

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emcitate 350 mikrograma tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 350 mikrograma tiratrikola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 19 mg laktoze (što odgovara količini od 20 mg laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

Bijela, duguljasta tableta (veličina: 10 mm dužine, 5 mm širine) s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Emcitate je indiciran za liječenje periferne tireotoksikoze u bolesnika s nedostatkom transportera monokarboksilata 8 (engl. *monocarboxylate transporter 8*, MCT8) (Allan-Herndon-Dudley sindrom) od rođenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i pratiti liječnici s iskustvom u liječenju bolesnika s rijetkim genetskim poremećajima kao što je nedostatak MCT8.

Doziranje

Doziranje lijeka Emcitate potrebno je titrirati za svakog pojedinog bolesnika na temelju razina hormona štitnjače bolesnika.

Dozu je potrebno postupno povećavati otprilike svaka dva tjedna tijekom razdoblja titracije dok se ne dosegne doza održavanja. Općenito se preporučuje titracija doze dok razina T3 u serumu ne bude ispod srednje vrijednosti uobičajenog raspona za dob. Doza se može dodatno prilagoditi na temelju odgovora bolesnika na liječenje prema kliničkim obilježjima nedostatka MCT8.

Potrebu za daljnjim prilagodbama doze potrebno je redovito ponovno procjenjivati u skladu s kliničkom praksom (vidjeti dio 4.4).

Razine TSH i (F)T4 mogu pružiti dodatne informacije za usmjeravanje pojedinačnog doziranja.

Odrasle osobe, adolescenti, djeca i dojenčad s tjelesnom težinom od 10 kg ili više

Titracija i prilagodba doze

Preporučena početna doza za bolesnike tjelesne težine od 10 kg ili više iznosi 350 mikrograma dnevno.

Preporučeni režim titracije doze prikazan je u tablici 1. Dnevnu dozu potrebno je postupno povećavati za 350 mikrograma svaka dva tjedna sve dok se ne dosegne doza održavanja. Općenito se preporučuje titracija doze dok razina T3 u serumu ne bude ispod srednje vrijednosti uobičajenog raspona za dob. Manji koraci postupnog povećanja doze (polovica tablete) mogu se primijeniti kada se bolesnik približava ciljanim razinama T3 u serumu, prema potrebi. Doza se može dodatno prilagoditi na temelju odgovora bolesnika na liječenje prema kliničkim obilježjima nedostatka MCT8. Ukupnu dnevnu dozu potrebno je primjenjivati u 1 do 3 doze, raspoređenu tijekom dana (npr. ujutro, sredinom dana, navečer).

Tablica 1. Preporučeni režim titracije doze u bolesnika s tjelesnom težinom od 10 kg ili više

Titracija	Ukupna dnevna doza (u mikrogramima)	Broj tableta na dan
Početna doza	350	1
2. tjedan	700	2
4. tjedan	1050	3
6. tjedan	1400	4
8. tjedan	1750	5
10. tjedan	2100	6
Titraciju doze potrebno je nastaviti u koracima od 350 mikrograma dok se ne dosegne doza održavanja. Ne preporučuje se premašivanje dnevne doze od 80 mikrograma/kg u bolesnika tjelesne težine između 10 i 40 kg; 60 mikrograma/kg u bolesnika tjelesne težine između 40 i 60 kg; i 50 mikrograma/kg u bolesnika tjelesne težine veće od 60 kg.		

Djeca i dojenčad s tjelesnom težinom manjom od 10 kg

Titracija i prilagodba doze

Preporučena početna doza za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 10 kg iznosi 175 mikrograma (polovica tablete) dnevno.

Preporučeni režim titracije doze prikazan je u tablici 2. Dnevnu dozu potrebno je postupno povećavati za 175 mikrograma svaka dva tjedna sve dok se ne dosegne doza održavanja. Općenito se preporučuje titracija doze dok razina T3 u serumu ne bude ispod srednje vrijednosti uobičajenog raspona za dob. Doza se može dodatno prilagoditi na temelju odgovora bolesnika na liječenje prema kliničkim obilježjima nedostatka MCT8. Ukupnu dnevnu dozu potrebno je primjenjivati u 1 do 3 doze, raspoređenu tijekom dana (npr. ujutro, sredinom dana, navečer).

Tablica 2. Preporučeni režim titracije doze u bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 10 kg

Titracija	Ukupna dnevna doza (u mikrogramima)	Broj tableta na dan
Početna doza	175	0,5
2. tjedan	350	1
4. tjedan	525	1,5
6. tjedan	700	2
8. tjedan	875	2,5
10. tjedan	1050	3
Titraciju doze potrebno je nastaviti u koracima od 175 mikrograma dok se ne dosegne doza održavanja. Ne preporučuje se prekoračiti dnevnu dozu od 100 mikrograma/kg u bolesnika tjelesne težine manje od 10 kg.		

Doza održavanja

Doza lijeka Emcitate titrira se pojedinačno dok se ne dosegne doza održavanja. Općenito se preporučuje titracija doze dok razina T3 u serumu ne bude ispod srednje vrijednosti uobičajenog raspona za dob. Doza se može dodatno prilagoditi na temelju odgovora bolesnika na liječenje prema kliničkim obilježjima nedostatka MCT8. Potrebu za daljnjim prilagodbama doze potrebno je redovito ponovno procjenjivati u skladu s kliničkom praksom (vidjeti dio 4.4).

Propuštena ili odgođena doza

Ako se doza propusti, a do sljedeće predviđene doze ima više od 4 sata, potrebno ju je uzeti što je prije moguće. Ako je doza propuštena, a sljedeća je doza predviđena u roku od 4 sata ili manje, dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu potrebno je uzeti u skladu s redovnim rasporedom.

Laboratorijska ispitivanja (mjerenja T3)

Preporučuje se mjerenje pojedinačnih razina T3 metodom tekućinske kromatografije u sprezi s tandemskom spektrometrijom masa (LC/MS/MS). Tiratrikol unakrsno reagira s T3 kada se procjenjuje imunološkim testom, što može dovesti do nepouzdanih rezultata ispitivanja. Potrebno je zatražiti stručni savjet za tumačenje rezultata ispitivanja pri uvođenju, titriranju i prilagodbi doze tiratrikola metodom imunološkog testa (vidjeti dio 4.4).

