

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emcitate 350 microgrammi compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 350 microgrammi di tiratricolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 19 mg di lattosio (corrispondenti a 20 mg di lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compressa bianca, oblunga (dimensioni: 10 mm di lunghezza, 5 mm di larghezza) con linee di incisione su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Emcitate è indicato per il trattamento della tireotossicosi periferica nei pazienti di qualunque età con deficit congenito del trasportatore 8 dei monocarbossilati (MCT8) (sindrome di Allan-Herndon-Dudley).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici esperti nella gestione di pazienti con malattie genetiche rare come il deficit di MCT8.

Posologia

Il dosaggio di Emcitate deve essere titolato individualmente per ciascun paziente in base ai suoi livelli di ormone tiroideo.

La dose deve essere aumentata gradualmente circa ogni due settimane durante il periodo di titolazione, fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Di norma, si raccomanda di titolare la dose fino a quando il livello di T3 sierica è al di sotto del valore medio dell'intervallo normale per l'età. La dose può essere ulteriormente aggiustata in base alla risposta del paziente alla terapia, in funzione delle caratteristiche cliniche del deficit di MCT8.

La necessità di ulteriori aggiustamenti posologici deve essere rivalutata periodicamente in conformità alla pratica clinica (vedere paragrafo 4.4).

I livelli di TSH e di (F)T4 possono fornire ulteriori informazioni per orientare il dosaggio individuale.

Adulti, adolescenti, bambini e neonati con un peso corporeo pari o superiore a 10 kg

Titolazione e aggiustamento della dose

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore a 10 kg è di 350 microgrammi al giorno.

Nella Tabella 1 è riportato il regime raccomandato di titolazione della dose. La dose giornaliera deve essere aumentata gradualmente di 350 microgrammi ogni due settimane fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Di norma, si raccomanda di titolare la dose fino a quando il livello di T3 sierica è al di sotto del valore medio dell'intervallo normale per l'età. A seconda dei casi, quando un paziente si avvicina ai livelli target di T3 sierica, è possibile procedere con incrementi della dose più ridotti (mezza compressa). La dose può essere ulteriormente aggiustata in base alla risposta del paziente alla terapia, in funzione delle caratteristiche cliniche del deficit di MCT8. La dose giornaliera complessiva deve essere somministrata in 1-3 dosi, distribuite nell'arco della giornata (ad esempio mattina, mezzogiorno, sera).

Tabella 1. Regime raccomandato di titolazione della dose in pazienti con peso corporeo pari o superiore a 10 kg

Titolazione	Dose giornaliera complessiva (microgrammi)	Numero di compresse/die
Dose iniziale	350	1
Settimana 2	700	2
Settimana 4	1 050	3
Settimana 6	1 400	4
Settimana 8	1 750	5
Settimana 10	2 100	6
La titolazione della dose deve proseguire con incrementi di 350 microgrammi fino al raggiungimento della dose di mantenimento. È sconsigliato superare la dose giornaliera di 80 microgrammi/kg nei pazienti con un peso corporeo compreso tra 10 e 40 kg, di 60 microgrammi/kg nei pazienti con un peso corporeo compreso tra 40 e 60 kg e di 50 microgrammi/kg nei pazienti con un peso corporeo superiore a 60 kg.		

Bambini e neonati con peso corporeo inferiore a 10 kg

Titolazione e aggiustamento della dose

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con un peso corporeo inferiore a 10 kg è di 175 microgrammi (mezza compressa) al giorno.

Nella Tabella 2 è riportato il regime raccomandato di titolazione della dose. La dose giornaliera deve essere aumentata gradualmente di 175 microgrammi ogni due settimane fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Di norma, si raccomanda di titolare la dose fino a quando il livello di T3 sierica è al di sotto del valore medio dell'intervallo normale per l'età. La dose può essere ulteriormente aggiustata in base alla risposta del paziente alla terapia, in funzione delle caratteristiche cliniche del deficit di MCT8. La dose giornaliera complessiva deve essere somministrata in 1-3 dosi, distribuite nell'arco della giornata (ad esempio mattina, mezzogiorno, sera).

Tabella 2. Regime raccomandato di titolazione della dose in pazienti con peso corporeo inferiore a 10 kg

Titolazione	Dose giornaliera complessiva (microgrammi)	Numero di compresse/die
Dose iniziale	175	0,5
Settimana 2	350	1
Settimana 4	525	1,5
Settimana 6	700	2

Settimana 8	875	2,5
Settimana 10	1 050	3
La titolazione della dose deve proseguire con incrementi di 175 microgrammi fino al raggiungimento della dose di mantenimento. È sconsigliato superare la dose giornaliera di 100 microgrammi/kg nei pazienti con un peso corporeo inferiore a 10 kg.		

Dose di mantenimento

La dose di Emcitate è titolata individualmente fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Di norma, si raccomanda di titolare la dose fino a quando il livello di T3 sierica è al di sotto del valore medio dell'intervallo normale per l'età. La dose può essere ulteriormente aggiustata in base alla risposta del paziente alla terapia, in funzione delle caratteristiche cliniche del deficit di MCT8. La necessità di ulteriori aggiustamenti posologici deve essere rivalutata periodicamente in conformità alla pratica clinica (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata o ritardata

Se si dimentica una dose e mancano più di 4 ore alla dose successiva prevista, la dose dimenticata deve essere assunta il prima possibile. Se si dimentica una dose e la dose successiva è programmata entro 4 ore, la dose deve essere omessa e la dose successiva deve essere assunta secondo il programma regolare.

Test di laboratorio (misurazioni della T3)

Si raccomanda di misurare i singoli livelli di T3 utilizzando il metodo della cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC/MS/MS). Il tiratricolo ha una reazione crociata con la T3 quando è valutato tramite immunodosaggio, il che può produrre risultati non affidabili dei test. Al momento dell'inizio della terapia, della titolazione e dell'aggiustamento della dose di tiratricolo utilizzando il metodo dell'immunodosaggio, occorre chiedere il parere di esperti per l'interpretazione dei risultati dei test (vedere paragrafo 4.4).

