

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**EUTHYRAL 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Lévothyroxine sodique..... | 100 |
| microgrammes               |     |
| Liothyronine.....          | 20  |
| microgrammes               |     |

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Hypothyroïdies d'origine centrale ou périphérique.
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

En début de traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> et de TSH.

Le traitement s'administre en une seule prise quotidienne le matin à jeun une demi-heure avant le petit-déjeuner, de préférence avec un peu de liquide (par exemple, un demi-verre d'eau).

#### Chez l'adulte

Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète sera établie progressivement et avec prudence. Dans le cas où EUTHYRAL est prescrit en relais

d'un traitement par lévothyroxine seule à une posologie de 50 µg par jour ou plus, le traitement par EUTHYRAL pourra être initié à la posologie d' ½ comprimé par jour. La dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire en fonction des résultats cliniques et biologiques. La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre.

Des schémas posologiques plus progressifs peuvent être aussi proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, d'hypothyroïdie sévère ou persistante et chez le sujet âgé.

### Chez l'enfant

Le traitement est réservé à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique comprimé).

La posologie sera établie en fonction des résultats des dosages hormonaux.

### Surveillance des malades

La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexpliquée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. La surveillance sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie.

Cas particulier des patients atteints d'hypothyroïdie centrale (insuffisance hypophysaire) : le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de la T4 libre.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué en cas d' :

- Hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médicaments antithyroïdiennes, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse + lévothyroxine).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hypophysaire non traitée,
- Insuffisance surrénalienne non traitée.
- En cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë

L'association d'EUTHYRAL à un antithyroïdien dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée en cas de grossesse (voir rubrique 4.6).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de :

- Cardiopathies décompensées.
- Troubles du rythme.

- Insuffisance coronarienne.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

- Ce produit n'est pas indiqué dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde. En effet, la nécessité, dans cette indication, d'utiliser des doses d'hormonothérapie légèrement supraphysiologiques, entraînerait, avec ce produit, un risque de surdosage lors du pic initial de T<sub>3</sub>.
- Les patients présentant une insuffisance coronarienne, une angine de poitrine, de l'artériosclérose, de l'hypertension et une autonomisation de la thyroïde doivent être exclus ou doivent être traités efficacement pour ces pathologies avant de commencer un traitement par ce médicament ([voir rubrique 4.3](#)).
- Chez les patients présentant une insuffisance coronarienne, une insuffisance cardiaque ou une tachyarythmie, une hyperthyroïdie même légère induite par les médicaments doit être évitée. En conséquence, des contrôles fréquents des taux d'hormones thyroïdiennes doivent être effectués dans ces cas-là.
- Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être administrées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, le traitement par EUTHYRAL ne fait pas maigrir. Des doses substantielles peuvent provoquer des effets indésirables graves, voire potentiellement mortels. La lévothyroxine à forte dose ne doit pas être associée à certaines substances destinées à faire perdre du poids, comme les substances sympathomimétiques.
- Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- L'hypothyroïdie maternelle au cours de la grossesse doit être traitée par lévothyroxine seule. Par conséquent, en cas de désir de grossesse ou chez une femme enceinte, le traitement par EUTHYRAL doit être remplacé par une monothérapie de lévothyroxine (voir rubrique 4.6).
- Il convient de surveiller les paramètres hémodynamiques lors de l'instauration du traitement par EUTHYRAL chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire pourrait se produire en raison de l'immaturité de la fonction surrénalienne.
- En cas de changement d'un médicament contenant de la lévothyroxine à un autre, une surveillance étroite (clinique et biologique) doit être instaurée pendant la période de transition en raison du risque potentiel de déséquilibre thyroïdien. Chez certains patients, une adaptation de la posologie pourrait être nécessaire.

##### **Précautions particulières d'emploi**

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

Une surveillance particulière s'impose :

- en cas d'ostéoporose sévère ou chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, il faut éviter des taux supra physiologiques d'hormones thyroïdiennes, qui peuvent aggraver l'ostéoporose. Une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est par conséquent recommandée.
- chez le sujet âgé.

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 instauré, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.

Une hypothyroïdie et/ou une diminution du contrôle de l'hypothyroïdie peut survenir en cas d'administration concomitante d'orlistat et de lévothyroxine (voir rubrique 4.5). Les patients sous hormones thyroïdiennes doivent consulter un médecin avant de débuter un traitement par orlistat, car il peut s'avérer nécessaire de prendre l'orlistat et la lévothyroxine à des heures différentes et d'ajuster la dose de lévothyroxine. Il est également recommandé de surveiller les concentrations sériques d'hormones du patient. Le soja peut diminuer l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes. Par conséquent, une réévaluation du dosage d'EUTHYRAL peut être nécessaire en particulier au début ou à la fin d'une cure par des compléments en soja.

#### Interférences avec les tests de laboratoire:

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés. Le risque d'interférence augmente avec des doses plus élevées de biotine.

Lors de l'interprétation des résultats des tests de laboratoire, il convient de tenir compte d'éventuelles interférences avec la biotine, en particulier si un manque de cohérence avec la présentation clinique est observé.

Pour les patients prenant des produits contenant de la biotine, le personnel de laboratoire doit être informé lorsqu'un test de la fonction thyroïdienne est demandé. Des tests alternatifs sans risque d'interférence de la biotine doivent être réalisés, si possible (voir la rubrique 4.5).

