

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emcitate 350 microgrammes, comprimés dispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 350 microgrammes de tiratricol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 19 mg de lactose (correspondant à 20 mg de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible

Comprimé blanc, oblong (taille : 10 mm de long, 5 mm de large) avec une ligne de coupe des deux côtés.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Emcitate est indiqué pour le traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de troubles génétiques rares tels qu'un déficit en MCT8.

Posologie

La posologie d'Emcitate doit être ajustée de façon individuelle en fonction des taux d'hormones thyroïdiennes du patient.

La dose doit être augmentée par paliers environ toutes les deux semaines pendant une période de titration jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est généralement recommandé d'ajuster la dose jusqu'à atteindre un taux sérique de T3 inférieur au point médian de l'intervalle des valeurs normales spécifiques à l'âge. La dose peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement en se basant sur les caractéristiques cliniques du déficit en MCT8.

Le besoin de réajuster la dose doit être réévaluée régulièrement conformément à la pratique clinique (voir rubrique 4.4).

Les taux de TSH et de (F)T4 peuvent fournir des informations supplémentaires pour orienter l'adaptation de la dose à chaque patient.

Adultes, adolescents, enfants et nourrissons d'un poids corporel égal ou supérieur à 10 kg

Titration et ajustement de la dose

La dose initiale recommandée pour les patients d'un poids corporel égal ou supérieur à 10 kg est de 350 microgrammes par jour.

Un schéma recommandé pour l'ajustement de la dose est présenté dans le tableau 1. La dose journalière doit être augmentée progressivement de 350 microgrammes toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est généralement recommandé d'ajuster la dose jusqu'à atteindre un taux sérique de T3 inférieur au point médian de l'intervalle des valeurs normales spécifiques à l'âge. Des paliers progressifs de plus faibles doses (demi-comprimés), peuvent être mis en place lorsqu'un patient approche les taux cibles de T3 sériques. La dose peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement en se basant sur les caractéristiques cliniques du déficit en MCT8. La dose quotidienne totale doit être administrée en une à trois prises réparties dans la journée (par exemple le matin, le midi et le soir).

Tableau 1. Schéma d'ajustement de la dose recommandé chez les patients dont le poids corporel est supérieur ou égal à 10 kg

Ajustement progressif	Dose journalière totale (microgrammes)	Nombre de comprimés/jour
Dose initiale	350	1
Semaine 2	700	2
Semaine 4	1 050	3
Semaine 6	1 400	4
Semaine 8	1 750	5
Semaine 10	2 100	6

L'ajustement de la dose doit se poursuivre par paliers de 350 microgrammes jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est déconseillé de dépasser une dose quotidienne de 80 microgrammes/kg chez les patients dont le poids corporel est compris entre 10 et 40 kg, de 60 microgrammes/kg chez les patients dont le poids corporel est compris entre 40 et 60 kg et de 50 microgrammes/kg chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 60 kg.

Enfants et nourrissons d'un poids corporel inférieur à 10 kg

Titration et ajustement de la dose

La dose initiale recommandée pour les patients ayant un poids corporel inférieur à 10 kg est de 175 microgrammes (un demi-comprimé) par jour.

Un schéma recommandé pour l'ajustement de la dose est présenté dans le tableau 2. La dose journalière doit être augmentée progressivement par paliers de 175 microgrammes toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est généralement recommandé d'ajuster la dose jusqu'à atteindre un taux sérique de T3 inférieur au point médian de l'intervalle des valeurs normales spécifiques à l'âge. La dose peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement en se basant sur les caractéristiques cliniques du déficit en MCT8. La dose quotidienne totale doit être administrée en une à trois prises réparties dans la journée (par exemple le matin, le midi et le soir).

Tableau 2. Schéma de l'ajustement de la dose recommandé chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 10 kg

Ajustement progressif	Dose journalière totale (microgrammes)	Nombre de comprimés/jour
Dose initiale	175	0,5
Semaine 2	350	1
Semaine 4	525	1,5
Semaine 6	700	2

Semaine 8	875	2,5
Semaine 10	1 050	3
L'ajustement de la dose doit se poursuivre par paliers de 175 microgrammes jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est déconseillé de dépasser une dose quotidienne de 100 microgrammes/kg chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 10 kg.		

Dose d'entretien

La dose de Emcitate est définie par titration pour chaque patient jusqu'à atteindre une dose d'entretien. Il est généralement recommandé d'ajuster la dose jusqu'à atteindre un taux sérique de T3 inférieur au point médian de l'intervalle des valeurs normales spécifiques à l'âge. La dose peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement en se basant sur les caractéristiques cliniques du déficit en MCT8. Il est nécessaire de réévaluer régulièrement les doses conformément à la pratique clinique (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée ou différée

En cas d'oubli d'une dose et si la dose suivante est prévue dans un délai supérieur à quatre heures, il convient de la prendre dès que possible. En cas d'oubli d'une dose et si la dose suivante est programmée dans les quatre heures, la dose doit être omise et la dose suivante doit être prise conformément au schéma habituel.

Analyses en laboratoire (mesures de la T3)

Il est recommandé de mesurer les taux individuels de T3 en utilisant une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le tiratricol réagit par réaction croisée avec la T3 lorsqu'il est évalué par immunodosage, ce qui peut entraîner des résultats de test peu fiables. Il convient de demander l'avis d'un expert pour interpréter les résultats du test lors de l'initiation, de la titration et de l'ajustement de la dose de tiratricol par une méthode d'immunodosage (voir rubrique 4.4).