Segni e sintomi di ipermetabolismo

Se segni e sintomi di ipermetabolismo (quali iperidrosi, irritabilità, ansia, insonnia, incubi, ipertermia, tachicardia, aumenti transitori della pressione arteriosa sistolica (SBP) o diarrea) si verificano per la prima volta o peggiorano e non si risolvono entro 2 settimane, la dose deve essere ridotta seguendo i passaggi del regime di titolazione fino alla risoluzione degli stessi (vedere Tabella 1 o Tabella 2). Dopo la risoluzione dei segni e dei sintomi di ipermetabolismo si può riprendere la titolazione della dose, se opportuna dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi specifici in pazienti con compromissione epatica. In tali pazienti si raccomanda un'accurata titolazione della dose e un regolare monitoraggio delle concentrazioni sieriche di T3 (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi specifici in pazienti con compromissione renale. In tali pazienti si raccomanda un'accurata titolazione della dose e un regolare monitoraggio delle concentrazioni sieriche di T3 (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale o somministrazione tramite sonda gastrica per nutrizione.

Uso orale

Le compresse dispersibili di Emcitate devono essere disperse in acqua prima di essere assunte.

La dispersione deve essere preparata in un piccolo bicchiere dedicato, disperdendo la o le compresse (massimo 4 compresse per ciascuna somministrazione) in 30 mL di acqua da bere, mescolando con un cucchiaino per 1 minuto. Non devono essere utilizzati altri liquidi. La dispersione deve essere di colore bianco torbido. La dispersione deve quindi essere prelevata dal bicchiere con una siringa orale da 40 mL e somministrata immediatamente per via orale al paziente con la siringa. Occorre fare in modo di spingere lo stantuffo lentamente e delicatamente verso il basso per spruzzare con delicatezza la dispersione all'interno della guancia del paziente.

Aggiungere al bicchiere ulteriori 10 mL di acqua da bere e mescolare con un cucchiaino per circa 5 secondi, per garantire la dispersione del prodotto residuo. Questa dispersione deve essere prelevata dal bicchiere con la stessa siringa e somministrata immediatamente al paziente.

Mediante una sonda gastrica per nutrizione

Emcitate può essere somministrato mediante una sonda gastrica per nutrizione.

La preparazione della dispersione deve essere effettuata come descritto sopra per l'uso orale.

Prima della somministrazione, occorre assicurarsi che la sonda gastrica per nutrizione sia libera da ostruzioni e che siano seguite le istruzioni della sonda prescelta per quanto riguarda le procedure di lavaggio, somministrazione e risciacquo.

Il contenuto della siringa deve essere somministrato immediatamente nella sonda gastrica per nutrizione (30 mL + 10 mL per tutte le fasce di età).

Per ulteriori informazioni sulla somministrazione mediante sonda gastrica per nutrizione e sulla stabilità della dispersione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertiroidismo per motivi diversi dal deficit di MCT8 (ad esempio malattia di Graves).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Segni e sintomi di ipermetabolismo

All'inizio del trattamento con Emcitate e/o durante la titolazione della dose, può verificarsi la nuova insorgenza o il peggioramento dei segni e dei sintomi di ipermetabolismo, quali iperidrosi, irritabilità, ansia, insonnia, incubi, ipertermia, tachicardia, aumenti transitori della pressione arteriosa sistolica (SBP) o diarrea (vedere paragrafo 4.8). Tali segni e sintomi sono solitamente transitori e si risolvono spontaneamente nell'arco di alcuni giorni. Se i segni e i sintomi di ipermetabolismo non si risolvono entro 2 settimane, la dose deve essere ridotta secondo i passaggi del regime di titolazione (vedere paragrafo 4.2). Dopo la risoluzione dei segni e dei sintomi di ipermetabolismo si può riprendere la titolazione della dose, ove opportuna dal punto di vista clinico.

Malattie cardiache

Procedere con cautela durante la titolazione della dose nei pazienti con malattie cardiache, in quanto possono essere esposti a un maggiore rischio di reazioni avverse associate a uno stato ipermetabolico (vedere paragrafo 4.8).

Interferenza con esami di laboratorio

Il tiratricolo ha una reazione crociata con la T3 quando è valutato tramite immunodosaggio, il che può produrre risultati non affidabili dei test. Si raccomanda di utilizzare un metodo LC/MS/MS per misurare i livelli di T3. Occorre prestare attenzione se si utilizza un metodo di immunodosaggio. Nel determinare o aggiustare la dose di tiratricolo, seguire linee guida specifiche per l'interpretazione dei risultati dei test della T3 (vedere paragrafo 4.2).

Diabete

Usare cautela nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Emcitate in pazienti con compromissione epatica non sono state studiate. In questi pazienti occorre prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di Emcitate in pazienti con compromissione renale non sono state studiate. In questi pazienti occorre prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.2).

Uso improprio per la riduzione del peso

Il tiratricolo non deve essere assunto per la riduzione del peso. Può causare effetti indesiderati gravi o potenzialmente letali, in particolare in associazione con orlistat (vedere paragrafo 4.5 alla voce "Orlistat").

Lattosio

Le compresse di Emcitate contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica del tiratricolo

Non sono stati effettuati studi clinici di interazione per valutare l'effetto di altri medicinali sul tiratricolo. Le potenziali interazioni descritte di seguito si basano sulla caratterizzazione *in vitro* del tiratricolo e sulle interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche note dei farmaci tireomimetici con altri medicinali e non sono state specificamente studiate con il tiratricolo.

