

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

LEVOTHYROX 25 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 331 91856)

B/90 (CIP : 34009 346 27873)

LEVOTHYROX 50 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 347 83579)

B/90 (CIP : 34009 346 27934)

LEVOTHYROX 75 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 331 91917)

LEVOTHYROX 100 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 347 83401)

LEVOTHYROX 125 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 349 08613)

LEVOTHYROX 150 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 331 92167)

LEVOTHYROX 175 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 349 09092)

LEVOTHYROX 200 µg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 349 09443)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	lévothyroxine sodique
Code ATC (2014)	H03AA01 (hormones thyroïdiennes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> • « Hypothyroïdies, • Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- LEVOTHYROX 50 µg : 02/06/1980- LEVOTHYROX 100 µg : 08/02/1982- LEVOTHYROX 25 µg, 75 µg et 150 µg : 26/01/1988- LEVOTHYROX 125 µg, 175 µg et 200 µg : 09/02/1999 Rectificatifs du RCP le 9 décembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H03 Médicaments de la thyroïde H03A Préparations thyroïdiennes H03AA Hormones thyroïdiennes H03AA01 Lévothyroxine sodique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16 juin 2010 (JO du 16/06/2010).

Dans ses avis du 10 mars 2010¹ et du 28 avril 2010², la Commission de la transparence avait estimé que le SMR était important dans les indications de l'AMM.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications ont été apportées au RCP en date du 9 décembre 2014 (voir annexe), et concernent notamment les rubriques suivantes :

- « 4.2 Posologie et mode d'administration »,
- « 4.3 Contre-indications »,
- « 4.4 Précautions d'emploi »,
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »,
- « 4.6 Grossesse et allaitement »,
- « 4.8 Effets indésirables »,
- « 4.9 Surdosage ».

¹ Inscription des nouveaux conditionnements en boîte de 30 pour l'ensemble des dosages.

² Inscription des nouveaux conditionnements en boîte de 90 pour les dosages de 25 et 50 µg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie³

« 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 être aussi 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 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 ;
- 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 de 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 :

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

³ Selon la dernière version du RCP du 9 décembre 2014.

µg/kg de poids corporel par jour. 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.

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données d'une métaanalyse réalisée en 2010⁴ ayant inclus 11 essais cliniques, et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la lévothyroxine par rapport au placebo sur la réduction du volume nodulaire thyroïdien après 6 mois de traitement. Cette étude a retrouvé une réduction du volume nodulaire avec un risque relatif de 1,7 (IC 95 % [1,3;2,1]) par rapport au placebo dans la première pour 417 patients sous lévothyroxine sur 743 patients inclus.

En 2014, la Cochrane a réalisé une métaanalyse ayant inclus 16 essais cliniques randomisés⁵ avec un objectif similaire et comparé à un placebo ou à l'ensemble des alternatives thérapeutiques possibles ; parmi ces 16 essais, 8 avaient été pris en compte dans la première métaanalyse.

Le risque relatif d'avoir une réduction du volume nodulaire thyroïdien de 50 % et plus a été de 1,6 (IC 95 % [1,0;2,4]) versus les autres alternatives, pour 489 patients sous lévothyroxine sur 958 inclus.

Compte tenu des limites méthodologiques de ces études, ces résultats ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19/05/2009 au 31/12/2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, les modifications du RCP ont notamment concerné les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : mise à jour de l'interaction avec la phénytoïne, les dérivés coumariniques, le sévélamer et les inhibiteurs de la tyrosine kinase » ;
- « 4.8 Effets indésirables » : actualisation de la section « réactions allergiques »,
- « 4.9 Surdosage ».

De plus, le PGR a identifié les risques importants suivants à surveiller en pharmacovigilance : signes cliniques d'hyperthyroïdisme, arythmie cardiaque, angine de poitrine et hypersensibilité ; ainsi que l'ostéoporose en tant que risque important potentiel.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

⁴ Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. Clin Med Res 2010;8:150-8.

⁵ Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD004098.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), LEVOTHYROX a fait l'objet de 9 005 509 prescriptions.

Ce médicament a été majoritairement prescrit par des médecins généralistes (88 %) et des endocrinologues (9 %).

D'après l'état des lieux de l'ANSM sur l'utilisation de la lévothyroxine (toutes spécialités confondues) en France, le nombre de patients traités par lévothyroxine a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années⁶. Les ventes semblent se stabiliser depuis 2011. La sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles permettant la détection de particularités morphologiques ou fonctionnelles sans manifestation clinique, dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques, concourent à l'augmentation récente de prescription de lévothyroxine. Afin d'éviter le mésusage de la lévothyroxine, l'ANSM précise que l'instauration d'un traitement par lévothyroxine doit s'appuyer sur des signes francs et documentés et ne doit pas être systématique chez des patients asymptomatiques.