Signes et symptômes d'hypermétabolisme

Si des signes et des symptômes d'hypermétabolisme (notamment hyperhidrose, irritabilité, anxiété, insomnie, cauchemar, hyperthermie, tachycardie, élévation transitoire de la pression artérielle systolique (PAS) ou diarrhée) apparaissent pour la première fois ou s'aggravent et ne se résolvent pas dans un délai de deux semaines, la dose doit être réduite selon les paliers du schéma d'ajustement de la dose jusqu'à disparition des signes et des symptômes (voir le tableau 1 ou le tableau 2). Après la disparition des signes et des symptômes d'hypermétabolisme, une augmentation graduelle de la dose peut être reprise, si cela est cliniquement approprié (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Pour ces patients, un ajustement minutieux de la dose et un suivi régulier des concentrations sériques de T3 sont recommandés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, un ajustement minutieux de la dose et un suivi régulier des concentrations sériques de T3 sont recommandés (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Pour une utilisation par voie orale ou une administration par sonde de nutrition entérale.

Voie orale

Les comprimés dispersibles de Emcitate sont destinés à être dispersés dans l'eau avant d'être avalés.

La dispersion doit être réalisée dans un petit verre dédié, en solubilisant le(s) comprimé(s) (quatre comprimés au maximum à chaque prise) dans 30 mL d'eau potable et, en remuant avec une cuillère à café pendant une minute. Aucune autre boisson ne doit être utilisée. Le mélange doit être de couleur blanche trouble. La solution doit être prélevée du verre à l'aide d'une seringue d'un volume de 40 mL pour être administrée sans délai au patient par voie orale. Il faut veiller à ce que le piston de la seringue soit poussé lentement et délicatement vers le bas pour faire couler la solution dans l'intérieur de la joue.

Un volume de 10 mL d'eau supplémentaire doit être versé dans le verre et la solution doit être agitée à l'aide d'une cuillère à café pendant environ cinq secondes pour assurer la dispersion du produit restant. Cette solution doit être prélevée avec la même seringue et administrée au patient sans délai.

Par sonde de nutrition entérale

Emcitate peut être administré par une sonde de nutrition entérale.

Pour un usage par voie orale, la préparation de la solution doit être réalisée comme décrit ci-dessus.

Il faut veiller au préalable à ce que la sonde de nutrition entérale ne soit pas obstruée et suivre les instructions de prélèvement, d'administration et de rinçage de la sonde de nutrition entérale sélectionnée.

Le contenu de la seringue doit être administré immédiatement dans la sonde de nutrition entérale (30 mL + 10 mL pour tous les groupes d'âge).

Pour des informations supplémentaires concernant l'administration par sonde de nutrition entérale et la stabilité de la solution obtenue, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

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

Hyperthyroïdie autre que celle due à un déficit en MCT8 (par exemple, maladie de Graves-Basedow).

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Signes et symptômes d'hypermétabolisme

Au début du traitement par Emcitate et/ou lors de l'ajustement de la dose, des signes et des symptômes d'hypermétabolisme, tels que l'hyperhidrose, l'irritabilité, l'anxiété, l'insomnie, les cauchemars, l'hyperthermie, la tachycardie, les élévations transitoires de la pression artérielle systolique (PAS) ou la diarrhée, peuvent apparaître ou s'aggraver (voir rubrique 4.8). Ces signes et symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément en quelques jours. Si les signes et les symptômes d'hypermétabolisme ne disparaissent pas dans un délai de deux semaines, la dose doit être réduite en fonction des paliers du schéma d'ajustement de la dose (voir rubrique 4.2). Après la disparition des signes et des symptômes d'hypermétabolisme, la posologie peut être à nouveau graduellement augmentée, si cela est cliniquement approprié.

Maladie cardiaque

Il faut faire preuve de prudence lors de l'ajustement de la dose chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, car ils peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables associés à un état d'hypermétabolisme (voir rubrique 4.8).

Interférence avec les tests de laboratoire

Le tiratricol réagit par réaction croisée avec la T3 s'il est évalué par immunodosage, ce qui peut entraîner des résultats de test peu fiables. Il est recommandé d'utiliser une méthode LC-MS/MS pour mesurer les taux de T3. Il faut faire preuve de prudence en cas d'utilisation d'une méthode immunologique. Il faut suivre les recommandations spécifiques pour l'interprétation des résultats du dosage de T3 lors de la détermination ou de l'ajustement de la dose de tiratricol (voir rubrique 4.2).

Diabète

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Emcitate chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Une attention particulière est requise chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité d'Emcitate chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été étudiées. Une attention particulière est requise chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Utilisation abusive pour perdre du poids

Tiratricol ne doit pas être pris pour perdre du poids. Il peut provoquer des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital, en particulier s'il est associé avec Orlistat (voir la rubrique 4.5 à «Orlistat»).

Lactose

Les comprimés d'Emcitate contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tiratricol

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'autres médicaments sur le tiratricol. Les interactions potentielles décrites ci-dessous se basent sur la caractérisation *in vitro* du tiratricol et sur les interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques connues d'agents thyromimétiques avec d'autres médicaments et non étudiées spécifiquement avec le tiratricol.

Utilisation concomitante avec précaution

Médicaments susceptibles d'affecter l'absorption du tiratricol

Les anti-acides, le charbon actif, le calcium, les résines cationiques (par exemple, la cholestyramine), le fer, le sucralphate et d'autres agents gastro-intestinaux peuvent interférer avec l'absorption gastro-intestinale du tiratricol. Ces traitements doivent être pris avant ou après le tiratricol (plus de deux heures avant ou après, si possible). Dans le cas de la cholestyramine, le tiratricol doit être pris une heure avant ou quatre heures après la dose de résine. Un ajustement de la dose de tiratricol peut être nécessaire pour obtenir l'effet souhaité.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

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

l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole. Les concentrations sériques en T3 doivent être surveillées et un ajustement de la dose de tiratricol doit être envisagé lors de l'instauration, de la modification ou de l'interruption du traitement par IPP.

Sévélamer

Sévélamer peut diminuer la concentration des hormones thyroïdiennes et entraîner une diminution de l'efficacité du tiratricol. Sévélamer doit être pris plus de deux heures avant ou après l'administration de tiratricol.