Hipermetabolički znakovi i simptomi

Ako se hipermetabolički znakovi i simptomi (kao što su hiperhidroza, razdražljivost, anksioznost, nesanicu, noćne more, hipertermija, tahikardija, prolazna povišenja sistoličkog krvnog tlaka ili proljev) pojave prvi put ili pogoršaju, a ne povuku se u roku od 2 tjedna, dozu treba smanjiti u skladu s koracima u režimu titracije doze sve dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti tablicu 1. ili tablicu 2.). Nakon uklanjanja hipermetaboličkih znakova i simptoma titracija doze može se nastaviti prema kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U tih se bolesnika preporučuje pažljiva titracija doze i redovito praćenje koncentracija T3 u serumu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U tih se bolesnika preporučuje pažljiva titracija doze i redovito praćenje koncentracija T3 u serumu (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za peroralnu primjenu ili primjenu kroz gastroenteralnu sondu za hranjenje.

Peroralna primjena

Emcitate tablete za oralnu suspenziju predviđene su za disperziju u vodi prije gutanja.

Disperziju je potrebno pripremiti u za to namijenjenoj maloj čaši disperzijom tablete(a) (najviše 4 tablete pri svakom doziranju) u 30 ml vode za piće, miješanjem čajnom žličicom tijekom 1 minute. Ne smiju se upotrebljavati druge tekućine. Disperzija treba biti mutno bijele boje. Disperziju je zatim potrebno izvući iz čaše oralnom štrcaljkom od 40 ml i odmah je peroralno štrcaljkom dati bolesniku. Mora se osigurati da se klip polako i nježno gurne prema dolje kako bi se disperzija nježno uštrcala u unutarnji dio obraza bolesnika.

U čašu je potrebno dodati dodatnih 10 ml vode za piće i miješati čajnom žličicom otprilike 5 sekundi kako bi se osiguralo da se preostali lijek dispergira. Ova disperzija mora se izvući iz čaše istom štrcaljkom i odmah dati bolesniku.

Kroz gastroenteralnu sondu za hranjenje

Emcitate se može primjenjivati kroz gastroenteralnu sondu za hranjenje.

Pripremu disperzije potrebno je provesti kako je prethodno opisano za peroralnu primjenu.

Prije primjene mora se osigurati da gastroenteralna sonda za hranjenje nije začepljena te se moraju slijediti upute za odabranu gastroenteralnu sondu za hranjenje u pogledu postupaka ispiranja, primjene i pranja.

Sadržaj štrcaljke potrebno je odmah primijeniti u gastroenteralnu sondu za hranjenje (30 ml + 10 ml za sve dobne skupine).

Za dodatne informacije o primjeni kroz gastroenteralnu sondu za hranjenje i stabilnosti disperzije vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipertireoza zbog drugih razloga osim nedostatka MCT8 (npr. Gravesova bolest).

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperm metabolički znakovi i simptomi

Na početku liječenja lijekom Emcitate i/ili tijekom titracije doze može doći do nove pojave ili pogoršanja hiperm metaboličkih znakova i simptoma, kao što su hiperhidroza, razdražljivost, anksioznost, nesanica, noćne more, hipertermija, tahikardija, prolazna povišenja sistoličkog krvnog tlaka ili proljev (vidjeti dio 4.8). Ti su znakovi i simptomi obično prolazni i povuku se spontano u roku od nekoliko dana. Ako se hiperm metabolički znakovi i simptomi ne povuku u roku od 2 tjedna, dozu treba smanjiti u skladu s koracima u režimu titracije doze (vidjeti dio 4.2). Nakon nestanka hiperm metaboličkih znakova i simptoma titracija doze može se nastaviti prema kliničkoj potrebi.

Srčana bolest

Tijekom titracije doze potrebno je primijeniti oprez u bolesnika oboljelih od srčane bolesti jer oni mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s hiperm metaboličkim stanjem (vidjeti dio 4.8).

Interferencija s laboratorijskim ispitivanjima

Tiratrikol unakrsno reagira s T3 ako se procjenjuje imunološkim testom, što može dovesti do nepouzdanih rezultata ispitivanja. Preporučuje se primjena metode LC/MS/MS za mjerenje razina T3. Potrebno je paziti ako se primjenjuje metoda imunološkog testiranja. Pri određivanju ili prilagodbi doze tiratrikola potrebno je slijediti posebne smjernice za tumačenje rezultata ispitivanja T3 (vidjeti dio 4.2).

Dijabetes

Potrebno je primjenjivati oprez u bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Emcitate u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. U tih je bolesnika potrebna posebna skrb (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Emcitate u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. U tih je bolesnika potrebna posebna skrb (vidjeti dio 4.2).

Pogrešna primjena radi smanjenja težine

Tiratrikol se ne smije uzimati za smanjenje tjelesne težine. Može prouzročiti ozbiljne ili po život opasne nuspojave, posebice u kombinaciji s orlistatom (vidjeti dio 4.5 pod naslovom „Orlistat”).

Laktoza

Tablete lijeka Emcitate sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku tiratrikola

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija kojima se procjenjuje učinak drugih lijekova na tiratrikol. Moguće interakcije opisane u nastavku temelje se na *in vitro* karakterizaciji tiratrikola i na poznatim farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim interakcijama tireomimetika s drugim lijekovima, a nisu posebno ispitane s tiratrikolom.

Istodobna primjena uz mjere opreza

Lijekovi koji mogu utjecati na apsorpciju tiratrikola

Antacidi, ugljen, kalcij, kationske smole (npr. kolestiramin), željezo, sukralfat i druga gastrointestinalna sredstva mogu utjecati na gastrointestinalnu apsorpciju tiratrikola. Te je lijekove potrebno primjenjivati prije ili nakon tiratrikola (više od 2 sata prije ili poslije, ako je moguće). U slučaju kolestiramina, tiratrikol je potrebno uzimati 1 sat prije ili 4 sata nakon doze smole. Možda će biti potrebna prilagodba doze tiratrikola kako bi se postigao željeni učinak.

