



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 juin 2019

*lévothyroxine sodique, liothyronine sodique*

### EUTHYRAL, comprimé sécable

B/50 (CIP : 34009 374 837 7 3)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	<b>H03AA03 (association de lévothyroxine et liothyronine)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« - 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 »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 18/11/1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H03 Médicaments de la thyroïde H03A Préparations thyroïdiennes H03AA Hormones thyroïdiennes H03AA03 Associations de lévothyroxine et liothyronine

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 octobre 2014, la Commission a considéré que le SMR de EUTHYRAL était faible dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR faible et un intérêt de santé publique : « EUTHYRAL est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique ».

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 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 »

### 03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 janvier 2010 au 15 janvier 2014 et Addendum to Clinical Overview couvrant la période du 16 janvier 2014 au 31 décembre 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) concernant les rubriques :

- Posologie et mode d'administration :
  - Proposition de schémas posologiques plus progressifs dans certaines populations
  - Ajout de recommandations concernant le suivi du traitement
- Contre-indications :
  - Ajout d'une contre-indication en cas d'insuffisance hypophysaire non traitée, d'insuffisance cortico-surrénale non traitée, de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
  - Dans certaines populations de patients, traiter efficacement les pathologies en cours avant de commencer un traitement par EUTHYRAL
  - Contrôles fréquents de la fonction thyroïdienne chez les patients ayant des maladies cardiaques
  - Eviter les taux supraphysiologiques d'hormones thyroïdiennes chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé d'ostéoporose
  - Prendre en charge les hypertensions persistantes ou aggravées par la lévothyroxine
  - Ajout d'une interaction avec les compléments alimentaires contenant du soja.
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :
  - Ajout d'interactions avec : sels de calcium, chloroquine / proguanil, Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...), estrogènes non contraceptifs, imatinib, sunitinib, orlistat,
- Fertilité, grossesse et allaitement :
  - Recommandation de ne pas utiliser de liothyronine pendant la grossesse, seule ou en association avec la lévothyroxine. En cas de désir de grossesse ou chez une femme enceinte, le traitement doit être remplacé par une lévothyroxine en monothérapie, dans la mesure du possible.
- Effets indésirables :
  - Ajout des réactions d'hypersensibilité
- Surdosage :
  - Information plus détaillée concernant les signes de surdosage.

► Une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée par l'ANSM dès la mise sur le marché de la nouvelle formule de Levothyrox en mars 2017, afin d'analyser les signalements d'effets indésirables rapportés. Cette enquête a ensuite été étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine après la mise à disposition depuis octobre 2017 d'une offre thérapeutique diversifiée pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ANSM- Résultats de l'enquête étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine (06/07/2018). [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ccf62a0dd41722a95affacaef7997427.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf62a0dd41722a95affacaef7997427.pdf)

Cette enquête qui a suivi la même méthode que celle adoptée pour Levothyrox nouvelle formule porte sur les alternatives à base de levothyroxine disponibles en France : Euthyrox, L-Thyroxin Henning et Thyrofix (mises à disposition à partir d'octobre 2017) ainsi que L-Thyroxine Serb et Euthyral. L'analyse des données a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018.

L'analyse de ces données ne met pas en évidence à ce stade de signal particulier de pharmacovigilance avec les autres spécialités à base de lévothyroxine<sup>1</sup>.

La surveillance des patients traités par des médicaments à base de lévothyroxine se poursuivra au travers d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique de pharmacovigilance.

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

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité EUTHYRAL est estimé à 112 000.

EUTHYRAL a été majoritairement prescrit dans les hypothyroïdies sans précision, hypothyroïdies après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, autres hypothyroïdies précisées (55% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypothyroïdies, les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3,4</sup>.

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur un traitement substitutif chronique par lévothyroxine (T4) en première intention.

L'association T4+T3 peut être utile chez certains patients traités par T4 pour lesquels des troubles thyroïdiens persistent. En cas d'absence d'amélioration au bout de 3 mois de traitement par l'association T4+T3, l'ETA recommande d'arrêter le traitement et de repasser à un traitement par T4 seule.

#### Grossesse

Il est précisé dans le RCP : « la T4 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 T3 en excès chez la mère pourrait entraîner une baisse excessive de la T4 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 T4 seule qui est le traitement de référence ; l'association à la T3 n'est pas validée.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Wiersinga WM *et al.* 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012;1:55-71.

<sup>4</sup> Wémeau J- L. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med.* 2011; 40: 793–826

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. »

Cette limitation de l'utilisation d'EUTHYRAL en cas de désir de grossesse ou chez la femme enceinte était déjà mentionnée dans le précédent avis de la Commission.

### **Place d'EUTHYRAL dans la stratégie thérapeutique :**

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 octobre 2014, la place d'EUTHYRAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée : l'association T4+T3 constitue un traitement de 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement de l'hypothyroïdie.

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.

## **05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 octobre 2014 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1 Service Médical Rendu**

#### **5.1.1 « Hypothyroïdie d'origine haute ou basse »**

► L'hypothyroïdie se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et substitutif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est faible.

