**Note d’information destinée au prescripteur : Déficit en MCT8**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emcitate 350 microgramme, comprimés

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 350 microgrammes de tiratricol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 20 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Comprimé blanc

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Emcitate est indiqué dans le traitement du déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) confirmé génétiquement chez l’enfant dès le diagnostic ou chez l’adulte.

**4.2 Posologie et mode d’administration**

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant un déficit en MCT8 (syndrome d'Allan Herndon Dudley).

Posologie

La posologie d'Emcitate doit être établie et titrée sur une base individuelle, en fonction des taux d'hormones thyroïdiennes du patient. La dose doit être progressivement augmentée par incréments toutes les deux semaines pendant une période de titration, jusqu'à ce que les taux sériques de la T3 du patient se situent dans la plage normale spécifique à l'âge et qu'une dose d'entretien efficace soit obtenue. Le tiratricol présente une réaction croisée avec la détermination de la T3 lorsqu'il est évalué par test immunitaire, ce qui doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats du test de routine. La prudence est de mise lors de la prescription, de la titration et de l'ajustement de la dose de tiratricol. Il convient de demander l'avis d'un expert pour l'interprétation du dosage de la T3 lorsque la dose de tiratricol est déterminée ou modifiée à l'aide d'une évaluation par immuno-analyse. Une fois la dose d'entretien déterminée, les taux sériques de la T3 doivent être réévalués régulièrement, afin d'examiner s'ils restent dans la plage normale en fonction de l'âge.

L'évaluation de la TSH et de la (F)T4 peut livrer des informations supplémentaires sur la réponse individuelle au traitement et guider les décisions relatives aux ajustements posologiques le cas échéant.

La titration de la dose doit être arrêtée en cas de survenue d'effets secondaires indésirables.

*Adultes et patients pédiatriques de plus de 10 kg*

*Titration et ajustement posologiques*

La dose initiale recommandée pour les adultes et les patients pédiatriques de plus de 10 kg est de 350 microgrammes par jour.

Le tableau 1 présente un schéma de titration posologique recommandé. La dose quotidienne totale doit être administrée en 2 à 3 prises fractionnées, réparties régulièrement pendant la journée (par ex., le matin, le midi et/ou le soir).

**Tableau 1**  Schéma de titration posologique recommandé chez les adultes et les patients pédiatriques pesant plus de 10 kg

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Titration | Dose quotidienne totale (µg) | Nombre de comprimés / jour |
| Dose initiale | 350 µg | 1 x 350 µg |
| Semaine 2 | 700 µg | 2 x 350 µg |
| Semaine 4 | 1 050 µg | 3 x 350 µg |
| Semaine 6 | 1 400 µg | 4 x 350 µg |
| Semaine 8 | 2 100 µg | 6 x 350 µg |
| Semaine 10 | 3 150 µg | 9 x 350 µg |

*Patients pédiatriques de moins de 10 kg*

*Titration et ajustement posologiques*

La dose initiale recommandée pour les patients pédiatriques de moins de 10 kg est de 175 microgrammes par jour. La dose quotidienne doit être progressivement augmentée par paliers de 175 µg toutes les deux semaines, jusqu'à ce que les taux sériques de T3 du patient se situent dans la plage normale spécifique à l'âge. Le tableau 2 présente le schéma de titration posologique recommandé. La dose quotidienne totale doit être administrée en 1 à 3 prises fractionnées, réparties régulièrement pendant la journée (par ex., le matin, le midi et/ou le soir).

**Tableau 2**  Schéma de titration posologique recommandé chez les patients pédiatriques de moins de 10 kg

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Titration | Dose quotidienne totale (µg) | Nombre de comprimés / jour |
| Dose initiale | 175 µg | 0,5 x 350 µg |
| Semaine 2 | 350 µg | 1,0 x 350 µg |
| Semaine 4 | 525 µg | 1,5 x 350 µg |
| Semaine 6 | 700 µg | 2,0 x 350 µg |
| Semaine 8 | 875 µg | 2,5 x 350 µg |
| Semaine 10 | 1 050 µg | 3,0 x 350 µg |
| Semaine 12 | 1 225 µg | 3,5 x 350 µg |
| Semaine 14 | 1 400 µg | 4,0 x 350 µg |
| Semaine 16 | 1 575 µg | 4,5 x 350 µg |

*Dose d'entretien*

La dose d'entretien chez les patients adultes est habituellement comprise entre 700 et 2 100 microgrammes par jour.

La dose d'entretien chez les patients pédiatriques est habituellement comprise entre 350 et 1 400 microgrammes par jour.