Inhibitori protonske pumpe (IPP-i)

Istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe može prouzročiti smanjenje apsorpcije hormona štitnjače zbog povećanja želučanog pH-a uzrokovanog IPP-ima, kao što su omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lansoprazol. Potrebno je pratiti koncentracije T3 u serumu i razmotriti prilagodbu doze tiratrikola pri započinjanju, promjeni ili prekidu liječenja IPP-ima.

Sevelamer

Sevelamer može smanjiti koncentraciju hormona štitnjače i dovesti do smanjene djelotvornosti tiratrikola. Sevelamer je potrebno uzeti više od 2 sata prije ili nakon primjene tiratrikola.

Lijekovi s učinkom induciranja enzima, uključujući antiepileptike

Lijekovi koji mogu inducirati enzimski sustav u jetri, kao što su barbiturati, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifampicin ili lijekovi koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*), mogu povećati klirens tiratrikola u jetri. Potrebno je pratiti koncentracije T3 u serumu i razmotriti prilagodbu doze

tiratrikola pri započinjanju, promjeni ili prekidu režima antiepileptičkog liječenja ili uzimanja drugih tvari koji induciraju enzime.

Antimalarici

Istodobna primjena tiratrikola i antimalarika (klorokin, progvanil) može uzrokovati klinički hipotireoidizam. Možda će biti potrebno praćenje koncentracija T3 u serumu i prilagodba doze tiratrikola tijekom i nakon liječenja antimalaricima.

Lijekovi koji mogu utjecati na vezivanje tiratrikola/T3 u plazmi

Poznato je da anabolički steroidi i glukokortikoidi smanjuju koncentraciju globulina koji veže tiroksin (engl. *thyroxine-binding globulin*, TBG) u serumu i mogu dovesti do niže koncentracije T3 i tiratrikola u serumu.

Salicilati, antikoagulansi, protuupalni lijekovi i antikonvulzivni lijekovi mogu uzrokovati otpuštanje T3 vezanog na proteine, a potencijalno i tiratrikola, iz TBG-a, što dovodi do promjene razina hormona štitnjače u serumu, tj. niže ukupne koncentracije, ali slobodne koncentracije hormona se ne mijenjaju.

Nekontracepcijski estrogeni

Nekontracepcijski estrogen i lijekovi koji sadrže estrogen (uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju) mogu povećati potrebu za dozom liječenja tiratrikolom.

Orlistat

Orlistat može smanjiti apsorpciju tiratrikola, što može dovesti do hipotireoze (potrebno je pratiti promjene u funkciji štitnjače).

Učinak tiratrikola na farmakokinetiku drugih lijekova

Istodobna primjena uz mjere opreza

Na temelju *in vitro* podataka postoji indikacija da tiratrikol može inducirati CYP3A4 na razini crijeva te je stoga lijekove s uskim terapijskim indeksima koji ovise o CYP3A4, uključujući, između ostalih, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivate ergota, fentanil, pimoziđ, kinidin, sirolimus, takrolimus, atorvastatin, lovastatin i simvastatin, potrebno primjenjivati s oprezom. Slične mjere opreza potrebno je primijeniti na druge tvari za koje je poznato da u pogledu metabolizma ovise o CYP3A4. Lijekove koji su supstrati efluksnih transportera P-glikoproteina (P-gp) ili proteina rezistencije raka dojke (BCRP) s uskim terapijskim indeksima također je potrebno primjenjivati s oprezom.

Farmakodinamičke interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena

Drugi lijekovi koji se koriste za liječenje stanja štitnjače

Uzimanje tiratrikola u kombinaciji s drugim tiromimetičkim lijekovima ili drugim lijekovima za liječenje stanja štitnjače (npr. levotiroksin, propiltiouracil i karbimazol) može povećati rizik od simptoma hipertireoze ili hipotireoze.

Psihostimulansi

Primjena psihostimulansa (npr. kofeina, inhibitora ponovnog unosa norepinefrina i dopamina (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*, NDRI) i amfetamina) u kombinaciji s visokim dozama tiratrikola može dovesti do povećanja srčane frekvencije i krvnog tlaka. Ne preporučuje se istodobna primjena psihostimulansa i tiratrikola.

Istodobna primjena uz mjere opreza

Antidiijabetički lijekovi

Tiratrikol može smanjiti razinu glukoze u krvi. Dozu antidiijabetičkih lijekova možda će biti potrebno prilagoditi ako se primjenjuju istodobno s tiratrikolom. Potrebno je periodično praćenje glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Učinak antikoagulantne terapije može se povećati tijekom liječenja tiratrikolom. To može povećati rizik od krvarenja. Dozu antikoagulantne terapije možda će biti potrebno prilagoditi ako se primjenjuje istodobno s tiratrikolom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nedostatak MCT8 je X-vezana bolest koja gotovo isključivo zahvaća muškarce.

Trudnoća

Tiratrikol prolazi kroz posteljicu. Ne postoje podaci o primjeni tiratrikola u trudnica ili su podaci ograničeni. Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Emcitate je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tiratrikol/metaboliti u ljudsko mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja lijekom Emcitate uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanje na štakorima nije pokazalo utjecaj na plodnost i sposobnost parenja (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Emcitate ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom tiratrikola bile su hiperhidroza (7 %), proljev (6 %), razdražljivost (2 %), anksioznost (2 %) i noćne more (2 %). Te su se reakcije obično pojavile na početku liječenja i/ili kada je doza povećana i uglavnom su nestale u roku od nekoliko dana.

Tablični popis nuspojava

Procjena sigurnosti tiratrikola temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Psihijatrijski poremećaji	Razdražljivost Anksioznost Noćne more Nesanica	Često Često Često Nepoznato
Srčani poremećaji	Tahikardija	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Hipertermija	Nepoznato

Opis odabranih nuspojava*Hipermetabolički znakovi i simptomi*

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s nedostatkom MCT8 opažene nuspojave hiperhidroze, razdražljivosti, anksioznosti i noćnih mora pojavile su se istodobno sa započinjanjem liječenja ili izmjenom doze. U svim slučajevima te su reakcije bile blage i povukle su se spontano.

