

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYNOMEL 0,025 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Liothyronine sodique..... 0,025
mg

Pour un comprimé sécable.

Excipients à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten) 13 mg par comprimé, saccharose 30 mg par comprimé, phénylalanine (provenant de la gélatine) 0,063 mg par comprimé (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité :
 - hypothyroïdie menaçant le pronostic vital,
 - traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par la lévothyroxine.
- Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goîtres simples et certains nodules.
- Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

En début de traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radioimmunologiques de T₃L, et de TSH.

Chez l'adulte

- Dans les hypothyroïdies non traitées, une hormonothérapie substitutive sera établie progressivement et avec prudence. La posologie initiale est de 1/4 de comprimé par jour ou 1/2 comprimé par jour, puis la dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire en fonction des résultats cliniques et biologiques.

La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre et est de 75 microgrammes par jour répartie en 2 à 3 prises en moyenne (3 comprimés).

- Dans les autres indications, la posologie est variable et est à adapter pour chaque patient en fonction de la pathologie, du bilan clinique et biologique.

Chez l'enfant

Le traitement est réservé à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme comprimé).

La posologie sera établie en fonction des résultats des dosages hormonaux.

Surveillance des malades

Elle sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie par les dosages radio-immunologiques de T₃L et de TSH.

Mode d'administration

Le traitement s'administre en une seule prise quotidienne le matin à jeun.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperthyroïdies, en l'absence de traitement par antithyroïdiens de synthèse.
- Insuffisance surrénale non traitée.
- Insuffisance hypophysaire non traitée.
- Chez la femme enceinte.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- Ce médicament est contre-indiqué chez les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU) en raison de la présence de phénylalanine dans la gélatine qui entre dans la composition du comprimé (voir rubrique 4.4).

Les affections suivantes doivent être exclues ou traitées avant d'initier un traitement hormonal thyroïdien :

- Cardiopathies décompensées.
- Troubles du rythme.
- Coronaropathies.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Avant d'initier un traitement hormonal thyroïdien, les maladies ou affections suivantes doivent être exclues ou traitées :

- coronaropathies,
- angine de poitrine,
- hypertension,
- autonomie thyroïdienne.

Ces maladies/affections doivent également être exclues ou traitées avant la réalisation d'un test de suppression thyroïdienne, sauf en cas d'autonomie thyroïdienne pouvant motiver la réalisation du test.

Les hormones thyroïdiennes ne doivent pas être utilisées pour perdre du poids. Chez les patients euthyroïdiens, le traitement par hormones thyroïdiennes ne fait pas maigrir. Des doses substantielles peuvent provoquer des effets indésirables graves, voire potentiellement mortels. Les hormones thyroïdiennes à forte dose ne doivent pas être associées à certaines substances destinées à faire perdre du poids, comme les substances sympathomimétiques.

CYNOMEL doit être introduit de façon très progressive chez les patients ayant une hypothyroïdie ancienne afin d'éviter toute augmentation soudaine des besoins métaboliques.

Le traitement de substitution thyroïdienne pourrait accélérer la survenue d'une crise surrénalienne aiguë chez les patients ayant une insuffisance surrénale ou hypophysaire, en l'absence d'une corticothérapie adaptée.

Il convient de surveiller les paramètres hémodynamiques lors de l'instauration du traitement par CYNOMEL chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire pourrait se produire en raison de l'immaturation de la fonction surrénalienne.

Les produits contenant du soja peuvent réduire l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes. La posologie de CYNOMEL peut nécessiter d'être adaptée, notamment au début et après une supplémentation en soja.

Interférences avec les analyses de laboratoire

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats d'analyse faussement bas ou faussement élevés. Le risque d'interférence augmente avec des doses plus élevées de biotine.

Lors de l'interprétation des résultats d'analyses de laboratoire, il convient de tenir compte d'éventuelles interférences avec la biotine, en particulier si un manque de cohérence avec la présentation clinique est observé.

Pour les patients prenant des produits contenant de la biotine, le personnel de laboratoire doit être informé lorsqu'une analyse de la fonction thyroïdienne est demandée. D'autres analyses sans risque d'interférence de la biotine doivent être réalisées, si possible (voir rubrique 4.5).

Excipients à effet notoire

- Ce médicament contient 30 mg de saccharose par comprimé. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.
- Amidon de blé (contenant du gluten)

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé). Il est considéré comme « sans gluten » et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé ne contient pas plus de 1,3 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

- Ce médicament contient 0,063 mg de phénylalanine (provenant de la gélatine) par comprimé. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU). Celles-ci ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé sécable c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

- En cas de risque d'insuffisance cortico-surrénale le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement, en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire.
- Une surveillance est nécessaire chez les sujets âgés et en cas d'ostéoporose sévère (une freination trop importante peut aggraver l'ostéoporose).
- Une attention est nécessaire lors de l'utilisation de CYNOMEL chez les patients diabétiques. La surveillance de la glycémie est recommandée, notamment quand un traitement hormonal thyroïdien est initié ou arrêté. La posologie de l'antidiabétique doit être adaptée si nécessaire.
- Femmes en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par liothyronine.

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

Associations déconseillées

+ Produits contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) par induction du cytochrome P450

Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.

Les patients substitués par des hormones thyroïdiennes peuvent avoir besoin d'une augmentation de leur dose d'hormone thyroïdienne si ces produits sont administrés en même temps.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques, anticonvulsivants, barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, rifabutine

Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens par augmentation du métabolisme de la T₃ et de la T₄.

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

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes par augmentation de leur métabolisme hépatique par le ritonavir.

Surveillance clinique et biologique et adaptation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.