Médicaments inducteurs enzymatiques, notamment les antiépileptiques

Les médicaments susceptibles d'induire le système enzymatique dans le foie, tels que les barbituriques, la phénytoïne et la carbamazépine, la rifabutine, la rifampicine ou les produits contenant le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) peuvent augmenter la clairance hépatique du tiratricol. Les concentrations sériques en T3 doivent être surveillées et un ajustement de la dose de tiratricol doit être envisagé lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement antiépileptique ou d'autres inducteurs enzymatiques.

Médicaments antipaludiques

L'utilisation concomitante du tiratricol et des médicaments antipaludiques (chloroquine, proguanil) peut déclencher une hypothyroïdie clinique. La surveillance des concentrations sériques de T3 et l'ajustement de la dose de tiratricol peuvent être nécessaires pendant et après un traitement par des médicaments antipaludiques.

Médicaments susceptibles d'affecter la fixation plasmatique du tiratricol/T3

Les stéroïdes anabolisants et les glucocorticoïdes sont connus pour diminuer la concentration sérique de la globuline liant la thyroxine (TBG) et peuvent entraîner une diminution de la concentration sérique de T3 et de tiratricol.

Les salicylates, les anticoagulants, les anti-inflammatoires et les antiépileptiques peuvent provoquer un déplacement du site de liaison aux protéines de T3, et potentiellement du tiratricol, à la TBG et altérer ainsi les taux sériques d'hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire les concentrations totales sont plus faibles, mais les concentrations libres restent les mêmes.

Œstrogènes non contraceptifs

Les médicaments à base d'œstrogènes et d'œstrogènes non contraceptifs (y compris les traitements hormonaux substitutifs) peuvent augmenter la dose de tiratricol nécessaire au traitement.

Orlistat

Orlistat peut diminuer l'absorption du tiratricol, ce qui peut entraîner une hypothyroïdie (les modifications de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées).

Effet du tiratricol sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Utilisation concomitante avec précaution

Sur la base de données obtenues *in vitro*, il semble que le tiratricol puisse induire le Cytochrome CYP3A4 au niveau de l'intestin et, par conséquent, les médicaments à marge thérapeutique étroite et qui dépendent du CYP3A4, notamment, mais sans s'y limiter: l'alfentanil, le cisapride, la ciclosporine, les dérivés d'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus, l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, doivent être utilisés avec prudence. Des précautions similaires doivent être appliquées aux autres agents qui sont connus comme dépendants du métabolisme par le CYP3A4. Les médicaments qui sont des substrats de la

glycoprotéine P (P-gp) ou des transporteurs d'efflux de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) à marge thérapeutique étroites doivent également être utilisés avec prudence.

Interactions pharmacodynamiques

Utilisation concomitante non recommandée

Autres médicaments utilisés pour traiter les affections thyroïdiennes

La prise de tiratricol en association avec d'autres médicaments thyromimétiques ou d'autres médicaments utilisés dans le traitement des affections thyroïdiennes (par exemple la lévothyroxine, le propylthiouracile et le carbimazole) peut accroître le risque de symptômes d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

Psychostimulants

L'administration de psychostimulants (par exemple, caféine, inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (IRDNs) et amphétamines) en association avec des doses élevées de tiratricol peut entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. L'utilisation concomitante de psychostimulants et de tiratricol n'est pas recommandée.

Utilisation concomitante avec précaution

Agents antidiabétiques

Le tiratricol peut diminuer les taux de glucose dans le sang. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'agents antidiabétiques en cas d'administration concomitante de tiratricol. Une surveillance périodique de la glycémie est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'effet d'un traitement anticoagulant peut être augmenté pendant le traitement par le tiratricol. Cela peut augmenter le risque hémorragique. La dose du traitement anticoagulant doit quelquefois être ajustée en cas d'administration concomitante avec le tiratricol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le déficit en MCT8 est une maladie liée au chromosome X qui touche presque exclusivement les sujets de sexe masculin.

Grossesse

Le tiratricol traverse le placenta. Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du tiratricol chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Emcitate est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Pour les femmes en âge de procréer

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du tiratricol/de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Il convient de décider s'il y a lieu d'interrompre l'allaitement maternel ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Emcitate en fonction du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Une étude menée chez le rat n'a montré aucun effet sur la fertilité et l'aptitude à l'accouplement (voir rubrique 5.3).

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

Emcitata n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus couramment signalés associés au traitement par le tiratricol étaient l'hyperhidrose (7 %), la diarrhée (6 %), l'irritabilité (2 %), l'anxiété (2 %) et les cauchemars (2 %). Ces réactions systémiques se sont généralement produites au début du traitement et/ou lorsque la dose a été augmentée, et elles ont été généralement résolues en quelques jours.

Liste récapitulative des effets indésirables

L'évaluation de la sécurité du tiratricol est fondée sur des données issues d'essais cliniques. Les effets indésirables sont répertoriés par le dictionnaire de terminologie médicale MedDRA relatif à la classification par disciplines médicales et à la fréquence comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir de la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables

Classification par disciplines médicales	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections psychiatriques	Irritabilité	Fréquent
	Anxiété	Fréquent
	Cauchemars	Fréquent
	Insomnie	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperthermie	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Signes et symptômes d'hypermétabolisme

Lors d'essais cliniques menés chez des patients présentant un déficit en MCT8, l'apparition des effets indésirables observés comme l'hyperhidrose, l'irritabilité, l'anxiété et les cauchemars a coïncidé avec l'instauration du traitement ou la modification de la dose. Dans tous les cas, ces réactions étaient légères et ont disparu spontanément.

Au début du traitement par tiratricol et/ou pendant la titration de la dose, une nouvelle apparition ou une aggravation des signes et des symptômes d'hypermétabolisme, tels que l'hyperhidrose, l'irritabilité, l'anxiété, l'insomnie, les cauchemars, l'hyperthermie, la tachycardie, les augmentations transitoires de la pression artérielle systolique (PAS) ou la diarrhée, peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité ont été évaluées chez 63 patients âgés de 0 à 17 ans, dans le cadre des essais Triac I et Triac II combinés. Trente (30) patients étaient âgés de moins de 2 ans au début du traitement, 25 patients étaient âgés de 2 à 11 ans et 8 patients étaient âgés de 12 à 17 ans. À partir des données des essais cliniques, rien n'indique que le profil de sécurité d'un sous-ensemble de la population pédiatrique diffère du profil de sécurité observé chez les patients adultes.