Na početku liječenja tiratrikolom i/ili tijekom titracije doze može doći do nove pojave ili pogoršanja hipermetaboličkih znakova i simptoma, kao što su hiperhidroza, razdražljivost, anksioznost, nesanica, noćne more, hipertermija, tahikardija, prolazna povišenja sistoličkog krvnog tlaka ili proljev (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti procijenjeni su u 63 bolesnika u dobi između 0 i 17 godina kombinirano u ispitivanjima Triac Trial I i Triac Trial II. Trideset (30) bolesnika bilo je mlađe od 2 godine na početku liječenja, 25 bolesnika bilo je u dobi od 2 do 11 godina, a 8 bolesnika bilo je u dobi od 12 do 17 godina. Podaci iz kliničkih ispitivanja ne upućuju na to da se sigurnosni profil u bilo kojoj podskupini pedijatrijske populacije razlikuje od sigurnosnog profila u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

U slučajevima predoziranja mogu se pojaviti znakovi i simptomi hipermetaboličkog stanja. Smanjenje doze lijeka Emcitate ili privremeni prekid liječenja ublažavaju te simptome.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: hormoni štitnjače, ATK oznaka: H03AA04

Mehanizam djelovanja

Tiratrikol (3,3',5-trijodotirooctena kiselina) prirodno je cirkulirajući metabolit aktivnog hormona štitnjače (T3) s visokim stupnjem strukturne sličnosti i slijedi jednak put razgradnje prema dolje (dejodinacija i konjugacija) te eliminacije putem žuči i mokraće. Tiratrikol je biološki aktivan, veže se

s visokim afinitetom za receptore hormona štitnjače TR α i TR β te ima slične biološke učinke kao i T3, iako s različitom specifičnošću tkiva. Dokazano je da tiratrikol može ući u stanice ovisne o MCT8 bez funkcionalnog MCT8 transportera, za razliku od T3 i T4. Tiratrikol stoga može zamijeniti T3 u tkivima ovisnima o MCT8 i ponovno uspostaviti normalnu aktivnost hormona štitnjače u tkivima.

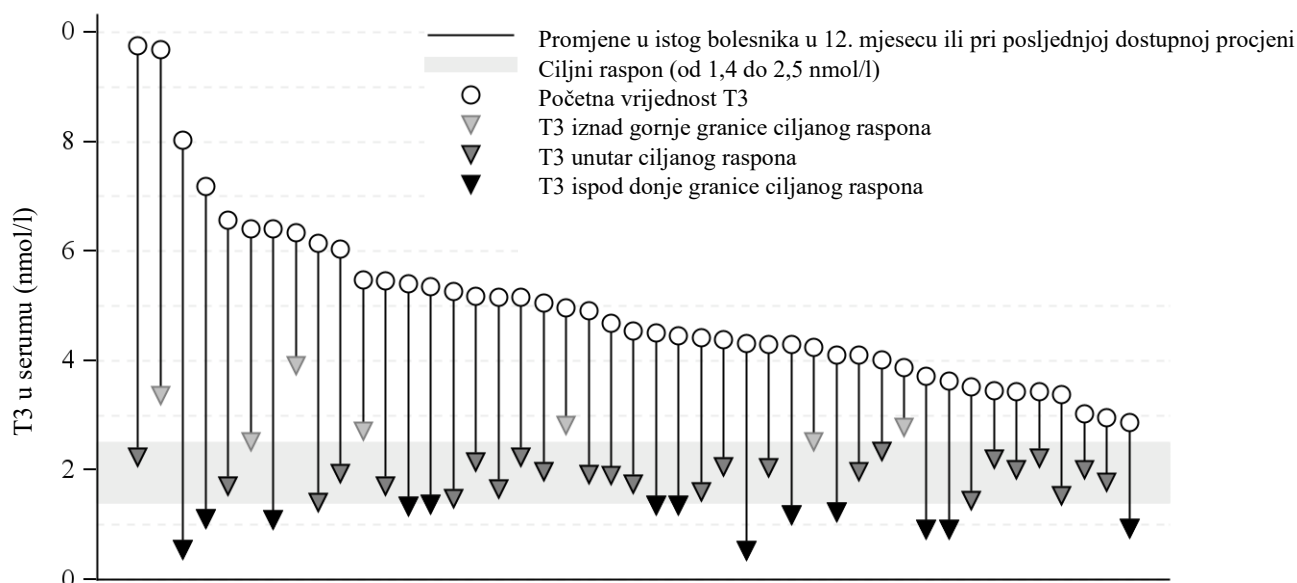
Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak tiratrikola u liječenju bolesnika s nedostatkom MCT8 procijenjen je u okviru otvorenog multicentričnog ispitivanja s jednom skupinom (Triac Trial I) provedenog na 46 bolesnika liječenih do 12 mjeseci pojedinačno titriranom dozom tiratrikola na temelju koncentracija T3 u serumu (ciljni raspon od 1,4 do 2,5 nmol/l). Medijan dobi bolesnika koji su sudjelovali iznosio je 7,1 godina, u rasponu od 10 mjeseci do 66,8 godina. Četrdeset (40) bolesnika liječeno je najmanje 12 mjeseci. Medijan primijenjene dnevne doze održavanja iznosio je 700 mikrograma (38,9 mikrograma/kg tjelesne težine) u rasponu od 350 mikrograma do 2100 mikrograma. Liječenje tiratrikolom smanjilo je srednju vrijednost koncentracije T3 u serumu s 4,97 nmol/l na početku liječenja na 1,82 nmol/l u 12. mjesecu (ciljni raspon od 1,4 do 2,5 nmol/l). U svih 45 bolesnika s vrijednostima T3 nakon početne vrijednosti došlo je do smanjenja od početne vrijednosti do 12. mjeseca ili posljednje dostupne procjene. U 12. mjesecu ili posljednjoj dostupnoj procjeni, 25 od 45 bolesnika (56 %) postiglo je razine T3 u serumu unutar ciljnog raspona, 13 od 45 bolesnika (29 %) imalo je razine T3 ispod ciljnog raspona, a 7 od 45 bolesnika (16 %) imalo je razine T3 u serumu iznad ciljnog raspona. Rezultati za primarnu mjeru ishoda prikazani su u tablici 4. i na slici 1.