*Populations particulières*

*Insuffisance hépatique*

Aucune information n’est disponible sur le traitement par tiratricol de patients présentant une insuffisance hépatique.

*Insuffisance rénale*

Aucune information n’est disponible sur le traitement par tiratricol de patients présentant une insuffisance rénale.

*Population pédiatrique*

L'âge médian des patients était de 7,1 ans dans l'essai Triac I et de 4,6 ans dans la cohorte internationale. Un essai est en cours pour évaluer le traitement par tiratricol chez les enfants âgés de ≤ 30 mois à l'inclusion.

Mode d'administration

Voie orale ou gastro-entérale.

Les comprimés peuvent être mis en suspension dans un peu d'eau, et si nécessaire, mélangés avec des aliments écrasés. Emcitate peut aussi être administré par le biais d'une sonde nasogastrique / sonde de gastrostomie percutanée endoscopique (PEG). Le système doit être rincé à l'eau après l'administration.

**4.3 Contre-indications**

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

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

Mises en garde

À l’initiation du traitement, il est possible d’observer des signes transitoires d'un état hypermétabolique dû à une hyperthyroïdie (tachycardie, nervosité, insomnie, hyperthermie, transpiration, perte de poids rapide, diarrhée). Le traitement peut être suspendu temporairement pendant 24 à 48 heures puis repris à une dose plus faible.

Précautions d'emploi

Le tiratricol interfère avec la détermination de la T3, ce qui doit être pris en compte lors de l’interprétation des résultats du dosage de routine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription, de la titration et de l'ajustement de la dose d'Emcitate. Des directives spéciales doivent être suivies pour l'interprétation du test T3 lorsque la dose d'Emcitate est déterminée ou modifiée.

Faire preuve de prudence chez les patients diabétiques.

Aucune information n'est disponible sur le traitement par le tiratricol de patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique.

Les comprimés contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase totale ou de malabsorption du glucose et du galactose.

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

Interactions majeures

*Autres analoguesde la T3 et de la LT4*

La prise de tiratricol conjointement avec d’autres thyromimétiques peut accroître le risque de symptômes thyrotoxiques.

Interactions mineures

Les antiacides, le charbon, le calcium, les résines cationiques (par ex., la cholestyramine), le fer, le sucralfate et les agents gastro-intestinaux topiques peuvent interférer avec l'absorption gastro-intestinale du tiratricol. Un ajustement de la dose de tiratricol peut être nécessaire pour obtenir les effets souhaités. Ces traitements doivent être pris un certain temps avant ou après les hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible). Dans le cas de la cholestyramine, le tiratricol doit être pris 1 heure avant ou 4 heures après la dose de résine. Il convient d'optimiser le moment de prise du tiratricol par rapport à l'antiacide.

*Carbonate de sévélamer*

Diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes, avec risque de baisse d'efficacité. Prendre le sévélamer un certain temps avant ou après les hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).

*Anticoagulants oraux*

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe de la thrombine).

*Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques*

Surveillance des concentrations sériques de la T3 et de l T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

*Orlistat*

Risque de déséquilibre du traitement thyroïdien substitutif en cas de traitement par orlistat.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Le déficit en MCT8 est une maladie liée au chromosome X, qui touche principalement les hommes.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée ou seulement des données limitées sur l’utilisation du tiratricol chez la femme enceinte. On sait que le tiratricol traverse le placenta dans une plus large mesure que la T3 et la T4. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Emcitate pendant la grossesse. En cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance fœtale et néonatale est souhaitable.

Allaitement

On ne sait pas si le tiratricol est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise quant à savoir si l'allaitement doit être arrêté ou si le traitement par Emcitate doit être arrêté / s'il faut s'en abstenir, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet du tiratricol sur la fertilité n'a pas été évalué. Aucune donnée n’est disponible.

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

L'effet du tiratricol sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a pas été étudié.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant le traitement par Emcitate sont une augmentation de la transpiration (7 %) et une irritabilité (4 %). Ces réactions surviennent généralement au début du traitement ou lors d'une augmentation de la dose. Elles disparaissent généralement en quelques jours, même si le traitement est poursuivi.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau liste les effets indésirables rapportés au cours du développement clinique du tiratricol chez 46 patients présentant un déficit en MCT8, dont 40 sont parvenus au terme des 12 mois de traitement prévus. Les doses étaient comprises, après titration, entre 175 et 2100 microgrammes. Les patients étaient âgés de 10 mois à 66 ans.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classe de système d'organes** | **Réaction indésirable** | **Catégorie de fréquence** |
| Affections psychiatriques | Irritabilité transitoire  | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration  | Augmentation transitoire de la transpiration | Fréquent |

\*Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000).