+ ?strogènes non contraceptifs

Risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'?strogénothérapie substitutive.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation éventuelle des doses de l'hormone thyroïdienne chez les femmes ménopausées prenant des ?strogènes.

+ Calcium, fer

Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Prendre les sels de calcium ou de fer à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

+ Résines chélatrices (catiorésine sulfo sodique, colesevelam, colestyramine, sevelamer)

Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Prendre les hormones thyroïdiennes à distance de la prise de médicaments contenant de la résine (plus de 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants, et sucralfate

Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

Prendre les topiques gastro-intestinaux ou antiacides, adsorbants, sucralfate à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

+ Chloroquine/proguanil

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.

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

Associations à prendre en compte

+ Orlistat

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

Interférences avec les analyses de laboratoire

La biotine peut interférer avec les tests immunologiques de la fonction thyroïdienne basés sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, entraînant des résultats faussement bas ou faussement élevés (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par liothyronine.

Grossesse

Pendant toute la grossesse, la fonction thyroïdienne maternelle doit être maintenue impérativement à l'équilibre (afin notamment, de réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale). Pour cela, la surveillance clinique et biologique doit être renforcée le plus précocement possible, dès la découverte de la grossesse et, poursuivie tout particulièrement pendant la 1^{ère} moitié de la grossesse, afin d'adapter rapidement et régulièrement le traitement si nécessaire.

La liothyronine en excès chez la mère pourrait entraîner une baisse excessive des concentrations de lévothyroxine maternelle par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, 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 lévothyroxine seule, qui est le traitement de référence.

Dans tous les cas, il est recommandé d'effectuer un bilan thyroïdien du nouveau-né et de la mère.

Par conséquent, en cas de désir de grossesse ou chez une femme enceinte, le traitement par CYNOMEL est contre-indiqué et doit être remplacé par une monothérapie de lévothyroxine.

Allaitement

Les hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel.

La prise de ce médicament peut être poursuivie pendant l'allaitement sous contrôle médical.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité.

En cas d'hypersensibilité à la liothyronine ou à l'un des excipients contenus dans CYNOMEL, des réactions allergiques de la peau (éruption cutanée ou urticaire par exemple) et de la région des voies aériennes (dyspnée ou angioedème par exemple) peuvent survenir.

Affections du système nerveux

Céphalées*, tremblements, hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale) notamment chez l'enfant.

Affections psychiatriques

Insomnie*, nervosité, agitation.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie*, arythmies cardiaques, angor, infarctus du myocarde.

Affections vasculaires

Bouffées vasomotrices

Affections gastro-intestinales

Diarrhées*, vomissements*.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées allergiques (rares).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Faiblesse musculaire, crampes.

Affections des organes de reproduction et du sein

Irrégularités menstruelles.

Affections endocriniennes

Hyperthyroïdie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Intolérance à la chaleur, fièvre*.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypercalciurie chez l'enfant.

Investigations

Perte de poids*.

* : Des signes d'hyperthyroïdie tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhées, vomissements, doivent faire interrompre quelques jours le traitement qui sera repris à doses plus faibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social->

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Les symptômes d'un surdosage et d'une intoxication consistent en une augmentation du métabolisme d'intensité modérée à sévère.

En cas d'intoxication (généralement aiguë), les symptômes cliniques de la crise thyrotoxisque ont été rapportés. De graves complications, menaçant les fonctions vitales (respiratoires et circulatoires) et des décompensations peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé et chez les patients atteints de pathologies cardiaques.

Pour la lévothyroxine, des cas de crise thyrotoxisque, de crampes, d'insuffisance cardiaque et de coma ont été rapportés. Plusieurs cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez des patients ayant utilisé les hormones thyroïdiennes de manière abusive pendant de nombreuses années.

Prise en charge

En cas de surdosage aigu, l'absorption gastro-intestinale peut être réduite par l'administration de charbon activé ou par lavages gastriques. La prise en charge comprend généralement un traitement symptomatique et des mesures de maintien des fonctions vitales. En cas d'effets b ta-sympathomimétiques graves notamment cardiaques, l'utilisation des b tabloquants peut atténuer les symptômes. L'utilisation de médicaments antithyroïdiens n'est pas appropriée en raison de l'inactivation complète de la thyro ide.

La plasmaph rese peut s'avérer utile pour des doses extrêmement élevées.

Selon l'ampleur du surdosage, il est recommandé d'interrompre le traitement et de procéder à des examens. Le traitement sera ensuite repris à des doses plus faibles après normalisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones thyroïdiennes, code ATC : H03AA02.

(H : Hormones systémiques - sauf hormones sexuelles et insulines)

La liothyronine, est la forme synthétique de l'hormone thyroïdienne T3 naturelle lévogyre (LT3) et en possède toutes les activités biologiques :  l vation du métabolisme basal, accélération du rythme cardiaque, inhibition de la sécrétion de la TSH.

Les études pharmaco-cliniques ont montré que le temps de latence de la T3 est plus court et son intensité d'action plus grande que la T4.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- L'absorption digestive est rapide et pratiquement complète (95 %) en 4 heures.
- Du fait de sa faible liaison aux protéines de transport, sa diffusion tissulaire est facilitée et son volume de distribution est 4 fois plus important que celui de la T4.
- Sa demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1 jour.
- Une faible proportion (2 à 10 %) passe la barrière placentaire.

- Le début des effets pharmacologiques se manifeste en quelques heures, et ils atteignent leur maximum à partir du 2^{ème}-3^{ème} jour de traitement. La demi-vie biologique est de 2,5 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de calcium dihydraté, gélatine (contenant de la phénylalanine), saccharose, amidon de blé, acide stéarique, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/Aluminium) de 15 comprimés sécables. Boîte de 2.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

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

- 34009 302 775 5 3 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.