Tablica 4. Srednja vrijednost promjene T3 u serumu od početne vrijednosti do 12. mjeseca u ispitivanju Triac Trial I (populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT))

Varijabla	N	Početna srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost u 12. mjesecu (SD)	Srednja vrijednost razlike [95 % CI]	p-vrijednost
T3 u serumu (nmol/l)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	< 0,0001

Slika 1. Koncentracije T3 u serumu pri početnoj vrijednosti i u 12. mjesecu u ispitivanju Triac Trial I (ITT populacija)



Tablica 5. Drugi hormoni štitnjače – analiza srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti do 12. mjeseca u ispitivanju Triac Trial I (ITT populacija)

Varijabla	N	Početna srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost u 12. mjesecu (SD)	Srednja vrijednost razlike [95 % CI]	p-vrijednost
TSH (mU/l)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 [-2,39; -1,39]	< 0,0001
Slobodni T4 (pmol/l)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28 [-7,15; -5,41]	< 0,0001
Ukupni T4 (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

U ispitivanju Triac Trial I je Z-vrijednost srednje vrijednosti tjelesne težine po dobi za MCT8 (usporedbom bolesnika s MCT8 liječenih tiratrikolom s neliječnim bolesnicima s MCT8) povećana s 0,46 na početku ispitivanja na 0,96 u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene 0,51; 95 % CI: 0,25; 0,76), dok se Z-vrijednost srednje vrijednosti tjelesne težine po dobi (usporedbom bolesnika s MCT8 liječenih tiratrikolom i normalne populacije) blago povećala s -2,85 na početku ispitivanja na -2,63 u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene 0,22; 95 % CI: -0,01; 0,45). Rezultati u bolesnika koji su na početku ispitivanja imali gastroenteralnu sondu za hranjenje i onih koji je nisu imali bili su slični. Ukupno u 40 od 45 bolesnika (89 %) došlo je do povećanja tjelesne težine, 28 od 45 bolesnika (62 %) imalo je višu Z-vrijednost tjelesne težine po dobi, a 28 od 36 bolesnika (78 %) imalo je višu Z-vrijednost tjelesne težine po dobi za MCT8.

U bolesnika mlađih od 2,5 godina, na temelju malog broja pojedinaca, Z-vrijednost srednje vrijednosti tjelesne težine po dobi za MCT8 povećala se s -0,10 na početku ispitivanja na 0,41 u 12. mjesecu (n = 3), dok se Z-vrijednost srednje vrijednosti tjelesne težine po dobi blago povećala s -1,65 na početku na -1,61 u 12. mjesecu (n = 4).

Srednja vrijednost srčane frekvencije u mirovanju smanjila se s početne vrijednosti od 112,4 otk./min na 103,5 otk./min u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -8,9 otk./min; 95 % CI: -15,6; -2,3), dok se Z-vrijednost srednje vrijednosti srčane frekvencije po dobi (usporedbom bolesnika s nedostatkom MCT8 liječenih tiratrikolom s normalnom populacijom) smanjila s 1,72 na početku ispitivanja na 1,38 u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -0,33; 95 % CI: -0,77; 0,10). U bolesnika s tahikardijom na početku ispitivanja srednja vrijednost srčane frekvencije u mirovanju smanjila se s 131,4 otk./min na početku ispitivanja na 109,6 otk./min u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -21,9 otk./min; 95 % CI: -30,0; -13,8), dok se Z-vrijednost srednje vrijednosti srčane frekvencije po dobi smanjila s 2,80 na početku ispitivanja na 1,75 u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -1,05; 95 % CI: -1,55; -0,54). U ukupno 23 od 34 bolesnika (67 %) došlo je do smanjenja srčane frekvencije u mirovanju. U bolesnika s tahikardijom na početku ispitivanja, u 15 od 16 (94 %) bolesnika zabilježeno je smanjenje srčane frekvencije u mirovanju.

Srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka smanjila se s početne vrijednosti od 107,1 mmHg na 103,0 mmHg u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -4,1 mmHg; 95 % CI: -8,1; 0,1). U hipertenzivnih bolesnika, srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka smanjila se s početne vrijednosti od 110,9 mmHg na 102,5 mmHg u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -8,4 mmHg; 95 % CI: -11,7; -5,0). Postotak bolesnika s hipertenzijom smanjen je s 40 % u početku ispitivanja na 17 % u 12. mjesecu (p = 0,02). U ukupno 24 od 35 bolesnika (69 %) došlo je do smanjenja sistoličkoga krvnog tlaka. U bolesnika s hipertenzijom na početku ispitivanja, u 12 od 12 (100 %) došlo je do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka.

U ispitivanju Triac Trial I, u svih bolesnika (45 od 45; 100 %) došlo je do poboljšanja u najmanje jednoj od varijabli: tjelesna težina, srčana frekvencija u mirovanju ili sistolički krvni tlak te je u 31 od 45 (69 %) došlo do poboljšanja u najmanje dvije od tih triju varijabli. U ukupno 39 od 45 bolesnika (87 %) došlo je do poboljšanja u barem jednoj od varijabli: Z-vrijednost tjelesne težine po dobi za

MCT8, Z-vrijednost srčane frekvencije u mirovanju ili Z-vrijednost sistoličkog krvnog tlaka, a u 21 od 45 (47 %) u najmanje dvije od tih triju varijabli.

Srednja vrijednost broja preranih atrijskih kontrakcija izmjerenih 24-satnim EKG-om smanjila se s 899,7 preranih atrijskih kontrakcija u 24 sata na početku ispitivanja na 313,9 preranih atrijskih kontrakcija u 24 sata u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene -586; 95 % CI: -955; -217).