Les publications concernant l’utilisation historique du tiratricol dans des indications différentes à des posologies similaires décrivent les effets secondaires comme essentiellement dose-dépendants et identifient les effets possibles suivants : diarrhée, palpitations, tremblements, insomnie, nervosité, perte de poids, céphalées, hypertension artérielle, bouffées vasomotrices ou intolérance à la chaleur. Aucune donnée de fréquence n’est disponible. Ces publications indiquent généralement une atténuation probable des effets secondaires après diminution de la dose.

Description d’effets indésirables sélectionnés

L’apparition de la transpiration accrue et de l’irritabilité coïncidait avec l’initiation du traitement ou une modification de la dose. Dans tous les cas, les effets étaient légers et un rétablissement spontané a été observé en quelques jours.

Population pédiatrique

La population étudiée était presque exclusivement pédiatrique (n = 46 ; âge médian 7,1 ans, fourchette 0,8 à 66 ans ; n = 41 âge < 18 ans). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient, selon les attentes, être les mêmes chez les adultes et les patients pédiatriques de tous âges.

Autres populations particulières

Il n’existe aucune donnée de sécurité supplémentaire concernant des populations particulières.

**4.9 Surdosage**

Des signes d'hypermétabolisme peuvent apparaître en cas de surdosage. La diminution de la posologie et l'interruption du traitement entraînent la régression de 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 analogue structurel de la triiodothyronine (T3), qui est présent naturellement dans l’espèce humaine sous forme de métabolite physiologique de la T3, dérivé par désamination et décarboxylation oxydative de la chaîne alanine. Il est présent naturellement à des concentrations sériques ~50 fois inférieures à la T3. Les taux sériques sont compris entre 26 – 87 ng/l (42–140 pmol/l) chez les sujets humains sains. Pour exercer sa fonction biologique, le tiratricol traverse la membrane cellulaire et se lie aux récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes (TR), puis aux éléments sensibles sur l’ADN, entraînant une régulation de la transcription des gènes cibles des hormones thyroïdiennes. Les caractéristiques d'iodation en 3,3’,5 étant conservées, le tiratricol possède une activité physiologique très similaire à celle de la T3, avec une affinité similaire pour le récepteur TRα et une affinité légèrement supérieure pour le récepteur TRβ. Alors que la T3 et la T4 dépendent de protéines de transport spécifiques, telles que MCT8, MCT10 ou OATP1C1 pour le transport cellulaire actif, on suppose que le tiratricol est transporté à travers les membranes cellulaires par différentes protéines de transport. L'absorption du tiratricol n'est pas affectée par les mutations du gène MCT8. Alors que la T3 dépend du transport par la protéine MCT8 pour traverser la barrière hématoencéphalique (BHE), le tiratricol peut entrer dans le cerveau sans le transporteur MCT8.

Effets pharmacodynamiques

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle clé dans la régulation métabolique dans l’organisme, et elles régulent l’expression génique dans presque toutes les cellules des vertébrés.

Dans la plupart des études cliniques, dans d'autres indications que le déficit en MCT8, le tiratricol a été administré dans le but de réduire les taux sériques de TSH. Par conséquent, les taux sériques de TSH et d'autres paramètres liés aux hormones thyroïdiennes ont été utilisés pour déterminer la relation dose-effet du tiratricol.

L’effet d’une dose unique de 1 050 μg de tiratricol a été étudié chez huit sujets sains. Les taux de TSH ont diminué significativement de 1,75 ± 0,40 mU/l à un nadir de 0,72 ± 0,14 mU/l six heures après l'administration de tiratricol. Ensuite, les taux de TSH sont revenus aux niveaux initiaux 24 heures après l’ingestion de tiratricol.

Les effets de différentes doses de tiratricol ont été analysés chez 34 sujets, neuf heures après une administration orale unique des doses indiquées de tiratricol. Aucun effet indésirable n’est survenu pendant cette étude. Une diminution significative de la TSH sérique était déjà observée après une dose orale unique de 350 microgrammes de tiratricol.

Le tiratricol possède une demi-vie relativement courte de 6 heures, ce qui a des répercussions importantes sur le schéma posologique nécessaire pour maintenir des taux stables de tiratricol et une suppression constante des taux sériques de TSH. Aucune étude n’a été conduite pour déterminer la fréquence d'administration optimale, afin de maintenir des taux sériques stables de tiratricol mais, en raison de la courte demi-vie du tiratricol, il a été montré qu’une administration fréquente augmente l’effet suppresseur de la TSH. Ces données sont corroborées par les résultats d’un essai clinique conduit chez des patients atteints d’un déficit en MCT8, ayant montré une réduction significative des taux de T3, T4 et TSH pendant le traitement par tiratricol. La dose utilisée dans l'étude a été titrée individuellement sur la base des taux sériques de T3 , et la dose quotidienne a été divisée en 1 à 3 administrations par jour.

