées sans complications. Quelques cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez des patients ayant utilisé de manière abusive la lévothyroxine pendant de nombreuses années. **Propriétés pharmacologiques** *Propriétés pharmacodynamiques* classe pharmacothérapeutique : Hormones thyroïdiennes, code ATC : H03A A01. La lévothyroxine synthétique contenue dans TSOLUDOSE est identique du point de vue de son action à l'hormone thyroïdienne naturelle qui est principalement produite dans la glande thyroïde. Elle est transformée en T3 dans les organes périphériques et, tout comme l'hormone naturelle, elle présente ses effets caractéristiques aux récepteurs de la T3. Il est impossible pour le corps de faire la différence entre la lévothyroxine endogène et la lévothyroxine exogène. **Propriétés pharmacocinétiques** Absorption La lévothyroxine administrée par voie orale est presque exclusivement absorbée au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle. Jusqu'à 80 % de la lévothyroxine est absorbée après administration orale. Le T_{max} se situe entre 1 et 6 heures. Distribution Les effets sont observés 3 à 5 jours après le début du traitement par voie orale. La lévothyroxine présente une liaison aux protéines plasmatiques extrêmement élevée, à 99,97 %. Aucune liaison covalente n'est établie ; on observe alors un échange continu et très rapide entre l'hormone liée aux protéines plasmatiques et la fraction libre de l'hormone. Élimination En raison de sa forte liaison protéique, la lévothyroxine ne peut pas être éliminée par hémodialyse ou hémoperfusion. En moyenne, la demi-vie d'élimination de la lévothyroxine est d'environ 7 jours. Elle est plus courte en cas d'hyperthyroïdie (3 à 4 jours) et plus longue en cas d'hypothyroïdie (environ 9 à 10 jours). Le volume de distribution se situe entre 10 et 12 L. Un tiers de la lévothyroxine présente à l'extérieur de la thyroïde est retrouvée dans le foie et peut être rapidement échangée avec la lévothyroxine sérique. Les hormones thyroïdiennes sont principalement métabolisées dans le foie, les reins, le cerveau et les muscles. Les métabolites sont excrétés dans l'urine et les fèces. La clairance métabolique est d'environ 1,2 L de plasma par jour. **Données de sécurité préclinique** Toxicité aiguë : La toxicité aiguë de la lévothyroxine est très faible. Toxicité chronique : Des études de toxicité chronique ont été réalisées chez plusieurs espèces animales (rat et chien). À des doses élevées, des signes d'hépatopathie, une augmentation de la survenue de syndrome néphrotique spontané et des modifications du poids des organes ont été observés chez le rat. Toxicité sur la reproduction : Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal. Mutagénicité : Aucune donnée sur le pouvoir mutagène de la lévothyroxine n'est disponible. Mais à ce jour, aucune donnée ni aucun signe suspect, laissant penser que les hormones seraient susceptibles de porter atteinte à la progéniture par modification génomique, n'ont été observés. Carcinogénicité : Aucune étude chronique de carcinogénicité avec la lévothyroxine n'a été menée chez l'animal. **Durée de conservation** 18 mois. Après première ouverture du sachet : 15 jours. Après première ouverture du récipient unidose : le produit doit être utilisé immédiatement et le récipient vide doit être jeté après utilisation. **Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

AMM TSOLUDOSE 13µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 650 6 5. AMM TSOLUDOSE 25µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 650 7 2. AMM TSOLUDOSE 50µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 650 8 9. TSOLUDOSE 75µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 650 9 6. TSOLUDOSE 88µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 1 9. TSOLUDOSE 100µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 2 6. TSOLUDOSE 112µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 3 3. TSOLUDOSE 125µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 4 0. TSOLUDOSE 137µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 5 7. TSOLUDOSE 150µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 6 4. TSOLUDOSE 175µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 7 1. TSOLUDOSE 200 µg solution buvable en récipient unidose : 34009 301 651 8 8. Boite de 30 récipients unidoses. Non Remb Séc Soc. Liste II. Médicament soumis à prescription médicale.

Laboratoires Genévrier – BP 47 – 06901 Sophia Antipolis Cedex – Tel 04 92 91 15 60 – Fax 04 92 91 15 30 – www.laboratoires-genevrier.com
MLC- TSOLUDOSE-[11.2018]