Koncentracije kreatin kinaze povećale su se sa 108 U/l na početku ispitivanja na 160,7 U/l u 12. mjesecu (srednja vrijednost promjene 52,7; 95 % CI: 27,3; 78,1; $p = 0,0001$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija tiratrikola nakon peroralnog doziranja je brza s medijanom t_{max} od 0,5 sati nakon doza između 175 i 1050 mikrograma u zdravih dobrovoljaca koji su bili natašte.

Distribucija

In vitro vezanje tiratrikola na proteine plazme visoko je, a vezanje na proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99 %. Bioraspoloživost tiratrikola (F) iznosila je 67 ± 6 %, što upućuje na to da se tiratrikol dobro apsorbira iz gastrointestinalnog (GI) trakta.

Biotransformacija

Tiratrikol je prirodno cirkulirajući metabolit aktivnog T3 s visokim stupnjem strukturne sličnosti i slijedi isti metabolički put. Glavni metabolički put tiratrikola u ljudi sastoji se od postupne dejodinacije, sulfatacije i glukuronidacije uglavnom u jetri, slično kao T3.

Eliminacija

Nakon C_{max} , koncentracije u serumu smanjivale su se na općenito dvofazan način i ostale su mjerljive do između 3 i 48 sati nakon doze. Geometrijska srednja vrijednost $t_{1/2}$ iznosila je između 13,3 i 14,0 sati za doze od 350 mikrograma, odnosno 1050 mikrograma. Tiratrikol se eliminira putem žuči i mokraće.

Linearnost

C_{max} nakon liječenja dozama od 175 mikrograma, 350 mikrograma i 1050 mikrograma (približno od 2 do 13,5 mikrograma / kg tjelesne težine) povećao se razmjerno dozi, dok se površina ispod krivulje (AUC) povećala nešto više nego razmjerno s povećanjem doze.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U kliničkom ispitivanju kojim se proučavao učinak tiratrikola u bolesnika s nedostatkom MCT8, doza je pojedinačno titrirana na temelju razina T3.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena konvencionalna ispitivanja karcinogenog potencijala s tiratrikolom. Tiratrikol nije imao mutageno djelovanje kada je ispitan Amesovim testom za salmonelu i nije pokazao povećanje kromosomskih aberacija kada je testiran *in vitro* i *in vivo*.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja pokazala su embrionalnu smrtnost u kunića te embrionalnu smrtnost i strukturno oštećenje miokarda u štakora. U usporedbi doza u mg/površina tijela, razine bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect-levels*, NOAEL) u ispitivanjima na štakorima bile su nešto niže, a na kunićima nešto više od najviše kliničke doze u odraslih bolesnika.

U ispitivanju provedenom na štakorima u mužjaka i ženki koji su primali visoke i inače toksične doze tiratrikola nisu opaženi učinci na sposobnost parenja ili plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Kalcijev hidrogenfosfat
Kukuruzni škrob
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon disperzije:

Disperzija od 30 ml može se čuvati na temperaturi nižoj od 25 °C do 4 sata u čaši, a zatim se resuspendira miješanjem čajnom žličicom tijekom 1 minute prije primjene.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon disperzije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski blister.

Pakiranje u kojem se nalazi 60 tableta za oralnu suspenziju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se može primijeniti kroz gastroenteralnu sondu za hranjenje.

Lijek je ispitan s pomoću silikonske cjevčice (lumen od 12 Fr, najveća duljina 34 cm) za perkutanu endoskopsku gastrostomiju (PEG) i nazogastričnih (NG) poliuretanskih cjevčica (lumena od 6 i 8 Fr, najveća duljina 56 cm). Ovaj lijek nije ispitan s drugim vrstama cjevčica ili materijala za cjevčice.

Preporučuje se količina (vode) za ispiranje od 3 ml.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1897/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95520 Osny
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Emcitate 350 mikrograma tablete za oralnu suspenziju
tiratrikol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 350 mikrograma tiratrikola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

60 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1897/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emcitate

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

PVC/ALU blister

1. NAZIV LIJEKA

Emcitate 350 mikrograma tablete za oralnu suspenziju
tiratrikol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Rare Thyroid Therapeutics

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Emcitate 350 mikrograma tablete za oralnu suspenziju tiratrikol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Emcitate i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emcitate
3. Kako uzimati Emcitate
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emcitate
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emcitate i za što se koristi

Emcitate sadrži djelatnu tvar tiratrikol i pripada skupini lijekova koji se zovu hormoni štitnjače.

Emcitate se koristi za liječenje tireotoksikoze u bolesnika s nedostatkom MCT8 (Allan-Herndon-Dudley sindrom).

Do tireotoksikoze kod nedostatka MCT8 dolazi zbog toga što protein u tijelu, koji se naziva MCT8, ne djeluje kako bi trebao. Zbog toga se hormoni štitnjače ne mogu kretati u stanice u tijelu i iz njih, što može uzrokovati probleme u tijelu i mozgu. Djelatna tvar lijeka Emcitate, tiratrikol, vrlo je slična prirodnom hormonu štitnjače u tijelu zvanom T3. Za razliku od prirodnog T3, tiratrikol ne treba MCT8 za kretanje u stanice i iz njih, što pomaže da se različite vrste hormona štitnjače u tijelu dovedu do ispravnih razina.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emcitate

Nemojte uzimati lijek Emcitate

- ako ste alergični na tiratrikol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate stanje koje se naziva hipertireoza (prekomjerno aktivna štitnjača) koje nije uzrokovano nedostatkom MCT8.
- ako ste trudni (pogledajte dio 2., Trudnoća i dojenje).

Nemojte uzimati Emcitate ako se to odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja lijeka Emcitate.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Emcitate ako:

- imate dijabetes
- imate problema sa srcem
- imate problema s jetrom ili bubrezima

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Emcitate.

Emcitate može uzrokovati neke nuspojave koje se nazivaju hipermetabolički simptomi (pogledajte dio 4., Moguće nuspojave). Ako primijetite bilo koji od tih simptoma i ako oni potraju, Vaš liječnik može prilagoditi Vašu dozu lijeka Emcitate. Međutim, nemojte mijenjati dozu bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Emcitate se ne smije uzimati za gubitak tjelesne težine. Može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave, osobito kada se uzima u kombinaciji s orlistatom za gubitak tjelesne težine.

