

Références	
NL	CIS
	6 841 684 5

Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le : 08/02/1982, modifiée ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

MERCK SANTE

en date du 15/11/2017

et concernant :

la ou les rubrique(s) du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante(s) :

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

- 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- Conditions de prescription et de délivrance

la ou les rubrique(s) de l'annexe II suivante(s) :

- A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Étiquetage.

Vu la notification de la mesure intermédiaire en date du : 28 décembre 2017

Vu les justifications présentées par le demandeur en date du 02/02/2018 en réponse à la notification susvisée

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable** de **MERCK SANTE** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le

07 JUIN 2018

Direction des médicaments en cardiologie,
rhumatologie, stomatologie, endocrinologie,
gynécologie, urologie, pneumologie, ORL,
allergologie

Jean-Michel BACE
Directeur

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévothyroxine sodique..... 100 microgrammes

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypothyroïdies,
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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 la posologie devra être établie progressivement en débutant par exemple, à 25 ou 50 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée par palier de 25 à 50 µg d'environ 2 à 4 semaines d'intervalle ;
- en général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun ;
- des schémas posologiques plus progressifs peuvent aussi être proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, chez les patients atteints d'hypothyroïdie sévère ou persistante et chez le sujet âgé, pour qui il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. Une dose de maintien inférieure à la dose nécessaire pour normaliser le taux de TSH peut être envisagée.
- dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être initié d'emblée à 1 µg/kg/j en substitution simple et à 2 µg/kg/j en traitement à visée frénatrice (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 frénateurs ;
- 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 ;
- la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée frénatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexplicée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. La surveillance des patients sera orientée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et des tests biologiques. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une à deux fois par an est suffisant.

- 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.

Chez l'enfant :

La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 µg/m² de surface corporelle par jour.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg/kg de poids corporel par jour pour les 3 premiers mois. Par la suite, la dose devra être ajustée en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH.

Pour les enfants présentant une hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 µg/jour. La dose devra être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH jusqu'à ce que la dose permettant une substitution complète soit atteinte.

Mode d'administration

Chez l'enfant :

Ce traitement doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés.

Pour les nourrissons, la dose totale quotidienne devra être donnée si possible au moins 1/2 heure avant le premier repas de la journée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.

Un traitement par la lévothyroxine ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être administrées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, le traitement par lévothyroxine 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.
- L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance peuvent n'apparaître 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. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.

S'il existe un risque d'insuffisance cortico-surrénale (en particulier, en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire), le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement.

Le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Par conséquent, une réévaluation du dosage de Lévothyrox peut être nécessaire en particulier au début ou à la fin d'une supplémentation en soja.

Lors du changement d'un médicament contenant de la lévothyroxine sodique à un autre, il est important de surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes : les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne, et des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, sauf chez les femmes enceintes où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et du terme de la grossesse).

Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités. C'est pourquoi une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée.

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

Association 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 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.

+ 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 T3 et T4 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.

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées 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. Le taux sérique de TSH pouvant augmenter dès la 4^{ème} semaine de grossesse, les femmes enceintes sous lévothyroxine doivent faire un dosage de la TSH chaque trimestre pour confirmer que le taux sérique de TSH maternel est compris dans l'intervalle de référence du trimestre de grossesse. Une augmentation du taux sérique de TSH doit être corrigée par une augmentation de la dose de lévothyroxine. Dans la mesure où les taux de TSH postpartum sont similaires aux valeurs pendant la préconception, la posologie de lévothyroxine doit être rétablie dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse. Un dosage de TSH sérique doit être réalisé 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.

Pendant la grossesse, Lévothyrox ne doit pas être associé avec les traitements anti-thyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de Lévothyrox traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments anti-thyroïdiens passent de la mère à l'enfant. Cela peut résulter en une hypothyroïdie fœtale.

Allaitement

L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes.

Fertilité

L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Lévothyrox 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.

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 (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 pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- 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 : 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.

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 T4 et T3.

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 plasmaphérèse 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 : 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Biotransformation et élimination

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 monoiodothyronine. Une glycucoconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques, interviennent à diverses étapes. Les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.