Uso concomitante con precauzione

Medicinali che possono influenzare l'assorbimento del tiratricolo

Antiacidi, carbone vegetale, calcio, resine cationiche (ad es. colestiramina), ferro, sucralfato e altri farmaci gastrointestinali possono interferire con l'assorbimento gastrointestinale del tiratricolo. Questi trattamenti devono essere assunti prima o dopo il tiratricolo (più di 2 ore prima o dopo, se possibile). Nel caso della colestiramina, il tiratricolo deve essere assunto 1 ora prima o 4 ore dopo la dose di

resina. Per ottenere l'effetto desiderato può essere necessario un aggiustamento della dose di tiratricolo.

Inibitori della pompa protonica (PPI)

La co-somministrazione con PPI può causare una riduzione dell'assorbimento degli ormoni tiroidei, per effetto dell'aumento del pH intragastrico causato da PPI quali omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo e lansoprazolo. Al momento di avviare, modificare o interrompere il trattamento con PPI, occorre monitorare le concentrazioni sieriche di T3 e prendere in considerazione l'adeguamento della dose di tiratricolo.

Sevelamer

Il sevelamer può ridurre la concentrazione degli ormoni tiroidei e di conseguenza l'efficacia del tiratricolo. Il sevelamer deve essere assunto più di 2 ore prima o dopo la somministrazione del tiratricolo.

Medicinali con effetto di induzione enzimatica, compresi gli antiepilettici

I medicinali che possono indurre il sistema enzimatico nel fegato, come i barbiturici, la fenitoina, la carbamazepina, la rifabutina, la rifampicina o i prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono aumentare la clearance epatica del tiratricolo. Al momento di avviare, modificare o interrompere un regime terapeutico antiepilettico o altri farmaci che inducono il sistema enzimatico, occorre monitorare le concentrazioni sieriche di T3 e prendere in considerazione l'adeguamento della dose di tiratricolo.

Medicinali antimalarici

L'uso concomitante di tiratricolo e di medicinali antimalarici (cloroquina, proguanil) può causare ipotiroidismo clinico. Durante e dopo la terapia con medicinali antimalarici può essere necessario monitorare le concentrazioni sieriche di T3 e aggiustare la dose di tiratricolo.

Medicinali che possono influenzare il legame plasmatico di tiratricolo/T3

È noto che gli steroidi anabolizzanti e i glucocorticoidi riducono la concentrazione sierica della globulina legante la tiroxina (TBG) abbassando, di conseguenza, la concentrazione sierica di T3 e tiratricolo.

Salicilati, anticoagulanti, antinfiammatori e anticonvulsivanti possono causare uno spostamento del sito di legame proteico di T3, e potenzialmente del tiratricolo, dalla TBG, alterando in tal modo i livelli sierici degli ormoni tiroidei, ossia abbassando le concentrazioni totali ma lasciando inalterate le concentrazioni libere.

Estrogeni non contraccettivi

Gli estrogeni non contraccettivi e i prodotti contenenti estrogeni (compresa la terapia ormonale sostitutiva) possono aumentare la dose di trattamento necessaria con tiratricolo.

Orlistat

L'orlistat può ridurre l'assorbimento di tiratricolo, con conseguente ipotiroidismo (occorre monitorare eventuali variazioni della funzionalità tiroidea).

Effetto del tiratricolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Uso concomitante con precauzione

I dati *in vitro* indicano che il tiratricolo può essere induttore del CYP3A4 a livello intestinale e pertanto i medicinali con indici terapeutici ristretti che dipendono dal CYP3A4, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: alfentanil, cisapride, ciclosporina, derivati dell'ergot, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus, atorvastatina, lovastatina e simvastatina, devono essere utilizzati con prudenza. Precauzioni simili devono essere applicate ad altri farmaci il cui metabolismo dipende dal CYP3A4. Anche i medicinali che sono substrati dei trasportatori di efflusso P-

glicoproteina (P-gp) o proteina di resistenza al carcinoma mammario (BCRP) con indici terapeutici ristretti devono essere utilizzati con cautela.

Interazioni farmacodinamiche

Usi concomitanti sconsigliati

Altri medicinali utilizzati per il trattamento delle patologie della tiroide

L'assunzione di tiratricolo in associazione con altri medicinali tireomimetici o altri medicinali impiegati per il trattamento di patologie della tiroide (ad esempio levotiroxina, propiltiouracile e carbimazolo) può accrescere il rischio di sintomi di ipertiroidismo o ipotiroidismo.

Psicostimolanti

La somministrazione di psicostimolanti (ad es. caffeina, inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRI) e anfetamine) in associazione con dosi elevate di tiratricolo può causare un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. L'uso concomitante di psicostimolanti e tiratricolo è sconsigliato.

Uso concomitante con precauzione

Antidiabetici

Il tiratricolo può ridurre i livelli di glucosio nel sangue. In caso di somministrazione concomitante con tiratricolo, può essere necessario adeguare la dose degli antidiabetici. Occorre un monitoraggio periodico della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

Il trattamento con tiratricolo può potenziare l'effetto della terapia anticoagulante, con conseguente aumento del rischio di emorragia. In caso di somministrazione concomitante con tiratricolo, può essere necessario adeguare la dose della terapia anticoagulante.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Il deficit di MCT8 è una malattia legata al cromosoma X che colpisce quasi esclusivamente i soggetti di sesso maschile.

Gravidanza

Il tiratricolo attraversa la placenta. I dati relativi all'uso di tiratricolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Emcitate è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Allattamento

Non è noto se tiratricolo/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Emcitate tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Uno studio sui ratti non ha mostrato alcun impatto sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Emcitate non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate associate all'uso del trattamento con tiratricolo sono state iperidrosi (7 %), diarrea (6 %), irritabilità (2 %), ansia (2 %) e incubi (2 %). Solitamente tali reazioni si sono verificate all'inizio del trattamento e/o quando la dose è stata aumentata, e generalmente si sono risolte nell'arco di pochi giorni.