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 –[voir Annexe V](#).

4.9. Surdosage

Des signes et symptômes d'un état d'hypermétabolisme peuvent apparaître en cas de surdosage. La diminution de la dose d'Emcitate ou l'interruption temporaire du traitement atténue ces symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones thyroïdiennes, Code ATC: H03AA04

Mécanisme d'action

Le tiratricol (acide 3,3',5-triiodothyroacétique) est un métabolite circulant naturel de l'hormone thyroïdienne active (T3) qui présente un degré élevé de similitude structurelle et suit la même voie de dégradation descendante (déiodation et conjugaison) et une élimination dans la bile et l'urine. Le tiratricol est biologiquement actif, il se fixe avec une forte affinité aux récepteurs des hormones thyroïdiennes TR α et TR β et exerce des effets biologiques similaires à ceux de T3, malgré une spécificité tissulaire différente. Il a été démontré que le tiratricol était capable de pénétrer dans les cellules dépendantes du MCT8 en l'absence de transporteur fonctionnel MCT8, contrairement à la T3 et la T4. Le tiratricol peut ainsi remplacer la T3 dans les tissus dépendants du MCT8 et rétablir une activité normale de l'hormone thyroïdienne dans tous les tissus.

Efficacité et sécurité cliniques

L'effet du tiratricol dans le traitement de patients présentant un déficit en MCT8 a été évalué dans une étude multicentrique ouverte et à bras unique (essai Triac I) menée chez 46 patients traités pendant une durée allant jusqu'à 12 mois avec une dose de tiratricol ajustée individuellement en fonction des taux sériques de T3 (intervalle cible de 1,4 à 2,5 nmol/L). L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 7,1 ans, avec un intervalle variant de 10 mois à 66,8 ans. Quarante (40) patients ont été traités pendant au moins 12 mois. La dose médiane d'entretien quotidienne administrée était de 700 microgrammes (38,9 microgrammes/kg de poids corporel) avec un intervalle variant de 350 microgrammes à 2 100 microgrammes. Le traitement par tiratricol a réduit la concentration sérique moyenne de T3 de 4,97 nmol/L à l'initiation du traitement à 1,82 nmol/L au 12e mois (intervalle cible de 1,4 à 2,5 nmol/L). Les 45 patients ayant des valeurs de T3 évaluées postérieurement à la valeur initiale de référence ont tous présenté au 12e mois une baisse du taux de T3 comparé au taux initial ou à la dernière évaluation disponible. Au 12e mois, ou à la dernière évaluation disponible, 25 patients sur 45 (56 %) ont atteint des taux sériques de T3 compris dans l'intervalle cible, 13 patients sur 45 (29 %) présentaient des taux de T3 inférieurs à l'intervalle cible, et 7 patients sur 45 (16 %) présentaient des taux sériques de T3 supérieurs à l'intervalle cible. Les résultats pour le critère principal sont présentés dans le tableau 4 et sur la figure 1.

Tableau 4. Variation moyenne du taux sérique en T3 entre la valeur initiale de référence et celle obtenue au 12e mois dans l'essai Triac I [population en intention de traiter (ITT)]

Variabiles	n	Valeur de référence moyenne (écart-type SD)	Douzième mois Moyenne (écart-type SD)	Différence moyenne [IC à 95 %]	Valeur-p
T3 sérique (nmol/L)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	< 0,0001

Figure 1. Concentrations de T3 sérique entre la valeur initiale de référence et celle obtenue au 12e mois dans l'étude Trial I (population ITT)

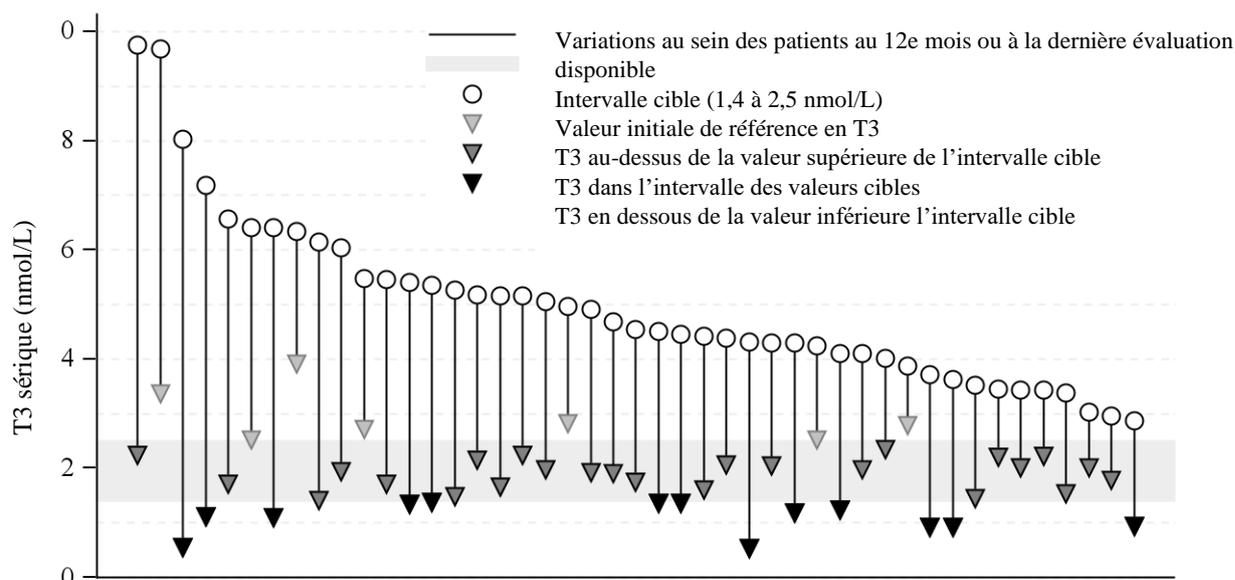


Tableau 5. Autres hormones thyroïdiennes – analyse de la variation moyenne entre la valeur initiale de référence et celle obtenue au 12e mois dans l'essai Triac I (population ITT)