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

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

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ Résines échangeuses d'ions (colestyramine, cholestipol, kayexalate, ) sevelamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium ) et adsorbants

Diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).

Les prendre à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).

#### **+ Inducteurs enzymatiques**

Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques) ; griséofulvine ; rifampicine, rifabutine. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la

carbamazépine.

Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'utilisation d'associations dû à l'augmentation du métabolisme de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub>.

Surveillance des taux sériques de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

#### **+ Effets des médicaments inducteurs du cytochrome P-450**

Les médicaments inducteurs d'enzymes, tels que les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.), peuvent augmenter la clairance hépatique de la lévothyroxine, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques de l'hormone thyroïdienne.

Par conséquent, les patients suivant un traitement de substitution thyroïdien peuvent nécessiter une augmentation de leur dose d'hormone thyroïdienne si ces produits sont administrés simultanément.

#### **+ Médicaments contenant des sels de fer, de calcium par voie orale**

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 T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> et adaptation si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

#### **+ Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir )**

Les inhibiteurs de protéase peuvent diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentant leur métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller étroitement les taux d'hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique) et le cas échéant d'ajuster la dose de lévothyroxine.

#### **+ Estrogènes non contraceptifs**

Risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Dans ce cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire ; la dose de lévothyroxine doit être adaptée chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

#### **+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

L'administration concomitante des IPP peut entraîner une diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes, en raison de l'augmentation du pH intra-gastrique causée par les IPP.

Une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne et une surveillance clinique sont recommandées pendant le traitement concomitant. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'hormones thyroïdiennes.

Des précautions doivent également être prises à la fin du traitement par les IPP.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Imatinib, sunitinib**

L'imatinib et le sunitinib sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il est donc recommandé de surveiller d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne des patients, à l'initiation ou à la fin du traitement concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire.

#### **+ Orlistat**

Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

## **Interférences avec les tests de laboratoire**

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés (voir la rubrique 4.4).

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Le traitement par hormone thyroïdienne doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.

#### **Grossesse**

EUTHYRAL est une association de lévothyroxine ( $T_4$ ) et liothyronine ( $T_3$ ).

La  $T_4$  passe très peu à travers le placenta. Son administration doit être impérativement poursuivie pendant toute la grossesse pour assurer l'équilibre maternel nécessaire au bon déroulement de la grossesse.

Par contre, la  $T_3$  en excès chez la mère pourrait entraîner une baisse excessive de la  $T_4$  maternelle par rétrocontrôle, ce qui pourrait altérer le développement cérébral du fœtus, avec un risque de troubles cognitifs chez l'enfant. Compte tenu de ce risque potentiel, l'hypothyroïdie maternelle au cours de la grossesse doit être traitée par  $T_4$  seule qui est le traitement de référence ; l'association à la  $T_3$  n'est pas validée.

Par conséquent, en cas de désir de grossesse ou chez une femme enceinte, le traitement par EUTHYRAL est déconseillé et doit être remplacé par une monothérapie de lévothyroxine. Dans tous les cas, il est recommandé d'effectuer un bilan thyroïdien du nouveau-né.

Pendant la grossesse, EUTHYRAL ne doit pas être associé avec les traitements anti-thyroidiens pour l'hyperthyroïdie.

#### **Allaitement**

Les hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel.

Il est possible de prendre EUTHYRAL pendant l'allaitement, sous contrôle médical.

#### **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée avec ce médicament. L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

### **4.8. Effets indésirables**

- Aggravation de toute cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme...).
- En cas de surdosage, si la limite de la tolérance individuelle aux hormones thyroïdiennes est dépassée, ou si la dose est augmentée trop vite au début du traitement, des signes d'hyperthyroïdie tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, et diarrhées peuvent apparaître.

- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : éruption cutanée, 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

### **4.9. Surdosage**

Les intoxications aiguës sont en général de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques, y compris lors d'ingestions accidentelles chez l'enfant. Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose (cf ci-dessous).

En cas de prises répétées de doses suprathérapeutiques, les signes suivants d'hyperthyroïdie ont été observés et dans les cas les plus sévères définissent un état de thyrotoxicose :

- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de  $T_4$  et  $T_3$ .

Les effets bêta-sympathomimétiques tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie, peuvent être soulagés par un bêtabloquant.

Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérese ou une hémoperfusion sur charbon peut être envisagée.

En cas de doses excessives, en particulier au moment de l'initiation du traitement, de rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients épileptiques.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : HORMONES THYROÏDIENNES, (H: Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues), code ATC : H03AA03.**

Association des deux hormones thyroïdiennes L-T<sub>4</sub> et L-T<sub>3</sub>.

La triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et la thyroxine (T<sub>4</sub>) sont employées sous leur forme naturelle lévogyre.

L'administration de cette spécialité entraîne :

- une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène,
- une augmentation du métabolisme de base,
- une augmentation du rythme cardiaque.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Les hormones thyroïdiennes sont absorbées rapidement par voie digestive.

La demi-vie de la L-T<sub>4</sub> est d'environ 7 jours, celle de la L-T<sub>3</sub> d'environ 1 jour.

La L-T<sub>4</sub> passe très peu à travers la barrière placentaire.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, gélatine, croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

30, 50 ou 100 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**MERCK SANTE**

37, RUE SAINT-ROMAIN

69008 LYON

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

- 3400937483605 : 30 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).
- 3400937483773 : 50 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).
- 3400937483834 : 100 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II