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione della sicurezza del tiratricolo si basa su dati provenienti da studi clinici. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla convenzione sulla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Disturbi psichiatrici	Irritabilità Ansia Incubi Insonnia	Comune Comune Comune Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ipertermia	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Segni e sintomi di ipermetabolismo

Negli studi clinici in pazienti con deficit di MCT8, la comparsa delle reazioni avverse osservate, quali iperidrosi, irritabilità, ansia e incubi, ha coinciso con l'inizio della terapia o con la modifica della dose. In tutti i casi, tali reazioni sono state lievi e si sono risolte spontaneamente.

All'inizio del trattamento con tiratricolo e/o durante la titolazione della dose, può verificarsi la nuova insorgenza o il peggioramento dei segni e dei sintomi di ipermetabolismo, quali iperidrosi, irritabilità, ansia, insonnia, incubi, ipertermia, tachicardia, aumenti transitori della pressione arteriosa sistolica (SBP) o diarrea (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza sono stati valutati in 63 pazienti di età compresa tra 0 e 17 anni, negli studi Triac Trial I e Triac Trial II combinati. Trenta (30) pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni all'inizio del trattamento, 25 pazienti avevano un'età compresa tra 2 e 11 anni e 8 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni. Dai dati degli studi clinici non emerge alcuna indicazione che il profilo di sicurezza in qualsiasi sottogruppo della popolazione pediatrica sia diverso dal profilo di sicurezza nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di comunicare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono comparire segni e sintomi di uno stato ipermetabolico. La riduzione della dose di Emcitate o l'interruzione temporanea del trattamento allevia tali sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni tiroidei, codice ATC: H03AA04

Meccanismo d'azione

Il tiratricolo (acido 3,3',5-triiodotiroacetico) è un metabolita naturalmente circolante dell'ormone tiroideo attivo (T3) con cui presenta un elevato grado di somiglianza strutturale e che segue la stessa via di degradazione (deiodinazione e coniugazione) e di eliminazione attraverso la bile e l'urina. Il tiratricolo è biologicamente attivo, si lega con elevata affinità ai recettori degli ormoni tiroidei TR α e TR β ed esercita effetti biologici simili alla T3, sebbene con una diversa specificità tissutale. È stato dimostrato che, diversamente da T3 e da T4, il tiratricolo è in grado di penetrare nelle cellule dipendenti dall'MCT8 senza un trasportatore MCT8 funzionante. Il tiratricolo può quindi sostituire la T3 nei tessuti dipendenti dall'MCT8 e ripristinarvi la normale attività ormonale tiroidea.

Efficacia e sicurezza clinica

L'effetto del tiratricolo nel trattamento dei pazienti con deficit di MCT8 è stato valutato in uno studio multicentrico a braccio singolo, in aperto (Triac Trial I) condotto in 46 pazienti trattati per un periodo massimo di 12 mesi con una dose di tiratricolo titolata individualmente sulla base dei livelli di T3 sierica (intervallo di riferimento da 1,4 a 2,5 nmol/L). L'età mediana dei pazienti arruolati era di 7,1 anni, con un intervallo di età compreso tra 10 mesi e 66,8 anni. Quaranta (40) pazienti sono stati trattati per almeno 12 mesi. La dose mediana giornaliera di mantenimento somministrata era di 700 microgrammi (38,9 microgrammi/kg di peso corporeo) con un intervallo compreso tra 350 microgrammi a 2 100 microgrammi. Il trattamento con tiratricolo ha ridotto la concentrazione media di T3 sierica da 4,97 nmol/L al basale a 1,82 nmol/L al 12° mese (intervallo di riferimento da 1,4 a 2,5 nmol/L). Tutti i 45 pazienti con valori di T3 post-basale hanno presentato una diminuzione dal basale al 12° mese o all'ultima valutazione disponibile. Al 12° mese, o all'ultima valutazione disponibile, 25 pazienti su 45 (56 %) hanno raggiunto livelli sierici di T3 entro l'intervallo di riferimento, 13 pazienti su 45 (29 %) hanno presentato livelli sierici di T3 al di sotto dell'intervallo di riferimento e 7 pazienti su 45 (16 %) hanno presentato livelli sierici di T3 superiori all'intervallo di riferimento. I risultati per l'endpoint primario sono presentati nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Tabella 4. Variazione media della T3 sierica dal basale al 12° mese nello studio Triac Trial I (popolazione ITT)

Variabile	N	Basale media (DS)	Mese 12 media (DS)	Differenza media [IC al 95 %]	valore p
T3 sierica (nmol/L)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	< 0,0001

Figura 1. Concentrazioni di T3 sierica al basale e al 12° mese nello studio Triac Trial I (popolazione ITT)