Variabiles	n	Valeur de référence (moyenne (SD))	Moyenne au 12e mois (SD)	Différence moyenne [IC à 95 %]	Valeur-p
TSH (mU/L)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89[-2,39; -1,39]	< 0,0001
T4 libre (pmol/L)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28[-7,15; -5,41]	< 0,0001
T4 totales (nmol/L)	45	55,96 (12,95)	24,38 (9,44)	-31,58[-35,15; -28,01]	< 0,0001
rT3 (nmol/L)	45	0,12 (0,10)	0,04 (0,04)	-0,08[-0,10; -0,05]	< 0,0001

Dans l'essai Triac I, le score moyen du poids corporel par rapport à l'âge le score (en comparant les patients MCT8 traités par tiratricol aux patients MCT8 non traités) a augmenté de 0,46 à l'initiation du traitement à 0,96 au 12e mois (variation moyenne de 0,51; IC à 95 %: 0,25, 0,76), tandis que le score Z moyen du poids corporel par rapport à l'âge (en comparant les patients MCT8 traités par le tiratricol à une population normale) a légèrement augmenté, passant de -2,85 à l'initiation du traitement à -2,63 au 12e mois (variation moyenne de 0,22; IC à 95 %: -0,01, 0,45). Les résultats étaient similaires chez les patients avec ou sans sonde de nutrition entérale à l'initiation du traitement. Au total, 40 patients sur 45 (89 %) ont augmenté leur poids corporel ; 28 patients sur 45 (62 %) ont présenté une augmentation de leur poids corporel pour le score Z spécifique à l'âge et 28 patients sur 36 (78 %) ont présenté une augmentation de leur poids corporel pour le score z MCT8 par rapport à l'âge.

Chez les patients âgés de moins de 2,5 ans, sur la base d'un petit nombre d'individus, le score Z moyen du poids corporel par rapport à l'âge a augmenté, variant de -0,10 à l'initiation du traitement à 0,41 au 12e mois (n = 3), tandis que le score Z moyen du poids corporel par rapport à l'âge a légèrement augmenté, variant de -1,65 à l'initiation du traitement à -1.61 au 12e mois (n = 4).

La fréquence cardiaque moyenne au repos a diminué, variant de 112,4 bpm à l'initiation du traitement à 103,5 bpm au 12e mois (variation moyenne de -8,9 bpm; IC à 95 %: -15,6, -2,3), tandis que les scores Z moyens de la fréquence cardiaque par rapport à l'âge (en comparant les patients atteints d'un déficit en MCT8 traités par le tiratricol à une population normale) a diminué de 1,72 à l'initiation du traitement à 1,38 au 12e mois (variation moyenne de -0,33; IC à 95 %: -0,77, 0,10). Chez les patients atteints de tachycardie à l'initiation du traitement, la fréquence cardiaque moyenne au repos a été réduite variant de 131,4 bpm à l'initiation à 109,6 bpm au 12e mois (variation moyenne -21,9 bpm; IC à 95 %: -30,0, -13,8), tandis que les scores Z moyens de la fréquence cardiaque par rapport à l'âge a diminué, variant de 2,80 à l'initiation à 1,75 au 12e mois (variation moyenne -1,05; IC de 95 %: -1,55, -0,54). Au total, 23 patients sur 34 (67 %) ont présenté une diminution de la fréquence cardiaque au repos. Chez les patients atteints de tachycardie à l'initiation du traitement, 15 patients sur 16 (94 %) ont présenté une diminution de la fréquence cardiaque au repos.

La pression artérielle moyenne a été réduite variant de 107,1 mmHg à l'initiation du traitement à 103,0 mmHg au 12e mois (variation moyenne -4,1 mmHg; IC à 95 %: -8,1, 0,1). Chez les patients hypertendus, la pression artérielle moyenne a été réduite variant de 110,9 mmHg à l'initiation du traitement à 102,5 mmHg au 12e mois (variation moyenne -8,4 mmHg; IC à 95 %: -11,7, -5,0). Le pourcentage de patients souffrant d'hypertension a été réduit variant de 40 % à l'initiation du traitement à 17 % au 12e mois (p = 0,02). Au total, 24 patients sur 35 (69 %) ont présenté une diminution de la pression. Chez les patients souffrant d'hypertension à l'initiation du traitement, 12 sur 12 (100 %) ont montré une diminution de la pression artérielle systolique.

Lors de l'essai Triac I, tous les patients (45 sur 45; 100 %) ont présenté une amélioration d'au moins une des variables suivantes: poids corporel, fréquence cardiaque au repos ou pression artérielle, et 31 sur 45 (69 %) ont présenté une amélioration d'au moins deux de ces trois variables. Au total, 39 patients sur 45 (87 %) ont présenté une amélioration d'au moins une des variables suivantes: poids corporel pour le score Z MCT8 par rapport à l'âge, score Z de la fréquence cardiaque au repos ou score Z de la pression artérielle systolique, et 21 patients sur 45 (47 %) ont présenté une amélioration d'au moins deux de ces trois variables.

Le nombre moyen de contractions auriculaires précoces sur 24 heures mesurées lors de l'ECG a diminué, variant de 899,7 PACs/24 heures à l'initiation du traitement à 313,9 PACs/24 heures au 12e mois (variation moyenne - 586 ; IC à 95 % : -955, -217).

Les concentrations de créatinine kinase ont augmenté variant de 108 U/l à l'initiation du traitement à 160,7 U/l au 12e mois (variation moyenne : 52,7 ; IC à 95 %: 27,3 ;78,1; P = 0,0001).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du tiratricol après administration orale est rapide avec un t_{max} médian de 0,5 heure après l'administration de doses comprises entre 175 et 1 050 microgrammes chez des volontaires sains à jeun.