04.4 Stratégie thérapeutique

Hypothyroïdies

L'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine est le traitement de première intention des hypothyroïdies⁷. Sa demi-vie (6 à 7 jours) permet une prise quotidienne.

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

Cas particulier de l'hypothyroïdie frustrée

D'après les recommandations de la HAS (2007), le bénéfice attendu du traitement thyroïdique dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique, thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée⁸. En raison de l'impact globalement modéré du traitement, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion (TSH > 10 mUI/l et/ou présence d'anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
- risque faible de conversion (TSH < 10 mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- situation intermédiaire (TSH entre 4 et 10 mUI/L) : l'instauration d'un traitement peut se discuter (accord professionnel) devant :
 - la présence d'anticorps anti-TPO ou de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie (risque intermédiaire de conversion),
 - une hypercholestérolémie.

Le traitement repose sur la lévothyroxine. Il doit être instauré à doses progressives et viser la normalisation de la TSH. La progression de la posologie et la cible thérapeutique sont à reconsidérer en cas de risque de coronaropathie.

Au cours de la grossesse, la prévalence de l'hypothyroïdie frustrée est d'environ 2 à 3 %.

Le traitement par lévothyroxine peut être justifié dès que la TSH dépasse 4 mUI/L, avec pour cible thérapeutique une TSH < 2,5 mUI/L⁸.

⁶ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. Octobre 2013

⁷ Garber JR *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association taskforce on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-35.

⁸ Haute Autorité de la Santé. Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations, avril 2007

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

Les principales circonstances où l'on désire freiner la TSH sont le cancer de la thyroïde TSH-dépendant, la présence d'un goitre ou de nodule(s) thyroïdien(s).

Le traitement de première intention du cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est la thyroïdectomie totale. Ensuite, une hormonothérapie substitutive ou frénatrice (en fonction du niveau de risque) doit être instaurée. Pour cette dernière, la HAS et l'INCa recommandent uniquement la lévothyroxine⁹.

D'après la Société Française d'Endocrinologie (SFE), au stade du goitre simple, l'inhibition de la croissance thyroïdienne est réalisée par un traitement freinateur de la TSH (la lévothyroxine), l'iodure de potassium ou par l'association des deux médicaments¹⁰.

Le traitement des nodules thyroïdiens dépend du risque de complication¹¹. En cas de nodule(s) bénin(s), la freination de la TSH permet d'arrêter la croissance des nodules existants et de prévenir l'apparition de nouveaux nodules. Ainsi, une hormonothérapie par la lévothyroxine modérément frénatrice (concentration de la TSH = 0,2 - 0,6 mU/L) :

- peut être indiquée chez :
 - les patients présentant un nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée,
 - les patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres plurinodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales ;
- n'est pas justifiée chez la majorité des patients, et en particulier chez les femmes post-ménopausiques ;
- est contre-indiquée chez les patients ayant une TSH < 0,5 mU/L, un goitre multinodulaire constitué, ayant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente¹¹.

Dans tous les cas, la prescription d'un traitement frénateur par la lévothyroxine doit être précédée d'une évaluation de la balance risque-bénéfice à l'échelle individuelle. La tolérance du traitement, son efficacité sur le nodule et la dystrophie périnodulaire seront à reconsidérer lors de la surveillance, afin de juger de l'opportunité de sa prolongation ou de son interruption¹¹.

⁹ Haute Autorité de la Santé/Institut National du Cancer. Guide-Affection de longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

¹⁰ Société Française d'Endocrinologie. <http://www.s fendocrino.org/>

¹¹ Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Ann Endocrinol (Paris) 2011;72:251-81.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 10 mars 2010 et du 28 avril 2010, n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Hypothyroïdies

- ▀ L'hypothyroïdie se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique et substitutif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVOTHYROX reste important dans le traitement des hypothyroïdies.

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

- ▀ La persistance d'un taux élevé de TSH peut engager le pronostic vital du patient ou du moins entraîner de graves complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée freinatrice et parfois substitutive.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention, après la chirurgie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVOTHYROX reste important dans le traitement des circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif du RCP (page suivante)

4.2 Posologie et mode d'administration

HYPOTHYROIDIES

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 être aussi 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/j en substitution simple et à 2 µg/kg/j 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 ;

4.2 Posologie et mode d'administration

HYPOTHYROIDIES

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 ;

~~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 être aussi 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 ~~institué~~ initié d'emblée à 1 µg/kg/j en substitution simple et à 2 µg/kg/j 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 ;

RCP d'octobre 2009

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 à 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 par m² de surface corporelle / jour (la posologie ne devrait pas dépasser 50 à 100 µg/jour) et est à adapter en fonction des résultats biologiques.