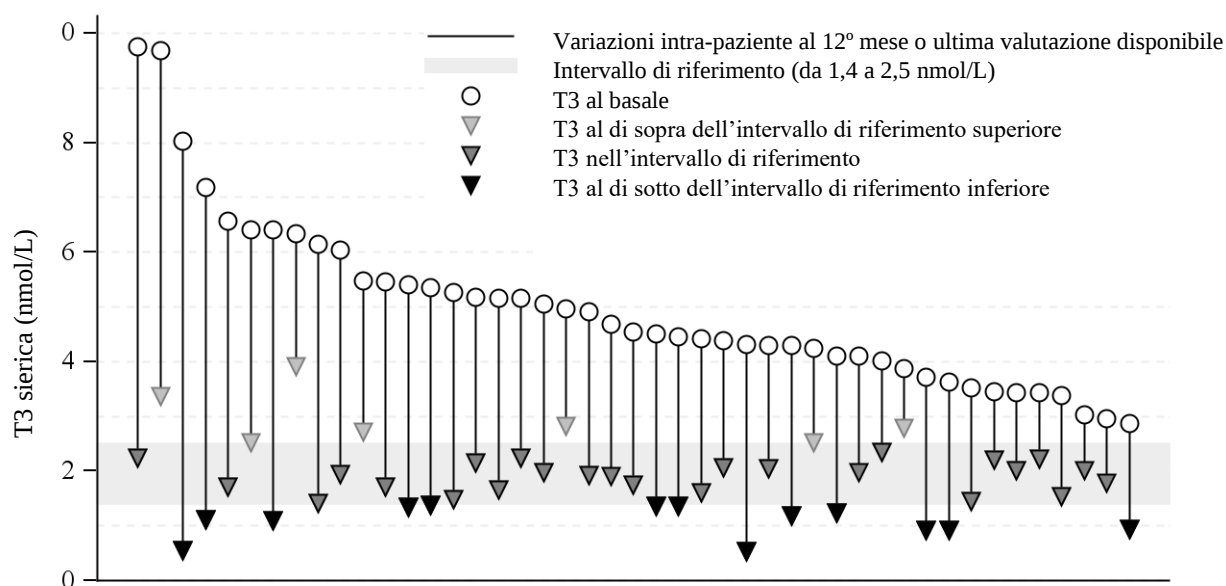


Tabella 5. Altri ormoni tiroidei – analisi della variazione media dal basale al 12° mese nello studio Triac Trial I (popolazione ITT)

Variabile	N	Media al basale (DS)	Media al 12° mese (DS)	Media della differenza [IC al 95 %]	valore p
TSH (mU/L)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 [-2,39; -1,39]	< 0,0001
T4 libera (pmol/L)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28 [-7,15; -5,41]	< 0,0001
T4 totale (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

Nello studio Triac Trial I, l' MCT8 z-score medio del peso corporeo per età (confronto tra i pazienti con MCT8 trattati con tiratricolo e i pazienti con MCT8 non trattati) è aumentato da 0,46 al basale a 0,96 al 12° mese (variazione media 0,51; IC al 95 %: 0,25, 0,76), mentre i punteggi z medi del peso corporeo per età (confronto tra pazienti con MCT8 trattati con tiratricolo e una popolazione normale) sono aumentati leggermente da -2,85 al basale a -2,63 al 12° mese (variazione media 0,22; IC al 95 %: -0,01, 0,45). I risultati sono stati simili nei pazienti con o senza sonda gastrica per nutrizione al basale. In totale, il peso corporeo di 40 pazienti su 45 (89 %) è aumentato; 28 su 45 pazienti (62 %) hanno registrato un aumento del punteggio z del peso corporeo per età e 28 su 36 (78 %) hanno avuto un aumento del punteggio z MCT8 del peso corporeo per età.

Nei pazienti di età inferiore ai 2,5 anni, sulla base di pochi individui, lo z-score MCT8 medio del peso corporeo per età è aumentato da -0,10 al basale a 0,41 al 12° mese (n = 3), mentre i punteggi z medi del peso corporeo medio per età sono aumentati in misura modesta da -1,65 al basale a -1,61 al 12° mese (n = 4).

La frequenza cardiaca media a riposo si è ridotta da 112,4 bpm al basale a 103,5 bpm al 12° mese (variazione media -8,9 bpm; IC al 95 %: -15,6, -2,3), mentre i punteggi z medi della frequenza cardiaca per età (confrontando i pazienti con deficit di MCT8 trattati con tiratricolo con una popolazione normale) sono diminuiti da 1,72 al basale a 1,38 al 12° mese (variazione media -0,33; IC al 95 %: -0,77, 0,10). Nei pazienti con tachicardia al basale, la frequenza cardiaca media a riposo si è ridotta da 131,4 bpm al basale a 109,6 bpm al 12° mese (variazione media -21,9 bpm; IC al 95 %: -

30,0, -13,8), mentre i punteggi z medi della frequenza cardiaca per età sono diminuiti da 2,80 al basale a 1,75 al 12° mese (variazione media -1,05; IC al 95 %: -1,55, -0,54). In totale, 23 pazienti su 34 (67 %) hanno registrato una diminuzione della frequenza cardiaca a riposo. Nei pazienti con tachicardia al basale, 15 pazienti su 16 (94 %) hanno registrato una diminuzione della frequenza cardiaca a riposo.

La pressione arteriosa sistolica si è ridotta da 107,1 mmHg al basale a 103,0 mmHg al 12° mese (variazione media -4,1 mmHg; IC al 95 %: -8,1, 0,1). Nei pazienti ipertesi, la pressione arteriosa sistolica media si è ridotta da 110,9 mmHg al basale a 102,5 mmHg al 12° mese (variazione media -8,4 mmHg; IC al 95 %: -11,7, -5,0). La percentuale di pazienti ipertesi si è ridotta dal 40 % al basale al 17 % al 12° mese ($p=0,02$). In totale, 24 pazienti su 35 (69 %) hanno registrato una diminuzione della pressione arteriosa sistolica. Nei pazienti ipertesi al basale, 12 su 12 (100 %) hanno registrato una diminuzione della pressione arteriosa sistolica.

Nello studio Triac Trial I, tutti i pazienti (45 su 45; 100 %) hanno mostrato un miglioramento in almeno una delle variabili: peso corporeo, frequenza cardiaca a riposo o pressione arteriosa sistolica e 31 su 45 (69 %) sono migliorati in almeno due di queste tre variabili. In totale, 39 pazienti su 45 (87 %) sono migliorati in almeno una delle variabili: punteggio z MCT8 del peso corporeo per età, punteggio z della frequenza cardiaca a riposo o punteggio z della pressione arteriosa sistolica e 21 su 45 (47 %) hanno registrato un miglioramento in almeno due di queste tre variabili.

Il numero medio di contrazioni atriali premature misurate con un ECG delle 24 ore è diminuito da 899,7 PAC/24 ore al basale a 313,9 PAC/24 ore al 12° mese (variazione media -586; IC al 95 %: -955, -217).