Distribution

La fixation *in vitro* du tiratricol aux protéines plasmatiques est élevée, avec une fixation aux protéines supérieure à 99 % dans le plasma humain. La biodisponibilité du tiratricol (F) était de 67 ± 6 %, ce qui indique que le tiratricol est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (GI).

Biotransformation

Le tiratricol est un métabolite de T3 actif circulant naturel qui présente un degré élevé de similitude structurelle et suit la même voie métabolique. La principale voie métabolique humaine du tiratricol est la déiodation progressive, la sulfatation et la glucuronidation, principalement dans le foie, similaire au T3.

Élimination

Après la C_{max} , les concentrations sériques ont diminué généralement selon un schéma biphasique et sont restées quantifiables jusqu'à 3 à 48 heures après administration de la dose. La moyenne géométrique de $t_{1/2}$ était comprise entre 13,3 et 14,0 heures pour les doses de 350 microgrammes et 1 050 microgrammes respectivement. Le tiratricol est éliminé dans la bile et l'urine.

Linéarité

Après des doses de traitement de 175 microgrammes, 350 microgrammes et 1 050 microgrammes (environ 2 à 13,5 microgrammes/kg de poids corporel), la C_{max} a augmenté proportionnellement à la dose, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) a augmenté de manière légèrement plus que proportionnelle avec une dose croissante.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans l'essai clinique étudiant l'effet du tiratricol chez les patients présentant un déficit en MCT8, la dose a été ajustée individuellement sur la base des taux de T3.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle du potentiel cancérogène n'a été menée avec le tiratricol. Le tiratricol était dépourvu d'activité mutagène lorsqu'il a été testé dans le test d'Ames sur Salmonella et n'a montré aucune augmentation des aberrations chromosomiques lors des tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études sur le développement embryonnaire ont montré une létalité embryonnaire chez les lapins ainsi qu'une létalité embryonnaire et des lésions myocardiques structurelles chez les rats. En ce qui concerne la comparaison des doses en mg/surface corporelle (BSA), la dose sans effet nocif observable (DSENO) dans les études sur le rat et sur le lapin étaient, respectivement, légèrement inférieurs et légèrement supérieurs à la dose clinique la plus élevée chez les patients adultes.

Aucun effet sur la capacité d'accouplement ou la fertilité n'a été observé lors d'une étude menée chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses élevées et par ailleurs toxiques de tiratricol.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hydrogénophosphate de calcium
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

Après dispersion:

La solution de 30 mL obtenue après dispersion peut être conservée à une température inférieure à 25 °C pendant une durée maximale de 4 heures dans le verre, puis être remise en suspension en remuant pendant une minute avec une cuillère à café avant l'administration.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC/aluminium.

Emballage de 60 comprimés dispersibles.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Le produit peut être administré par une sonde de nutrition entérale.

Le produit a été testé à l'aide d'une sonde en silicone de gastrostomie percutanée endoscopique (PEG) (lumen 12 Fr , longueur maximale 34 cm) et de sondes de polyuréthane nasogastriques (NG) (lumen 6 Fr et lumen 8 Fr, longueur maximale 56 cm). Ce produit n'a pas été testé avec d'autres types de sondes ou d'autres matériaux composant les sondes. Un volume de rinçage de 3 mL (eau) est recommandé.

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

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Stockholm
Suède

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

EU/1/24/1897/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Cenexi
17 rue De Pontoise
95520 Osny
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emcitate 350 microgrammes, comprimés dispersibles tiratricol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 350 microgrammes de tiratricol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Consultez la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé dispersible

60 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage par voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Stockholm
Suède

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1897/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emcitate

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOSOUDEES**

Plaquette thermoformée en PVC/ALU

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emcitate 350 microgrammes, comprimés dispersibles
tiratricol

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

Rare Thyroid Therapeutics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Emcitate 350 microgrammes, comprimés dispersibles tiratricol

Veillez lire attentivement 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 infirmier/ère.
- 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 infirmier/ère. 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 Emcitate et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emcitate
3. Comment prendre Emcitate
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Emcitate
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Emcitate et dans quels cas est-il utilisé

Emcitate contient la substance active tiratricol et appartient à un groupe de médicaments appelés hormones thyroïdiennes.

Emcitate est utilisé pour le traitement de la thyrotoxicose chez les patients présentant un déficit en MCT8 (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley).

Dans le cadre d'un déficit en MCT8, la thyrotoxicose se produit parce qu'une protéine présente dans le corps, appelée MCT8, ne fonctionne pas comme elle le devrait. De ce fait, les hormones thyroïdiennes ne peuvent pas entrer dans les cellules du corps ni en sortir, ce qui peut provoquer des problèmes dans le corps et le cerveau. La substance active d'Emcitate, le tiratricol, est très similaire à une hormone thyroïdienne naturelle dans l'organisme appelée T3. Contrairement à la T3 naturelle, le tiratricol n'a pas besoin du MCT8 pour se déplacer dans les cellules et en sortir, ce qui contribue à obtenir des taux appropriés des différents types d'hormones thyroïdiennes dans le corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emcitate

Ne prenez pas Emcitate

- Si vous êtes allergique au tiratricol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez d'une affection appelée hyperthyroïdie (une activité excessive de la glande thyroïde) qui n'est pas due à un déficit en MCT8.
- Si vous êtes enceinte (voir rubrique 2, Grossesse et allaitement).

Ne prenez pas Emcitate si cela s'applique à votre cas. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre Emcitate.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre Emcitate si :

- vous êtes diabétique,
- vous avez des problèmes cardiaques,

- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.

Si vous êtes concerné par l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre Emcitate.

Emcitate peut provoquer certains effets indésirables appelés symptômes hypermétaboliques (voir rubrique 4, Effets indésirables potentiels). Si vous présentez l'un de ces symptômes et que ceux-ci persistent, votre médecin pourra ajuster votre dose d'Emcitate. Toutefois, ne modifiez pas la dose sans en parler d'abord à votre médecin.

