

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emcitate 350 microgram dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 350 microgram tiratricol.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 19 mg lactose (overeenkomend met 20 mg lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Witte, langwerpige tablet (grootte: 10 mm lang, 5 mm breed) met breuklijnen op beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Emcitate is geïndiceerd voor de behandeling van perifere thyrotoxicose bij patiënten met monocarboxylaattransporter 8 (MCT8)-deficiëntie (Allan-Herndon-Dudley-syndroom), vanaf de geboorte.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van patiënten met zeldzame genetische aandoeningen zoals MCT8-deficiëntie.

Dosering

De toediening van Emcitate moet op individuele basis worden getitreerd afhankelijk van de schildklierhormoonspiegels van de patiënt.

De dosis moet gedurende een titratieperiode ongeveer om de twee weken stapsgewijs worden verhoogd totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Over het algemeen wordt aanbevolen de dosis te titreren totdat de serum-T3-spiegel onder het middenpunt van het normale bereik voor de leeftijd ligt. De dosis kan verder worden aangepast naargelang de reactie van de patiënt op de behandeling op basis van klinische kenmerken van MCT8-deficiëntie.

De noodzaak van verdere dosisaanpassingen dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld in overeenstemming met de klinische praktijk (zie rubriek 4.4).

De TSH- en (F)T4-spiegels kunnen nadere informatie verschaffen als leidraad voor de individuele dosering.

Volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer

Dosistitratie en -aanpassing

De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer is 350 microgram per dag.

In tabel 1 wordt een aanbevolen dosistitratieschema weergegeven. De dagelijkse dosis moet geleidelijk om de twee weken met 350 microgram worden verhoogd totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Over het algemeen wordt aanbevolen de dosis te titreren totdat de serum-T3-spiegel onder het middenpunt van het normale bereik voor de leeftijd ligt. Indien van toepassing kunnen kleinere dosisescalatiestappen (halve tabletten) worden gebruikt als een patiënt de streefspiegels van T3 in serum nadert. De dosis kan verder worden aangepast naargelang de reactie van de patiënt op de behandeling op basis van klinische kenmerken van MCT8-deficiëntie. De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend in 1 tot 3 doses, verspreid over de dag (bijv. 's ochtends, 's middags, 's avonds).

Tabel 1. Aanbevolen dosistitratieschema bij patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer

Titratie	Totale dagelijkse dosis (microgram)	Aantal tabletten/dag
Aanvangsdosis	350	1
Week 2	700	2
Week 4	1 050	3
Week 6	1 400	4
Week 8	1 750	5
Week 10	2 100	6
De dosistitratie moet worden voortgezet in stappen van 350 microgram totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Het wordt niet aanbevolen een dagelijkse dosis van 80 microgram/kg te overschrijden bij patiënten met een lichaamsgewicht tussen 10 en 40 kg; 60 microgram/kg bij patiënten met een lichaamsgewicht tussen 40 en 60 kg; en 50 microgram/kg bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 60 kg.		

Kinderen en zuigelingen met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg

Dosistitratie en -aanpassing

De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg is 175 microgram (een halve tablet) per dag.

In tabel 2 wordt een aanbevolen dosistitratieschema weergegeven. De dagelijkse dosis moet geleidelijk om de twee weken met 175 microgram worden verhoogd totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Over het algemeen wordt aanbevolen de dosis te titreren totdat de serum-T3-spiegel onder het middenpunt van het normale bereik voor de leeftijd ligt. De dosis kan verder worden aangepast naargelang de reactie van de patiënt op de behandeling op basis van klinische kenmerken van MCT8-deficiëntie. De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend in 1 tot 3 doses, verspreid over de dag (bijv. 's ochtends, 's middags, 's avonds).

Tabel 2. Aanbevolen dosistitratieschema bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg

Titratie	Totale dagelijkse dosis (microgram)	Aantal tabletten/dag
Aanvangsdosis	175	0,5
Week 2	350	1
Week 4	525	1,5
Week 6	700	2
Week 8	875	2,5

Week 10	1 050	3
De dosistitratie moet worden voortgezet in stappen van 175 microgram totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Het wordt niet aanbevolen om een dagelijkse dosis van 100 microgram/kg te overschrijden bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg.		

Onderhoudsdosis

De dosis Emcitate wordt op individuele basis getitreerd totdat een onderhoudsdosis is bereikt. Over het algemeen wordt aanbevolen de dosis te titreren totdat de serum-T3-spiegel onder het middenpunt van het normale bereik voor de leeftijd ligt. De dosis kan verder worden aangepast naargelang de reactie van de patiënt op de behandeling op basis van klinische kenmerken van MCT8-deficiëntie. De noodzaak van verdere dosisaanpassingen dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld in overeenstemming met de klinische praktijk (zie rubriek 4.4).