Le concentrazioni di creatinina chinasi sono aumentate da 108 U/L al basale a 160,7 U/L al 12° mese (variazione media 52,7; IC al 95 %: 27,3, 78,1; $p=0,0001$).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del tiratricolo a seguito di somministrazione orale è rapido, con una t_{max} mediana di 0,5 ore dopo dosi comprese tra 175 e 1 050 microgrammi in volontari sani a digiuno.

Distribuzione

Il legame *in vitro* del tiratricolo con le proteine plasmatiche è elevato e nel plasma umano è >99 %. La biodisponibilità del tiratricolo (F) è del 67 ± 6 %, il che indica che il tiratricolo è ben assorbito dal tratto gastrointestinale (GI).

Biotrasformazione

Il tiratricolo è un metabolita naturalmente circolante della T3 attiva, con un elevato grado di somiglianza strutturale e segue la stessa via metabolica. La principale via metabolica umana del tiratricolo è costituita dalla sequenza deiodinazione, solfatazione e glucuronidazione, soprattutto nel fegato, analogamente alla T3.

Eliminazione

Dopo la C_{max} , le concentrazioni sieriche sono diminuite generalmente in modo bifasico e sono rimaste quantificabili fino a un periodo compreso tra 3 e 48 ore dopo la dose. La $t_{1/2}$ media geometrica era compresa tra 13,3 e 14,0 ore rispettivamente per le dosi di 350 microgrammi e 1 050 microgrammi. Il tiratricolo viene eliminato attraverso la bile e l'urina.

Linearità

La C_{max} in seguito al trattamento con le dosi di 175 microgrammi, 350 microgrammi e 1 050 microgrammi (da 2 a 13,5 microgrammi/kg di peso corporeo circa) è aumentata proporzionalmente alla dose, mentre l'area sotto la curva (AUC) è aumentata in modo leggermente superiore alla proporzionalità con l'aumento della dose.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Nella sperimentazione clinica che ha studiato l'effetto del tiratricolo nei pazienti con deficit di MCT8, la dose è stata titolata individualmente sulla base dei livelli di T3.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi convenzionali di potenziale cancerogeno con tiratricolo. Il tiratricolo è risultato privo di attività mutagena quando è stato sottoposto al test di Ames con Salmonella e non ha mostrato un aumento delle aberrazioni cromosomiche né *in vitro* né *in vivo*.

Gli studi sullo sviluppo embrionofetale hanno evidenziato letalità embrionale nei conigli e letalità embrionale e danni strutturali al miocardio nei ratti. Nel confronto della dose in mg/superficie corporea (BSA), le dosi prive di effetti avversi osservati (NOAEL) negli studi sui ratti e sui conigli erano, rispettivamente, leggermente inferiori e leggermente superiori alla dose clinica più elevata nei pazienti adulti.

Non sono stati osservati effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità in uno studio condotto su ratti maschi e femmine a cui erano state somministrate dosi elevate e altrimenti tossiche di tiratricolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato
Amido di mais
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

18 mesi

Dopo la dispersione:

la dispersione da 30 mL può essere conservata a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 4 ore nel bicchiere e quindi risospesa mescolando per 1 minuto con un cucchiaino prima della somministrazione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la dispersione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio.

Confezione da 60 compresse dispersibili.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il prodotto può essere somministrato mediante una sonda gastrica per nutrizione.

Il prodotto è stato sottoposto a test utilizzando una sonda in silicone per gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) (lume 12 Fr, lunghezza massima 34 cm) e sonde nasogastriche (NG) di poliuretano (lume 6 Fr e 8 Fr, lunghezza massima 56 cm). Questo prodotto non è stato testato con altri tipi di sonde o materiali per sonde. Si raccomanda un volume di lavaggio con acqua di 3 mL.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1897/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95520 Osny
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emcitate 350 microgrammi compresse dispersibili
tiratricolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa dispersibile contiene 350 microgrammi di tiratricolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa dispersibile

60 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1897/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emcitate

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER
--

Blister di PVC/ALU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Emcitate 350 microgrammi compresse dispersibili
tiratricolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rare Thyroid Therapeutics

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Emcitate 350 microgrammi compresse dispersibili tiratricolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Emcitate e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Emcitate
3. Come prendere Emcitate
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Emcitate
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Emcitate e a cosa serve

Emcitate contiene il principio attivo tiratricolo che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati ormoni tiroidei.

Emcitate è utilizzato per il trattamento della tireotossicosi in pazienti con deficit di MCT8 (sindrome di Allan-Herndon-Dudley).

La tireotossicosi nel deficit di MCT8 si verifica perché una proteina presente nell'organismo, chiamata MCT8, non funziona come dovrebbe. Per questo motivo, gli ormoni tiroidei non possono entrare e uscire dalle cellule dell'organismo, il che può causare problemi all'organismo e al cervello. Il principio attivo di Emcitate, tiratricolo, è molto simile a un ormone tiroideo naturale presente nell'organismo, chiamato T3. A differenza della T3 naturale, il tiratricolo non ha bisogno di MCT8 per entrare e uscire dalle cellule e ciò contribuisce a riportare i diversi tipi di ormoni tiroidei presenti nell'organismo ai giusti livelli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Emcitate

Non prenda Emcitate

- se è allergico al tiratricolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha una patologia chiamata ipertiroidismo (una ghiandola tiroidea troppo attiva) che non è causata da un deficit di MCT8;
- se è in gravidanza (vedere paragrafo 2, Gravidanza e allattamento).

Non prenda Emcitate se rientra in uno di questi casi. Se non ne ha la certezza, si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere Emcitate.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di assumere Emcitate se:

- ha il diabete;
- ha problemi al cuore;

- ha problemi al fegato o ai reni.

Se rientra in uno dei casi di cui sopra (o non ne ha la certezza), si rivolga al medico o all'infermiere prima di assumere Emcitate.

Emcitate può causare alcuni effetti indesiderati chiamati sintomi di ipermetabolismo (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Se manifesta uno di questi sintomi, che persiste, il medico può modificare la dose di Emcitate. Tuttavia, non cambi la dose senza aver prima consultato il medico.