4.3 Contre-indications

Projet de RCP du 9 décembre 2014

dans tous les cas, la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, associée à la T₄ libre après environ 6 à 8 semaines de prise à la 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 inexpliquée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. (au minimum). La surveillance des patients malades sera orientée effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et des tests biologiques sur la biologie. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une à deux fois par an est suffisant.

Cas particulier de 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 :

Ce traitement doit être donné uniquement aux enfants ~~est réservé à l'enfant~~ pouvant ~~aval~~ingérer des comprimés.

La dose d'entretien posologie est généralement de 100 à 150 µg/~~par~~ 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 posologie ne devrait pas dépasser 50 à 100 µg/kg de poids corporel par jour. Par la suite, la dose devra être ajustée) et est à adapter 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.

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

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>Hypersensibilité à l'un des constituants.</p> <p>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).</p> <p>Ce médicament est <i>généralement déconseillé</i> en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi :</u></p> <p>La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate.</p> <p>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.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité <u>à la substance active ou</u> à l'un des <u>excipients mentionnés à la rubrique 6.1. constituants.</u></p> <p>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).</p> <p>Ce médicament est <i>généralement déconseillé</i> en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.</p> <p><u>Un traitement par la lévothyroxine ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.</u></p> <p>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).</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association <u>sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie.</u> Leur administration à des doses importantes ou en association avec des substances amphétaminiques peut être dangereuse.</p> <p>L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance <u>peuvent n'apparaître</u>n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois.</p> <p><u>Précautions d'emploi :</u></p> <p>La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate.</p> <p>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</p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 cure par des compléments en soja.</p>	<p>valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. <u>Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.</u></p> <p>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.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament <u>contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou une contre-indication en cas de galactosémie congénitale,</u> de syndrome de malabsorption du glucose <u>ou</u> du galactose <u>(maladies héréditaires rares).</u> ou de déficit en lactase.</p> <p>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 <u>enrichie par des compléments</u> en soja.</p> <p><u>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.</u></p> <p><u>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).</u></p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Association nécessitant des précautions d'emploi</u></p> <p>Anticoagulants oraux</p>	<p><u>C'est pourquoi une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée.</u> <u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique).</p> <p>Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR sont nécessaires.</p> <p>Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Toutefois, un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.</p> <p>Colestyramine</p> <p>Diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).</p> <p>Prendre la colestyramine à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).</p> <p>Inducteurs enzymatiques</p> <p>Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques) ; griséofulvine ; rifampicine. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine.</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'association par augmentation du métabolisme de la T₃ et de la T₄.</p> <p>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.</p> <p>Fer (sels) sels de calcium par voie orale</p> <p>Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine.</p> <p>Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>Kayexalate, sucralfate, topiques gastro-intestinaux</p> <p>Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine.</p>	<p><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p><u>Résines échangeuses d'ions (colestyramine, cholestipol, Kayexalate, ...) sevelamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium...) et adsorbants</u></p> <p>Anticoagulants oraux</p> <p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique).</p> <p>Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR sont nécessaires.</p> <p>Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Toutefois, un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.</p> <p>Colestyramine</p> <p>Diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).</p> <p>Les prendre <u>Prendre la colestyramine</u> à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).</p> <p>Inducteurs enzymatiques</p> <p>Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques) ; griséofulvine ; rifampicine, <u>rifabutine</u>. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine.</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas <u>d'utilisation</u> d'association <u>dû à l'par</u> augmentation du métabolisme de la T₃ et de la T₄.</p> <p>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.</p> <p>Médicaments contenant des sels de fer, <u>Fer (sels) sels de calcium par voie</u></p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>Chloroquine / proguanil</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes.</p> <p>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.</p> <p><u>Association à prendre en compte</u></p>	<p>orale</p> <p>Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine.</p> <p>Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).</p> <p><u>Kayexalate, sucralfate, topiques gastro-intestinaux</u></p> <p><u>Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine.</u></p> <p><u>Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).</u></p> <p>Chloroquine / proguanil</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes.</p> <p>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.</p> <p><u>Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...)</u></p> <p><u>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.</u></p> <p><u>Estrogènes non contraceptifs</u></p> <p><u>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 œstrogènes.</u></p> <p><u>Association à prendre en compte</u></p> <p><u>Imatinib, sumatinib</u></p> <p><u>L'imatinib et le sumatinib 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</u></p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>Estrogènes non contraceptifs</p> <p>Possible nécessité d'augmenter les doses de lévothyroxine chez les femmes ménopausées avec une estrogénothérapie substitutive.