Drugi lijekovi i Emcitate

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati lijek Emcitate i obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- Lijekovi za bolesti štitnjače koji djeluju kao hormoni štitnjače, kao što su levotiroksin, propiltiouracil i karbimazol. Ako ih uzimate zajedno s lijekom Emcitate, razine hormona štitnjače mogle bi biti previsoke ili preniske.
- Psihostimulansi (tvari koje povećavaju aktivnost mozga), kao što su metilfenidat, amfetamini i kofein. Ako se uzimaju s lijekom Emcitate, može se povećati srčana frekvencija i krvni tlak.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), nemojte uzimati Emcitate i obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Neke lijekove treba uzeti znatno prije ili nakon uzimanja lijeka Emcitate jer mogu smanjiti količinu lijeka Emcitate koja se apsorbira u tijelu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Emcitate ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- antacidi
- tablete ugljena
- lijekovi koji sadrže kalcij ili željezo
- sukralfat, lijek za probleme sa želucom
- sevelamerkarbonat, lijek za probleme s bubrezima.

Potrebno ih je uzimati najmanje 2 sata prije ili nakon uzimanja lijeka Emcitate.

- kolestiramin, lijek za snižavanje kolesterola.

Uzimajte lijek Emcitate najmanje 1 sat prije ili 4 sata nakon toga.

Ako niste sigurni odnosi li se navedeno na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Emcitate.

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- lijekove za liječenje dijabetesa – Emcitate može sniziti razinu glukoze u krvi. To znači da Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi dozu lijekova za liječenje dijabetesa.
- lijekove koji razrjeđuju krv – Emcitate može povećati učinak lijekova koji razrjeđuju krv. Zbog toga može doći do učestalijeg krvarenja. Možda će biti potrebno promijeniti dozu tih lijekova.
- Neki lijekovi za epilepsiju (kao što su fenitoin i karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) – mogu povećati brzinu kojom Vaše tijelo razgrađuje lijek Emcitate. Vaš će liječnik možda morati redovito provjeravati Vašu razinu T3 u krvi ako započinjete, mijenjate ili prekidate liječenje tim lijekovima. Možda će biti potrebno promijeniti dozu lijeka Emcitate.
- inhibitore protonske pumpe (kao što su omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lanzoprazol) koji se koriste za smanjenje količine kiseline koju proizvodi želudac – ti inhibitori mogu smanjiti količinu lijeka Emcitate koju apsorbira Vaše tijelo. Možda će biti potrebno promijeniti dozu lijeka Emcitate.
- antimalarike (kao što su klorokin, progvanil) – oni mogu uzrokovati hipotireozu kada se primjenjuju zajedno s lijekom Emcitate. Vaš će liječnik možda morati redovito provjeravati razine T3 u krvi i prilagoditi dozu lijeka Emcitate tijekom i nakon liječenja antimalaricima.

- antibiotske lijekove (koji se upotrebljavaju za liječenje bakterijskih infekcija) kao što su rifampicin i rifabutin. Možda će biti potrebno promijeniti dozu lijeka Emcitate.
- protuupalne lijekove, kortikosteroide (kao što je hidrokortizon) i lijekove protiv boli (kao što su salicilati, acetilsalicilatna kiselina ili naproksen, fenilbutazon i aspirin) – mogu sniziti razine lijeka Emcitate u krvi.
- biljne lijekove (kao što je gospina trava (*Hypericum perforatum*)) – može povećati brzinu kojom Vaše tijelo razgrađuje Emcitate. Vaš će liječnik možda morati redovito provjeravati Vašu razinu T3 u krvi ako započinjete, mijenjate ili prekidate liječenje tim lijekom.
- imunosupresive, lijekove koji se primjenjuju nakon transplantacije organa (kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus) – Emcitate može promijeniti brzinu kojom Vaše tijelo razgrađuje te lijekove.
- lijekove koji snižavaju kolesterol u krvi (kao što su atorvastatin, lovastatin i simvastatin) – Emcitate može promijeniti brzinu kojom Vaše tijelo razgrađuje te lijekove.
- Ako uzimate estrogen ili lijekove koji sadrže estrogen (kao što je hormonska nadomjesna terapija, ali ne i kontracepcijska sredstva), možda će Vam biti potrebna veća doza tiratrikola.
- Lijek za gubitak tjelesne težine orlistat može smanjiti količinu tiratrikola koju Vaše tijelo apsorbira, što može dovesti do niskih razina hormona štitnjače. Vaš će liječnik možda morati provjeriti funkciju vaše štitnjače ako uzimate orlistat s tiratrikolom.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja lijeka Emcitate.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete uzimati Emcitate ako ste trudni jer nije poznato hoće li biti štetan za nerođeno dijete.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja lijeka Emcitate. Ako možete imati dijete, pri uzimanju lijeka Emcitate morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju (kontrolu začeća).

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Emcitate, morate prekinuti liječenje i odmah obavijestiti svog liječnika.

Obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka ako dojite. To je zbog toga što nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik morate odlučiti trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lijekom Emcitate, uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist lijeka Emcitate za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Emcitate ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, vožnje biciklom ili uporabe bilo kakvih alata ili strojeva.

Ako mislite da bi ovaj lijek mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl niti koristiti alate ili strojeve dok se simptomi ne poboljšaju.

Emcitate sadrži laktozu

Emcitate sadrži laktozu, vrstu šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Emcitate

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Liječenje će započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju osoba s rijetkim genetskim bolestima kao što je nedostatak MCT8.

Koliko lijeka Emcitate treba uzimati

Vaš liječnik odlučit će koja je doza odgovarajuća za Vas. Vaša doza lijeka Emcitate ovisi o Vašim razinama hormona štitnjače i tjelesnoj težini.