Emcitate non deve essere assunto per perdere peso. Può causare effetti indesiderati gravi o potenzialmente letali, soprattutto se assunto in associazione a orlistat per la perdita di peso.

Altri medicinali ed Emcitate

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Emcitate e informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Medicinali per patologie tiroidee che agiscono come gli ormoni tiroidei, quali levotiroxina, propiltiouracile e carbimazolo. L'assunzione di queste sostanze con Emcitate potrebbe alzare o abbassare eccessivamente i livelli degli ormoni tiroidei.
- Psicostimolanti (sostanze che aumentano l'attività cerebrale), quali metilfenidato, anfetamine e caffeina. Assumerli in associazione a Emcitate può aumentare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Se rientra in qualcuno di questi casi (o se non ne ha la certezza), non prenda Emcitate e informi il medico o l'infermiere.

Alcuni medicinali devono essere assunti molto prima o dopo l'assunzione di Emcitate poiché potrebbero ridurre la quantità di Emcitate assorbita dall'organismo. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Emcitate se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Antiacidi
- Compresse di carbone
- Medicinali a base di calcio o ferro
- Sucralfato, un medicinale per problemi di stomaco
- Sevelamer carbonato, un medicinale per problemi renali.

Questi devono essere assunti almeno 2 ore prima o dopo l'assunzione di Emcitate.

- Colestiramina, un medicinale per abbassare il colesterolo
- Assuma Emcitate almeno 1 ora prima o 4 ore dopo.

Se non ha la certezza di rientrare nei casi di cui sopra, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere Emcitate.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta assumendo:

- Antidiabetici – Emcitate può ridurre i livelli di glucosio nel sangue. Ciò significa che il medico può decidere di aggiustare la dose degli antidiabetici.
- Anticoagulanti – Emcitate può aumentare l'effetto dei farmaci anticoagulanti. Per questo potrebbe sanguinare più spesso. Potrebbe essere necessario modificare la dose di tali medicinali.
- Alcuni medicinali per l'epilessia (quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital) – Possono aumentare la velocità con cui il suo organismo metabolizza Emcitate. Probabilmente il medico dovrà controllare regolarmente i livelli di T3 nel sangue in caso di inizio, modifica o interruzione del trattamento con questi medicinali. Può essere necessario modificare la dose di Emcitate.
- Inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo e lansoprazolo) utilizzati per abbassare la quantità di acido prodotta dallo stomaco – Possono ridurre la quantità di Emcitate assorbita dall'organismo. Può essere necessario modificare la dose di Emcitate.

- Antimalarici (come cloroquina, proguanil) – Possono causare ipotiroidismo se utilizzati in associazione con Emcitate. Probabilmente il medico dovrà controllare regolarmente i livelli di T3 nel sangue e aggiustare la dose di Emcitate durante e dopo il trattamento con antimalarici.
- Antibiotici (utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche) come rifampicina e rifabutina- Può essere necessario modificare la dose di Emcitate.
- Antinfiammatori, corticosteroidi (come l'idrocortisone) e antidolorifici (come salicilati, acido acetilsalicilico o naprossene, fenilbutazone e aspirina) – Possono ridurre i livelli di Emcitate nel sangue.
- Medicinali a base di erbe [come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)] – Possono aumentare la velocità con cui l'organismo metabolizza Emcitate. Probabilmente il medico dovrà controllare regolarmente i livelli di T3 nel sangue in caso di inizio, modifica o interruzione del trattamento con questi medicinali.
- Immunosoppressori, medicinali utilizzati dopo un trapianto di organo (quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus) – Emcitate può modificare la velocità con cui questi medicinali sono metabolizzati dall'organismo.
- Medicinali per abbassare il colesterolo nel sangue (come atorvastatina, lovastatina e simvastatina) – Emcitate può modificare la velocità con cui questi medicinali vengono metabolizzati dall'organismo.
- Se sta assumendo estrogeni o prodotti contenenti estrogeni (come la terapia ormonale sostitutiva, ma non i contraccettivi), potrebbe aver bisogno di una dose di tiratricolo più elevata.
- Il medicinale per la perdita di peso orlistat può ridurre la quantità di tiratricolo assorbita dall'organismo, il che può abbassare i livelli degli ormoni tiroidei. Se sta assumendo orlistat in associazione con tiratricolo, probabilmente il medico dovrà controllare la funzionalità tiroidea.

Se rientra in uno dei casi di cui sopra (o non ne ha la certezza), si rivolga al medico o all'infermiere prima di assumere Emcitate.

Gravidanza e allattamento

Non deve prendere Emcitate se è in gravidanza, poiché non è noto se questo medicinale possa essere nocivo per il feto.

Durante l'assunzione di Emcitate non deve iniziare una gravidanza. Se è in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo (usato per evitare una gravidanza) efficace durante l'assunzione di Emcitate.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Emcitate, deve interrompere il trattamento e informare immediatamente il medico.

Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale, se sta allattando con latte materno. Non è infatti noto se il medicinale passi nel latte materno. Lei e il suo medico dovete decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Emcitate, soppesando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Emcitate per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Emcitate non influisce sulla sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare attrezzi o macchinari.

Se pensa che questo medicinale stia compromettendo la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, non guidi, non vada in bicicletta né usi strumenti o macchinari fino a quando i sintomi non siano migliorati.

Emcitate contiene lattosio

Emcitate contiene lattosio, un tipo di zucchero. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Emcitate

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento sarà avviato e monitorato da medici esperti nel trattamento di persone con malattie genetiche rare come il deficit di MCT8.

Quantità di Emcitate da prendere

Il medico deciderà il dosaggio più adatto per lei. La dose di Emcitate dipende dai livelli degli ormoni tiroidei e dal peso corporeo.