► Cette spécialité est un médicament de seconde intention, chez les patients non équilibrés par lévothyroxine seule.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité. Chaque principe actif de l'association fixe est disponible séparément, la T3 n'étant disponible qu'à la dose de 25 µg.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence, mais en l'absence de donnée concernant la proportion de patients pouvant bénéficier d'une association de T3 à leur traitement par T4,
- le besoin médical couvert par les spécialités à base de T4 et la spécialité à base de T3,
- l'absence de donnée robuste concernant l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- faute de nouvelle donnée étayant un ISP et répondant aux critères de la grille de la doctrine,

EUTHYRAL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

#### **5.1.2 « Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde »**

► Un taux élevé de TSH se caractérise généralement par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité est un médicament à visée freinatrice et parfois substitutive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

► Cette spécialité est un médicament de seconde intention, chez les patients non équilibrés par lévothyroxine seule.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité. Chaque principe actif de l'association fixe est disponible séparément, la T3 n'étant disponible qu'à la dose de 25 µg

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence, mais en l'absence de donnée concernant la proportion de patients pouvant bénéficier d'une association de T3 à leur traitement par T4,
- le besoin médical couvert par les spécialités à base de T4 et la spécialité à base de T3,
- l'absence de donnée robuste concernant l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- et faute de nouvelle donnée étayant un ISP et répondant aux critères de la grille de la doctrine,

EUTHYRAL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par EUTHYRAL reste faible dans les indications de l'AMM.**

## **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 : 15%**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF RCP EUTHYRAL

RCP approuvé le 03/11/2009	RCP approuvé le 12/02/2018
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>  <i>Chez l'adulte</i>            La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre <del>et selon l'âge et l'état cardiologique du sujet.</del></p> <p><b>Surveillance des malades</b>            Elle sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie <del>par les dosages radio-immunologiques de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> et de TSH.</del></p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>  <i>Chez l'adulte</i>            La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre.</p> <p>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, où il convient alors de commencer le traitement aux doses les plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs.</p> <p><b>Surveillance des malades</b>            La surveillance sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie.</p> <p>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), des dosages de T4 libre peuvent être appropriés.</p> <p>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.</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b>            Ce médicament est contre-indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyroïdie, <del>en l'absence de traitement par antithyroïdiens de synthèse.</del></li> <li>• Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b>            Ce médicament est contre-indiqué en cas d' :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyroïdie <del>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).</del></li> <li>• Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> <li>• Insuffisance hypophysaire non traitée,</li> <li>• Insuffisance cortico-surrénale non traitée.</li> <li>• En cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <b>Mises en garde spéciales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>En raison de la présence de T<sub>3</sub> (entraînant une augmentation transitoire de la T<sub>3</sub> circulante après la prise), ce médicament ne doit pas être prescrit</del></li> </ul>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <b>Mises en garde spéciales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients présentant une insuffisance coronarienne, une angine de poitrine, de l'artériosclérose, de l'hypertension et une autonomisation de la</li> </ul>

<p><del>chez les sujets âgés et/ou coronariens (voir rubrique 4.3).</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'obésité <del>sans hypothyroïdie</del> n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. De faibles doses sont sans action et les doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes).</li> <li>• <del>Ce médicament ne doit pas être pris par</del> des patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de lapp ou de malabsorption du glucose/galactose.</li> </ul> <p><b>Précautions particulières d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en cas d'ostéoporose sévère (une freination trop importante peut aggraver l'ostéoporose),</li> </ul>	<p>thyroïde doivent être exclus ou doivent être traités efficacement pour ces pathologies avant de commencer un traitement par ce médicament (voir rubrique 4.3).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• L'obésité n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association <b>sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie</b>. De faibles doses sont sans action et les doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes).</li> <li>• <b>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée</b> chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><b>Précautions particulières d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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.</b></li> <li>• Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.</li> <li>• 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 débiter 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.</li> </ul> <p><b>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.</b></p>
---	---



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

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

###### + **Anticoagulants oraux**

- Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique).
- Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'installation du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

###### + **Colestyramine**

- Diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Prendre la colestyramine à distance des hormones thyroïdiennes (2 heures, si possible).

###### + **Kayexalate, sucralfate, topiques gastro-intestinaux**

Diminution de l'absorption digestive de la thyroxine. Prendre la thyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).

###### + **Fer (sels)**

(Voie orale)

Diminution de l'absorption digestive de la thyroxine et hypothyroïdisme.

Prendre les sels de fer à distance de la thyroxine (plus de 2 heures, si possible).

#### 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).

###### + **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

	<p><b>+ Imatinib, sunitinib</b> 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.</p> <p><b>+ Orlistat</b> Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.</p>
<p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Grossesse</b> Le traitement par hormone thyroïdienne doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé d'effectuer une surveillance par dosage hormonal tous les 2 à 3 mois et d'adapter le traitement si nécessaire.</p> <p><b>Allaitement</b> La prise de ce médicament peut être poursuivie pendant l'allaitement sous contrôle médical.</p>	<p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b> 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.</p> <p><b>Grossesse</b> Euthyral est une association de lévothyroxine (T4) et liothyronine (T3). La T4 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 T3 en excès chez la mère pourrait entraîner une baisse excessive de la T4 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 T4 seule qui est le traitement de référence ; l'association à la T3 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.</p> <p><b>Allaitement</b> Il est possible de prendre Euthyral pendant l'allaitement, sous contrôle médical.</p> <p><b>Fertilité</b> L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Euthyral 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.</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>des signes d'hyperthyroïdie tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhées, <del>doivent faire interrompre quelques jours le traitement qui sera repris à doses plus faibles.</del></li> </ul>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

	<p>peuvent apparaître.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
<p><b>4.9. Surdosage</b>  <del>Il s'agit, en général, d'une intoxication aiguë, réalisant le tableau de la crise thyrotoxisque. Il est nécessaire dans ce cas de réduire considérablement les doses, voire de suspendre le traitement jusqu'à normalisation. Le traitement sera ensuite repris à des doses plus faibles.</del>  <del>Traitement : sédatifs, bêtabloquants.</del></p>	<p><b>4.9. Surdosage</b>  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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.</li> <li>Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.</li> <li>Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.</li> <li>Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.</li> </ul> <p>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.</p>