- Vaša će se doza povećavati svaka dva tjedna sve dok Vaše razine T3 ne budu odgovarajuće za Vašu situaciju.
- Kada uzimate stabilnu dozu lijeka Emcitate, redovito će se provjeravati Vaše razine T3 u krvi. Ako se razine promijene i više nisu prikladne za Vas, Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi Vašu dozu.
- Nemojte mijenjati dozu bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Kada uzimati lijek Emcitate

Kada počnete uzimati dvije ili više tableta dnevno, podijelite doze tijekom dana, primjerice ujutro, sredinom dana i navečer.

Kako uzimati Emcitate

Emcitate tablete za oralnu suspenziju uvijek se trebaju raspršiti u vodi prije upotrebe. Disperziju je potrebno davati kroz usta ili kroz gastroenteralnu cjevčicu za hranjenje.

Za primjenu kroz usta

1. Napravite disperziju u maloj čaši. Ta čaša ne smije se upotrebljavati ni za što drugo.
 - Pomiješajte tabletu ili tablete (ne više od četiri tablete odjednom) u 30 ml vode za piće. Upotrebljavajte samo vodu za piće – nemojte upotrebljavati nikakve druge tekućine.
 - Ako Vam je potrebno pola tablete, prepolovite tabletu duž ureza u sredini tablete.
 - Miješajte čajnom žličicom 1 minutu. Disperzija treba biti mutno bijela. Čajna žličica ne smije se koristiti ni za što drugo.
2. Upotrijebite štrcaljku kako biste izvukli disperziju iz čaše. Štrcaljka se smije upotrebljavati samo za lijek Emcitate.
3. Polako i pažljivo potiskujte klip prema dolje kako biste lijek pažljivo uštrcali unutar obraza i progutali ga.
4. Zatim stavite još 10 ml vode za piće u čašu kako biste promiješali sav preostali lijek.
 - Miješajte čajnom žličicom otprilike 5 sekundi kako biste bili sigurni da se sva preostala disperzija pomiješala.
 - Povucite disperziju iz čaše istom štrcaljkom.
5. Uzmite Emcitate kako je opisano u 3. koraku.

Davanje putem gastroenteralne cjevčice za hranjenje

1. Napravite disperziju u maloj čaši. Ta čaša ne smije se upotrebljavati ni za što drugo.
 - Pomiješajte tabletu ili tablete (ne više od četiri tablete odjednom) u 30 ml vode za piće. Upotrebljavajte samo vodu za piće – nemojte upotrebljavati nikakve druge tekućine.
 - Ako Vam je potrebno pola tablete, prepolovite tabletu duž ureza u sredini tablete.
 - Miješajte čajnom žličicom 1 minutu. Disperzija treba biti mutno bijela. Čajna žličica ne smije se koristiti ni za što drugo.
2. Upotrijebite štrcaljku kako biste izvukli disperziju iz čaše. Štrcaljka se smije upotrebljavati samo za lijek Emcitate.
3. Pažljivo pročitajte upute o upotrebi cjevčice za hranjenje prije nego što date Emcitate i upotrijebite cjevčicu točno kako je propisano.
4. Zatim stavite još 10 ml vode za piće u čašu kako biste promiješali sav preostali lijek.
 - Miješajte čajnom žličicom otprilike 5 sekundi kako biste bili sigurni da se sva preostala disperzija pomiješala.
 - Povucite disperziju iz čaše istom štrcaljkom.
5. Dajte Emcitate kako je propisano za cjevčicu.
6. Isperite i operite kako je propisano za cjevčicu. Preporučuje se količina (vode) za ispiranje od 3 ml.

Ako uzmete više lijeka Emcitate nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Emcitate nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave: brzi otkucaji srca, znojenje, pregrijavanje tijela, osjećaj nervoze, nemogućnost spavanja ili proljev (znakovi hipermetaboličkog stanja).

- Vaš liječnik može smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Emcitate

- Ako zaboravite dozu, možete je uzeti ako do sljedeće doze ima više od 4 sata.
- Ako je sljedeća doza planirana unutar 4 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Emcitate

Nemojte prestati uzimati lijek Emcitate bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti pri primjeni ovog lijeka:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj razdražljivosti
- tjeskoba
- noćne more
- proljev
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- brži otkucaji srca (tahikardija)
- osjećaj prekomjerne topline (hipertermija).

Emcitate može uzrokovati tzv. hipermetaboličke simptome pri početku liječenja ili pri promjeni doze. Simptomi obično ne traju dulje od nekoliko dana, ali odmah trebate obavijestiti svog liječnika ako imate simptome koji mogu biti znak hipermetabolizma, kao što su osjećaj razdražljivosti, tjeskoba, noćne more, prekomjerno znojenje, poteškoće sa spavanjem, osjećaj prekomjerne topline, brži otkucaji srca, privremeno povišenje krvnog tlaka ili proljev. Pogledajte dio 2., Upozorenja i mjere opreza.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava. Također im recite ako mislite da imate bilo kakve druge nuspojave koje nisu na ovom popisu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka. Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

5. Kako čuvati Emcitate

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon raspršivanja:

Disperzija od 30 ml može se čuvati na temperaturi nižoj od 25 °C do 4 sata u čaši, a zatim se resuspendira miješanjem čajnom žličicom tijekom 1 minute prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emcitate sadrži

- Jedna tableta sadrži 350 mikrograma djelatne tvari tiratrikola.
- Ostali sastojci su laktoza hidrat (pogledajte dio 2., „Emcitate sadrži laktozu”), kalcijev hidrogenfosfat, kukuruzni škrob i magnezijev stearat.

Kako Emcitate izgleda i sadržaj pakiranja

Emcitate je bijela, duguljasta tableta (veličina: 10 mm dužine, 5 mm širine) s urezom na obje strane.

Emcitate se isporučuje u blisterima od PVC-a/aluminija, umetnutim u vanjsku kutiju.

Emcitate je dostupan u pakiranjima koja sadrže 60 tableta za oralnu suspenziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Klara Norra Kyrkogata 26

111 22 Stockholm

Švedska

Proizvođač

Cenexi

17 Rue De Pontoise

95529 Osny

Francuska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.