Efficacité clinique et sécurité

L’effet du tiratricol dans le traitement de patients présentant un déficit en MCT8 a été évalué dans une étude clinique de phase II à un seul bras, en ouvert, multicentrique, incluant 46 patients (essai Triac I). L'âge médian des patients recrutés dans l'essai Triac I était de 7,1 ans, avec une fourchette allant de 0,8 à 66,8 ans. Les patients ont été traités pendant au moins 12 mois, avec une dose titrée individuellement sur la base des taux de T3, T4 et TSH. Le traitement par tiratricol a entraîné une réduction significative des taux de T3 et TSH, soutenue pendant au moins 12 mois (voir Tableau 2), ainsi que des améliorations des paramètres secondaires à l'état d'hyperthyroïdie périphérique, comme une augmentation du poids corporel et de l’IMC et une diminution de la fréquence cardiaque. L'hypertension a été résolue au mois 12 chez 64,4 % des patients hypertendus au début de l'étude. Les taux de créatinine kinase et de créatinine ont augmenté chez les patients pendant le traitement, indiquant un effet positif sur l'état des hormones thyroïdiennes dans les muscles et les reins, tandis que les taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ont diminué, indiquant un effet positif sur le foie.

**Tableau 2.**

**Concentrations sériques de T3 au début de l'étude et au mois 12 dans l'essai Triac I**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Évaluation** | **Début de l'étude****N =****Moyenne (± ET)** | **12 mois**N =**Moyenne (± ET)** | **Différence****N =****Moyenne (IC à 95 %)** | **valeur de p** |
| T3 (ng/dl)  | 323 (± 101)  | 118 (± 45)  | -205 (-236, -175)   | < 0,001  |

Source : Triac Trial I CSR

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les concentrations sériques endogènes de tiratricol chez des sujets sains sont comprises entre 42 et 140 pmol/l, bien que des taux inférieurs à la limite de détection du dosage de 50 pmol/l aient également été rapportés. La fraction libre du tiratricol dans le sérum est inférieure à celle de la T3 en raison d’une fixation supérieure aux protéines plasmatiques.

|  |  |
| --- | --- |
| Absorption  | 67 % de la dose orale  |
| Volume de distribution  | 114 l/ 70 kg (ET 9)  |
| Vitesse de clairance plasmatique  | Comprise entre 222 l/70 kg/jour (ET 37) et 298 l/70 kg/jour (ET 9)  |
| Demi-vie plasmatique  | 6 h 22 min (ET 29 min)  |
| Voie métabolique | Désiodation  |
| Biodisponibilité  | L’administration orale de 1 050 µg de tiratricol a conduit à des taux sériques pics de 60 nmol/l, 40 minutes après l’ingestion.  |
| Fixation aux protéines plasmatiques  | Chez le rat : rapport de fixation plasmatique 100 – 200 (= 1-fraction dialysable / fraction dialysable). Non décrit dans l’espèce humaine.  |

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez des hommes en bonne santé (entre 30 et 50 ans ; poids moyen 69 kg ; ET 9 kg) sans altération connue de la fonction organique. Certaines caractéristiques n’ont pas été évaluées dans l’espèce humaine ; dans ce cas, les données mentionnées sont celles obtenues chez l’animal ou in vitro.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans l’essai clinique étudiant l’effet du tiratricol chez des patients présentant un déficit en MCT8, la dose a été titrée individuellement sur la base des taux de T3, de TSH et de (F)T4.

**5.3 Données précliniques de sécurité**

Aucune étude conventionnelle évaluant la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité de reproduction du tiratricol n’a été conduite.

Les données de la littérature ne révèlent pas de risque particulier, sur la base des études conventionnelles de toxicité de dose unique et de toxicité en administration répétée. Les effets notables liés à la sécurité du tiratricol dans les études non cliniques ayant été décrits dans la littérature peuvent être décrits au mieux comme des effets pharmacodynamiques secondaires ou exagérés, en ligne avec les effets physiologiques du tiratricol. Aucun effet toxique direct n’a été décrit. Le tiratricol étant une substance endogène chez les animaux et dans l’espèce humaine, les études de toxicité classiques ne sont pas justifiées.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Amidon de maïs

Stéarate de magnésium

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet

**6.3 Durée de conservation**

18 mois

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur**

Plaquette thermoformée en PVC/aluminium, 60 comprimés.

**6.6 Précautions particulières d’élimination**

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

Version en date du 31/05/2023.