Distribution

Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyroxine (Thyroxine Binding Globulin : TBG), le reste est lié à la pré-albumine de transport de la thyroxine (Thyroxine Binding Pré-Albumin :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 excrétée dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à dose répétée ont été réalisées chez plusieurs espèces animales (singes et rats). 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Comprimés sous plaquettes Aluminium / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

Comprimés sous plaquette PVC / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

50 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

100 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

28 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)

50 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)

100 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

MERCK SANTE

37 RUE SAINT ROMAIN

69379 LYON CEDEX 08

FRANCE

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

- 34009 300 658 8 4 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 300 658 9 1 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 300 659 0 7 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 301 214 2 9 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 301 221 5 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

- 34009 300 659 3 8 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 300 659 4 5 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 300 659 6 9 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 301 214 3 6 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium / Aluminium)
- 34009 301 221 7 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium / 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

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

MERCK KGaA
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT
ALLEMAGNE

ou

MERCK SANTE
CENTRE DE PRODUCTION DE SEMOY
LE PRESSEUR VERT
45402 SEMOY
FRANCE

ou

FAMAR HEALTH CARE SERVICES MADRID, S.A.U.
AVDA, LEGANES, 62
ALCORCON, 28293 MADRID
ESPAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste II

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

- Mannitol
- Amidon de maïs
- Gélatine.....
- Croscarmellose sodique
- Stéarate de magnésium.....
- Acide citrique anhydre

pour un comprimé sécable de 100,00 mg

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable

Lévothyroxine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lévothyroxine sodique..... 100 microgrammes
pour un comprimé sécable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.

Boîte de 28, 30, 50, 90 ou 100 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Comprimés sous plaquettes Aluminium / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

Comprimés sous plaquette PVC / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

MERCK SANTE
37 RUE SAINT ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

Exploitant

MERCK SERONO
37 RUE SAINT ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUES**

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable

Lévothyroxine sodique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MERCK SANTE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LEVOTHYROX 100 microgrammes comprimé sécable

Lévothyroxine sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable ?
3. Comment prendre Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LEVOTHYROX 100 microgrammes comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : ce médicament est une hormone thyroïdienne.

Il est préconisé dans les situations suivantes :

- les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde),
- circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone qui stimule la glande thyroïde).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEVOTHYROX 100 microgrammes comprimé sécable ?

Ne prenez jamais Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous souffrez d'hyperthyroïdie (ensemble des troubles provoqués par une activité exagérée de la glande thyroïde), en dehors des hyperthyroïdies traitées par des médicaments antithyroïdiens de synthèse, de l'iode 131 ou une chirurgie et nécessitant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse + lévothyroxine).
- En cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë (inflammation du muscle cardiaque).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire de votre médecin, dans certaines maladies cardiaques lorsqu'elles ne sont pas stabilisées : coronaropathies (maladies des vaisseaux irriguant le cœur), troubles du rythme cardiaque.

Durant la grossesse, l'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien de synthèse dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée.

Avertissements et précautions

En règle générale, le traitement doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique par votre médecin.

Signalez lui toute maladie ancienne ou survenant en cours de traitement, notamment :

- en cas de maladie cardio-vasculaire, en particulier coronarienne (infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque), ou d'hypertension,
- en cas d'insuffisance de fonctionnement des glandes surrénales (baisse de production de certaines hormones).

Dans toutes ces situations, la prescription du traitement par hormones thyroïdiennes se fera au cas par cas et la surveillance des sujets sera particulièrement attentive.

Si vous changez de marque pendant votre traitement par la lévothyroxine, princeps ou générique, votre médecin pourra vous demander d'effectuer certaines analyses biologiques supplémentaires (dosage de la TSH) : en particulier si vous avez un cancer thyroïdien, si vous êtes atteint de troubles cardiovasculaires, si vous êtes enceinte, si vous êtes âgé ou si le patient est un enfant.

Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie associée à un risque accru d'ostéoporose (fragilisation des os), une surveillance étroite de la thyroïde est recommandée.

Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être utilisées pour perdre du poids. Si votre taux d'hormone thyroïdienne est compris dans les valeurs normales, la prise d'hormones thyroïdiennes ne fera pas diminuer votre poids. Des effets indésirables graves voire potentiellement mortels peuvent survenir si vous augmentez la dose sans l'avis de votre médecin. Des doses élevées d'hormones thyroïdiennes ne doivent pas être associées avec certains médicaments pour la perte de poids, comme l'amfépramone, la cathine et la phénylpropanolamine, car le risque d'effets indésirables graves, voire potentiellement mortels peut augmenter.

L'efficacité du traitement et les signes d'intolérance peuvent n'apparaître qu'après un délai de 15 jours à un mois après le début du traitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et Lévothyrox 100 microgrammes, comprimé sécable

Informez votre médecin, votre dentiste ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier l'efficacité de Lévothyrox 100 microgrammes, comprimé sécable.