- La dose sarà aumentata ogni due settimane fino a quando i livelli di T3 non saranno adatti alla sua situazione.
- Se sta assumendo una dose stabile di Emcitate, i livelli di T3 nel sangue saranno controllati regolarmente. Se i livelli cambiano e non sono più adatti a lei, il medico può decidere di aggiustare la dose.
- Non cambi la dose senza prima aver consultato il medico.

Quando prendere Emcitate

Quando inizia ad assumere 2 o più compresse al giorno, distribuisca le dosi nel corso della giornata, ad esempio mattina, mezzogiorno e sera.

Come prendere Emcitate

Le compresse dispersibili di Emcitate devono essere sempre disperse in acqua prima dell'assunzione. La dispersione deve essere somministrata per bocca o mediante una sonda gastrica per nutrizione.

Somministrazione per bocca

1. Effettui la dispersione in un piccolo bicchiere. Questo bicchiere non deve essere usato per nient'altro.
 - Misceli la compressa o le compresse (non più di 4 compresse contemporaneamente) in 30 mL di acqua da bere. Usi solo acqua da bere – non utilizzi alcun altro liquido.
 - Se deve assumere mezza compressa, spezzi la compressa lungo la linea d'incisione al centro della stessa.
 - Mescoli con un cucchiaino per 1 minuto. La dispersione deve avere un aspetto bianco torbido. Il cucchiaino non deve essere utilizzato per nient'altro.
2. Utilizzi una siringa per prelevare la dispersione dal bicchiere. La siringa deve essere utilizzata solo per Emcitate.
3. Spinga lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire gradualmente il medicinale all'interno della guancia e deglutisca.
4. Successivamente, aggiunga nel bicchiere ulteriori 10 mL di acqua da bere per miscelare eventuali residui di medicinale
 - Mescoli con il cucchiaino per circa 5 secondi per assicurarsi che la dispersione residua sia miscelata.
 - Prelevi la dispersione dal bicchiere con la stessa siringa.
5. Prenda Emcitate come descritto nel passaggio 3.

Somministrazione mediante una sonda gastrica per nutrizione

1. Effettui la dispersione in un piccolo bicchiere. Questo bicchiere non deve essere usato per nient'altro.
 - Misceli la compressa o le compresse (non più di 4 compresse contemporaneamente) in 30 mL di acqua da bere. Usi solo acqua da bere – non utilizzi alcun altro liquido.
 - Se deve assumere mezza compressa, spezzi la compressa lungo la linea d'incisione al centro della stessa.
 - Mescoli con un cucchiaino per 1 minuto. La dispersione deve avere un aspetto bianco torbido. Il cucchiaino non deve essere utilizzato per nient'altro.
2. Utilizzi una siringa per prelevare la dispersione dal bicchiere. La siringa deve essere utilizzata solo per Emcitate.
3. Legga attentamente le istruzioni sull'uso della sonda prima di somministrare Emcitate e utilizzi la sonda esattamente come prescritto.

4. Successivamente, aggiunga nel bicchiere ulteriori 10 mL di acqua da bere per miscelare eventuali residui di medicinale
 - Mescoli con il cucchiaino per circa 5 secondi per assicurarsi che la dispersione residua sia miscelata.
 - Prelevi la dispersione dal bicchiere con la stessa siringa.
5. Somministri Emcitate come prescritto per la sonda.
6. Lavi e sciacqui come prescritto per la sonda. Si raccomanda un volume di lavaggio con acqua di 3 mL.

Se prende più Emcitate di quanto deve

Se prende più Emcitate di quanto deve, si rivolga immediatamente a un medico o si rechi in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale.

Possono manifestarsi i seguenti effetti: battito cardiaco accelerato, sudorazione, surriscaldamento corporeo, sensazione di nervosismo, incapacità di dormire o diarrea (segni di uno stato di ipermetabolismo).

- Il medico può abbassare la dose o interrompere il trattamento.

Se dimentica di prendere Emcitate

- Se dimentica una dose, può prenderla se mancano più di 4 ore alla dose successiva.
- Se la dose successiva è programmata entro 4 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva all'orario consueto.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Emcitate

Non interrompa il trattamento con Emcitate senza aver consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'uso di questo medicinale può indurre i seguenti effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- sensazione di irritabilità
- ansia
- incubi
- diarrea
- sudorazione eccessiva (iperidrosi)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- disturbi del sonno (insonnia)
- frequenza cardiaca accelerata (tachicardia)
- sensazione di calore eccessivo (ipertermia)

Emcitate può causare i cosiddetti sintomi di ipermetabolismo all'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata. I sintomi generalmente non durano più di qualche giorno, ma deve informare immediatamente il medico se presenta sintomi che potrebbero essere segni di ipermetabolismo quali sensazione di irritabilità, ansia, incubi, sudorazione eccessiva, disturbi del sonno, sensazione di calore eccessivo, frequenza cardiaca accelerata, aumento temporaneo della pressione arteriosa o diarrea. Vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni.

Informi il medico o l'infermiere se osserva uno degli effetti indesiderati sopra elencati. Li informi inoltre se ritiene di avere altri effetti indesiderati che non figurano in questo elenco.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale. Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

5. Come conservare Emcitate

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la dispersione:

la dispersione da 30 mL può essere conservata a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 4 ore nel bicchiere e quindi risospesa mescolando per 1 minuto con un cucchiaino prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Emcitate

- Ogni compressa contiene 350 microgrammi del principio attivo tiratricolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Emcitate contiene lattosio"), calcio idrogeno fosfato, amido di mais e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Emcitate e contenuto della confezione

Emcitate è una compressa bianca e oblunga (dimensioni: 10 mm di lunghezza, 5 mm di larghezza) con linee di incisione su entrambi i lati.

Emcitate è fornito in blister di PVC/alluminio, inseriti in una scatola esterna.

Emcitate è disponibile in confezioni contenenti 60 compresse dispersibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95529 Osny
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.