Emcitate ne doit pas être pris pour perdre du poids. Il peut provoquer des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital, en particulier lorsqu'il est pris en association avec Orlistat pour la perte de poids.

Autres médicaments et Emcitate

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

Ne prenez jamais Emcitate et informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter des affections thyroïdiennes qui agissent comme des hormones thyroïdiennes, telles que la lévothyroxine, le propylthiouracile et le carbimazole. Prendre ces médicaments en association avec Emcitate pourrait rendre vos taux d'hormones thyroïdiennes trop élevés ou trop faibles.
- psychostimulants (substances qui augmentent l'activité cérébrale), tels que le méthylphénidate, les amphétamines et la caféine. Prendre ces médicaments en association avec Emcitate peut augmenter votre rythme cardiaque et votre pression artérielle.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), ne prenez pas Emcitate et parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Certains médicaments doivent être pris bien avant ou après Emcitate, car ils peuvent diminuer la quantité d'Emcitate absorbée par l'organisme. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Emcitate si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- anti-acides,
- comprimés de charbon actif,
- médicaments à base de calcium ou de fer,
- sucralphate, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac,
- carbonate de sévélamer, un médicament utilisé pour traiter les problèmes rénaux.

Ils doivent être pris au moins deux heures avant ou après Emcitate,

- cholestyramine, un médicament utilisé pour réduire le cholestérol

Prenez Emcitate au moins une heure avant ou quatre heures après.

Si vous n'êtes pas certain(e) que ce qui précède s'applique à votre cas, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Emcitate.

Informez également votre médecin ou pharmacien si vous prenez des :

- médicaments contre le diabète – Emcitate peut diminuer les taux de glucose dans le sang. Cela signifie que votre médecin peut décider d'ajuster la dose de médicaments antidiabétiques,
- médicaments anticoagulants – Emcitate peut augmenter l'effet des médicaments anticoagulants. Cela peut provoquer des saignements plus fréquents. La dose de ces médicaments peut dans certains cas être modifiée,
- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (tels que la phénytoïne et la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) – peuvent augmenter la vitesse de dégradation de Emcitate par votre organisme. Votre médecin devra peut-être vérifier régulièrement vos taux sanguins de T3 si vous commencez, modifiez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments. Il peut être nécessaire de modifier la dose d'Emcitate,

- inhibiteurs de la pompe à protons (tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et la lansoprazole) utilisés pour diminuer la quantité d'acide produit par l'estomac – Ceux-ci peuvent diminuer la quantité de Emcitate absorbée par votre corps. Il peut être nécessaire de modifier la dose d'Emcitate,
- médicaments antipaludiques (tels que la chloroquine, le proguanil) – Ceux-ci peuvent provoquer une hypothyroïdie lorsqu'ils sont utilisés en association avec Emcitate. Votre médecin devra peut-être vérifier régulièrement vos taux sanguins de T3 et ajuster la dose d'Emcitate pendant et après le traitement par des médicaments antipaludiques,
- antibiotiques (utilisés pour le traitement des infections bactériennes) tels que la rifampicine et la rifabutine. Il peut être nécessaire de modifier la dose d'Emcitate,
- médicaments anti-inflammatoires, corticostéroïdes (tels que l'hydrocortisone) et médicaments contre la douleur (tels que les salicylates, l'acide acétylsalicylique ou le naproxène, la phénylbutazone et l'aspirine) – Ces médicaments peuvent réduire les taux sanguins d'Emcitate,
- médicaments à base de plantes [comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*)] – Cela peut augmenter la rapidité avec laquelle votre organisme dégrade Emcitate. Votre médecin devra peut-être vérifier régulièrement vos taux sanguins de T3 si vous commencez, modifiez ou arrêtez un traitement par ce médicament,
- immunosuppresseurs, médicaments utilisés après une transplantation d'organe (tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus). Emcitate peut modifier la vitesse à laquelle ces médicaments sont décomposés par votre corps,
- médicaments destinés à réduire le taux de cholestérol dans le sang (tels que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine) – Emcitate peut modifier la vitesse à laquelle ces médicaments sont dégradés par votre corps.
- Si vous prenez des œstrogènes ou des produits contenant des œstrogènes (tels qu'un traitement hormonal substitutif, mais pas de contraceptifs), vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée de tiratricol,
- le médicament pour perdre du poids orlistat, peut réduire la quantité de tiratricol présente dans votre corps, ce qui peut conduire à de faibles taux d'hormones thyroïdiennes. Votre médecin devra peut-être vérifier votre fonction thyroïdienne si vous prenez de l'orlistat avec du tiratricol.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre Emcitate.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre Emcitate si vous êtes enceinte, car on ne connaît pas sa toxicité pour l'enfant à naître.

Vous devez éviter toute grossesse pendant le traitement par Emcitate. Vous devez utiliser une contraception efficace (contrôle des naissances) pendant le traitement par Emcitate.

En cas de grossesse pendant votre traitement par Emcitate, vous devez arrêter le traitement et en informer immédiatement votre médecin.

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, on ne dispose d'aucune information concernant le passage de ce médicament dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider d'arrêter l'allaitement ou le traitement par Emcitate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et du bénéfice d'Emcitate pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emcitate n'affecte pas votre aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines.

Si vous pensez que ce médicament pourrait affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, ne conduisez pas, ne roulez pas à vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent.

Emcitate contient du lactose

Emcitate contient du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Emcitate

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

Le traitement sera instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement de personnes atteintes de maladies génétiques rares, telles qu'un déficit en MCT8.

Quelle quantité d'Emcitate prendre

Votre médecin décidera de la dose adaptée à votre cas. Elle dépend de vos taux d'hormones thyroïdiennes et de votre poids corporel.

- Votre dose sera augmentée toutes les deux semaines jusqu'à atteindre des taux de T3 adaptés à votre situation.
- Lorsque vous prenez une dose fixe d'Emcitate, vos taux sanguins de T3 seront contrôlés régulièrement. Si les taux changent et ne vous conviennent plus, votre médecin pourra décider d'ajuster la dose.
- Ne modifiez pas la dose sans en parler d'abord à votre médecin.