</p> <p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>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.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes.</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...).</p>	<p><u>concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire.</u></p> <p><u>+ Orlistat</u></p> <p><u>Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.</u></p> <p>Estrogènes non contraceptifs</p> <p>Possible nécessité d'augmenter les doses de lévothyroxine chez les femmes ménopausées avec une estrogénothérapie substitutive.</p> <p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration <u>aux doses adaptées</u> 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.</p> <p><u>Une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.</u></p> <p><u>Pendant la grossesse Levothyrox ne doit pas être associé avec les traitements anti-thyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de Levothyrox 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.</u></p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes.</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p><u>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</u></p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>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.</p> <p>Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.</p> <p>En cas d'hypersensibilité, des réactions allergiques peuvent apparaître.</p> <p>4.9 Surdosage</p> <p>Il s'agit, en général, d'une intoxication aiguë réalisant le tableau de la crise thyrotoxisique, pouvant se limiter à une tachycardie selon les doses et survenant entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour. Il est nécessaire dans ce cas de suspendre le traitement pendant quelques jours.</p> <p><i>Traitement</i> : bêtabloquants, sédatifs.</p>	<p>améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie.</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...).</p> <p>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 plusieursquelques jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.</p> <p>Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.</p> <p>En cas 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.</p> <p>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.frréactions allergiques peuvent apparaître.</p> <p>4.9 Surdosage</p> <p>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).</p> <p>En cas de prises répétées de doses supratherapeutiques, les signes suivants</p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>DISTRIBUTION</p> <p>Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la Thyroxine Binding Globuline (TBG), le reste à la Thyroxine Binding Pré Albumine (TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active.</p> <p>Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est éliminée dans le lait maternel.</p>	<p><u>d'hyperthyroïdie ont été observés et dans les cas les plus sévères définissent un état de thyrotoxicose :</u></p> <p><u>Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.</u></p> <p><u>Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques ; angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.</u></p> <p><u>Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.</u></p> <p><u>Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.</u></p> <p><u>La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T₄ et T₃.</u></p> <p><u>Les effets bêta-sympathomimétiques tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie, peuvent être soulagés par un bêtabloquant.</u></p> <p><u>Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérèse ou une hémoperfusion sur charbon peut être envisagée.</u></p> <p><u>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.</u></p> <p>Il s'agit, en général, d'une intoxication aiguë réalisant le tableau de la crise thyrotoxicque, pouvant se limiter à une tachycardie selon les doses et survenant entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour. Il est nécessaire dans ce cas de suspendre le traitement pendant quelques jours.</p> <p>Traitement : bêtabloquants, sédatifs.</p> <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><u>Biotransformation et élimination</u></p> <p><u>DISTRIBUTION</u></p> <p>Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la Thyroxine Binding Globuline</p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>METABOLISME - EXCRETION</p> <p>La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours.</p> <p>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 monoiiodothyronine. Une glycuconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques, intervenant aux diverses étapes, les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.</p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation</p> <p>A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>MERCK LIPHA SANTE S.A.S 37 RUE SAINT ROMAIN</p>	<p>(TBG), le reste à la Thyroxine Binding Pré Albumine (TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active.</p> <p>Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est éliminée dans le lait maternel.</p> <p>METABOLISME - EXCRETION</p> <p>La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours.</p> <p>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 monoiiodothyronine. Une glycuconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques, <u>interviennent à intervenir aux</u> diverses étapes, les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.</p> <p>DISTRIBUTION</p> <p><u>Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyrosine (Thyroxine Binding Globuline : TBG), le reste est lié à la pré-albumine de transport de la tyrosine (Thyroxine Binding Pré Albumine :TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active.</u></p> <p>Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est <u>excrétée dans le lait maternel.</u></p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation</p> <p>A conserver à une température ne dépassant pas 25°C <u>dans l'emballage extérieur, afin de mettre à l'abri de la lumière.</u></p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) <u>90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)</u> 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

RCP d'octobre 2009	Projet de RCP du 9 décembre 2014
<p>69379 LYON CEDEX 08</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>350 066-0 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 331 918-5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 330 428-4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 350 067-7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>MERCK SANTE 37 RUE SAINT ROMAIN 69379 LYON CEDEX 08 FRANCE</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>350 066-034009 350 066 0 8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 331 918-534009 331 918 5 6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 330 428-434009 330 428 4 4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 34009 346 278 7 3 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) 350 067-734009 576 749 1 5 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium)</p>