Il est recommandé de prendre à distance de Lévothyrox 100 microgrammes, comprimé sécable (plus de 2 heures si possible) les médicaments suivants :

- médicaments administrés par voie orale pouvant contenir des sels de fer ou de calcium,
- médicaments traitant les troubles gastro-intestinaux (résines échangeuses d'ions, le sucralfate, les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants).
- le sevelamer, médicament utilisé afin de prévenir l'hyperphosphorémie chez l'hémodialysé.

Une surveillance clinique et biologique et une adaptation si besoin de la posologie de votre traitement, peuvent être nécessaires pendant le traitement par certains médicaments :

- médicaments anticonvulsivants traitant l'épilepsie
- médicaments traitant la tuberculose
- médicaments traitant le paludisme (chloroquine/proguanil)
- médicaments contenant des œstrogènes, utilisés dans un but non-contraceptif
- médicaments traitant une infection par le virus du SIDA
- D'autres substances telles qu'imatinib, sunitinib et orlistat.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable avec des aliments et boissons

Le soja peut diminuer l'efficacité de ce médicament. Votre médecin pourra donc être amené à modifier la posologie de votre traitement au début ou à la fin d'une supplémentation en soja.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce traitement doit être poursuivi pendant la grossesse, sous la surveillance de votre médecin. Votre médecin pourra être amené à modifier la posologie au début ou au cours de votre grossesse.

L'association de Lévothyrox à des antithyroïdiens dans le traitement de l'hyperthyroïdie n'est pas indiquée au cours de la grossesse. En effet, Lévothyrox passe très peu la barrière placentaire, alors que les antithyroïdiens passent facilement celle-ci. Il en résulterait un risque d'hypothyroïdie chez le fœtus.

L'allaitement est possible pendant le traitement.

L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'altérer la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Lévothyrox 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.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable contient

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE LEVOTHYROX 100 microgrammes comprimé sécable ?

Posologie

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.>

La dose recommandée varie suivant le degré de la maladie, l'âge et la tolérance de chaque individu au traitement.

Les comprimés sont sécables : ils peuvent être divisés en deux doses égales si besoin pour adapter la dose à la prescription.

Utilisation chez les enfants

Les comprimés sont sécables : ils peuvent être divisés en deux doses égales si besoin pour adapter la dose à la prescription.

Ce médicament doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés.

Mode et fréquence d'administration

Ce médicament est à prendre, de préférence, le matin à jeun avec un verre d'eau.

Durée du traitement

L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Dans tous les cas, conformez-vous strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Si vous avez pris plus de Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable que vous n'auriez dû :

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle y compris chez l'enfant, il est impératif de prévenir rapidement votre médecin qui pourra envisager un arrêt ou une suspension de traitement ou toute autre mesure qu'il jugera nécessaire. Les signes ou symptômes liés au surdosage, en particulier une augmentation du rythme cardiaque ou tout autre signe d'hyperthyroïdie (voir section 4), peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours.

Si vous oubliez de prendre Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable :

Si plusieurs doses ont été omises, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable :

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- aggravation d'une maladie cardiaque (angine de poitrine, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque),
- signes d'hyperthyroïdie (palpitations, insomnie, excitabilité, tremblements, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée) : dans ce cas, consultez votre médecin,
- chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie (taux de calcium trop élevé dans les urines),
- Possibles réactions allergiques (hypersensibilité). Les signes et symptômes les plus courants sont : urticaire, démangeaisons, gonflement du cou et du visage, gêne respiratoire et rougeurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LEVOTHYROX 100 microgrammes comprimé sécable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Comprimés en plaquette Aluminium / Aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

Comprimés en plaquette Aluminium/ PVC :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable

- La substance active est :
lévothyroxine sodique..... 100 microgrammes
Pour un comprimé
- Les autres composants sont : mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre.

Qu'est-ce que Lévothyrox 100 microgrammes comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé sécable blanc.
Chaque boîte contient 28, 30, 50, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MERCK SANTE
37 RUE SAINT ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MERCK SERONO
37 RUE SAINT ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

Fabricant

MERCK KGaA
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT
ALLEMAGNE

ou

MERCK SANTE
CENTRE DE PRODUCTION DE SEMOY
LE PRESSEUR VERT
45402 SEMOY
FRANCE

ou

FAMAR HEALTH CARE SERVICES MADRID, S.A.U.
AVDA, LEGANES, 62
ALCORCON, 28293 MADRID
ESPAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).