Quand prendre Emcitate?

Lorsque vous commencez à prendre deux comprimés ou plus par jour, répartissez les doses dans la journée, par exemple le matin, le midi et le soir.

Comment prendre Emcitate

Les comprimés dispersibles d'Emcitate doivent toujours être dispersés dans l'eau avant utilisation. La solution obtenue doit être administrée par voie orale ou par une sonde de nutrition entérale.

À administrer par voie orale

1. Faire la dispersion dans un petit verre. Ce verre ne doit pas être utilisé pour autre chose.
 - Mélangez-le ou les comprimés (pas plus de quatre comprimés à la fois) dans 30 mL d'eau potable. Utilisez uniquement de l'eau, n'utilisez pas d'autres liquides.
 - Si vous avez besoin d'un demi-comprimé, cassez le comprimé le long de la barre de cassure au milieu du comprimé.
 - Remuez avec une cuillère à café pendant une minute. La solution doit avoir un aspect blanc et trouble. La cuillère à café ne doit pas être utilisée pour autre chose.
2. Utilisez une seringue de 40 mL pour prélever la solution du verre. La seringue ne doit être utilisée que pour Emcitate.
3. Poussez lentement et délicatement le piston vers le bas pour délivrer le médicament à l'intérieur de la joue et avalez-le.
4. Versez ensuite 10 mL d'eau dans le verre pour récupérer le médicament restant.
 - Agitez à l'aide de la cuillère à café pendant environ cinq secondes afin de récupérer le reste du médicament.
 - Prélevez la solution du verre à l'aide de la même seringue.
5. Prenez Emcitate comme décrit à l'étape 3.

Pour une administration par sonde de nutrition entérale

1. Faire la dispersion dans un petit verre. Ce verre ne doit pas être utilisé pour autre chose.
 - Mélangez le ou les comprimés (pas plus de quatre comprimés à la fois) dans 30 mL d'eau potable. Utilisez uniquement de l'eau, n'utilisez pas d'autres liquides.
 - Si vous avez besoin d'un demi-comprimé, cassez le comprimé le long de la barre de cassure au milieu du comprimé.
 - Remuez avec une cuillère à café pendant une minute. La solution doit avoir un aspect blanc et trouble. La cuillère à café ne doit pas être utilisée pour un autre usage.
2. Utilisez une seringue de 40 mL pour prélever la solution du verre. La seringue ne doit être utilisée que pour Emcitate.

3. Veuillez lire attentivement les instructions relatives à l'utilisation de la sonde de nutrition entérale avant d'administrer Emcitate et utilisez la sonde exactement comme prescrit.
4. Versez ensuite 10 mL d'eau dans le verre pour récupérer le médicament restant.
 - Agitez à l'aide de la cuillère à café pendant environ cinq secondes afin de récupérer le reste du médicament.
 - Prélevez la solution du verre à l'aide de la même seringue.
5. Administrez Emcitate comme prescrit pour la sonde.
Rincez comme prescrit pour la sonde. Il est recommandé d'utiliser un volume de rinçage de 3 mL (d'eau).

Si vous avez pris plus d'Emcitate que vous n'auriez dû

En cas de surdosage en Emcitate, parlez-en à un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament avec vous.

Les effets suivants peuvent se produire : rythme cardiaque rapide, transpiration, augmentation de la température corporelle, sensation de nervosité, impossibilité de dormir ou diarrhée (signes d'un état hypermétabolique).

- Votre médecin peut diminuer votre dose ou interrompre le traitement.

Si vous oubliez de prendre Emcitate

- Si vous oubliez de prendre une dose, vous pouvez la prendre s'il y a un délai de plus de quatre heures avant la dose suivante.
- Si la dose suivante est prévue dans les quatre heures, prenez directement la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Emcitate

N'arrêtez pas de prendre Emcitate sans en parler à votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce médicament :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- sensation d'irritabilité
- anxiété
- cauchemars
- diarrhée
- transpiration excessive (hyperhidrose)

Inconnus (fréquence impossible à estimer à partir des données disponibles)

- troubles de sommeil (insomnie)
- rythme cardiaque plus rapide (tachycardie)
- sensation de chaleur excessive (hyperthermie)

Emcitate peut provoquer des symptômes dits hypermétaboliques au début du traitement ou lorsque la dose est modifiée. Les symptômes ne durent généralement pas plus de quelques jours, mais vous devez informer votre médecin immédiatement si vous présentez des symptômes pouvant être signe d'hypermétabolisme, notamment sensation d'irritabilité, anxiété, cauchemars, transpiration excessive,

troubles du sommeil, sensation de chaleur excessive, rythme cardiaque plus rapide, augmentations temporaires de la pression artérielle ou diarrhée. Voir la rubrique 2. Avertissements et précautions.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous, signalez-le à votre médecin ou votre infirmier/ère. Informez-les également si vous pensez avoir d'autres effets indésirables ne figurant pas dans cette liste.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

5. Comment conserver Emcitate

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 plaquette thermoformée et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière.

Après dispersion :

La solution de 30 mL obtenue après dispersion peut être conservée à une température inférieure à 25 °C pendant une durée maximale de 4 heures dans le verre, puis être remise en suspension en remuant pendant une minute avec une cuillère à café avant l'administration.

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 Emcitate

- Chaque comprimé contient 350 microgrammes de la substance active tiratricol.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir la rubrique 2, «Emcitate contient du lactose»), l'hydrogénophosphate de calcium, l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium.

Comment se présente Emcitate et contenu de l'emballage extérieur

Emcitate est un comprimé blanc, oblong (taille : 10 mm de long, 5 mm de large) avec une ligne de coupe des deux côtés.

Emcitate est fourni dans des plaquettes thermoformées en PVC/aluminium, insérées dans un emballage extérieur.

Emcitate est disponible dans des emballages contenant 60 comprimés dispersibles.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Stockholm
Suède

Fabricant

Cenexi
17 rue de Pontoise
95529 Osny
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.