Gemiste of uitgestelde dosis

Als een dosis wordt gemist en de volgende dosis meer dan 4 uur later is gepland, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als een dosis wordt gemist en de volgende dosis binnen 4 uur is gepland, moet de dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis volgens het normale schema worden ingenomen.

Laboratoriumtests (T3-metingen)

Het wordt aanbevolen om individuele T3-spiegels te meten met behulp van een vloeistofchromatografie-tandemmassaspectrometrie (LC/MS/MS)-methode. Tiratricol geeft een kruisreactie met T3 wanneer dit wordt bepaald met een immunoassay, wat onbetrouwbare testresultaten kan opleveren. Er dient deskundig advies te worden ingewonnen voor interpretatie van de testresultaten bij het initiëren, titreren en aanpassen van de dosis tiratricol met behulp van de immunoassay-methode (zie rubriek 4.4).

Hypermetabole tekenen en symptomen

Als zich voor het eerst hypermetabole tekenen en symptomen (zoals hyperhidrose, prikkelbaarheid, angst, slapeloosheid, nachtmerries, hyperthermie, tachycardie, voorbijgaande verhogingen van de systolische bloeddruk (SBD) of diarree) voordoen of deze verergeren en niet binnen twee weken verdwijnen, dient de dosis te worden verlaagd volgens de stappen in het dosistitratieschema totdat de tekenen en symptomen verdwijnen (zie tabel 1 of tabel 2). Na het verdwijnen van hypermetabole tekenen en symptomen kan de dosistitratie worden hervat, indien klinisch passend (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten worden zorgvuldige dosistitratie en regelmatige controle van de serumconcentraties van T3 aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten worden zorgvuldige dosistitratie en regelmatige controle van de serumconcentraties van T3 aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik of toediening via gastro-enterale voedingssonde.

Oraal gebruik

Emcitate dispergeerbare tabletten zijn bedoeld om in water te worden gedispergeerd voordat ze worden ingeslikt.

De dispersie moet in een daarvoor bestemd klein glas worden bereid door de tablet(ten) (maximaal 4 tabletten per doseringsmoment) te dispergeren in 30 ml drinkwater en deze gedurende 1 minuut met een theelepel te roeren. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt. De dispersie moet troebel wit van kleur zijn. De dispersie moet vervolgens met een orale spuit van 40 ml uit het glas worden opgezogen en zonder vertraging oraal aan de patiënt worden toegediend. Er moet voor worden gezorgd dat de zuiger langzaam en voorzichtig naar beneden wordt geduwd om de dispersie voorzichtig tegen de binnenkant van de wang van de patiënt te spuiten.

Er moet nog eens 10 ml drinkwater aan het glas worden toegevoegd en dit moet gedurende ongeveer 5 seconden met een theelepel worden geroerd om ervoor te zorgen dat eventueel achtergebleven product wordt gedispergeerd. Deze dispersie moet met dezelfde spuit uit het glas worden opgezogen en zonder vertraging aan de patiënt worden toegediend.

Via gastro-enterale voedingssonde

Emcitate kan worden toegediend via een gastro-enterale voedingssonde.

De dispersie moet worden bereid zoals hierboven beschreven voor oraal gebruik.

Er moet voor worden gezorgd dat de gastro-enterale voedingssonde vóór toediening vrij is van obstructie en de instructies voor de geselecteerde gastro-enterale voedingssonde met betrekking tot toedienings- en spoelprocedures moeten worden gevolgd.

De inhoud van de spuit moet onmiddellijk in de gastro-enterale voedingssonde worden toegediend (30 ml + 10 ml voor alle leeftijdsgroepen).

Zie rubriek 6.6 voor aanvullende informatie over toediening via gastro-enterale voedingssonde en stabiliteit van de dispersie.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hyperthyroïdie om andere redenen dan MCT8-deficiëntie (bijv. ziekte van Graves).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypermetabole tekenen en symptomen

Bij het starten van de behandeling met Emcitate en/of tijdens dosistitratie kunnen nieuwe of verergerende hypermetabole tekenen en symptomen, zoals hyperhidrose, prikkelbaarheid, angst, slapeloosheid, nachtmerries, hyperthermie, tachycardie, voorbijgaande verhogingen van de systolische bloeddruk (SBD) of diarree, optreden (zie rubriek 4.8). Deze tekenen en symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard en verdwijnen spontaan binnen enkele dagen. Als hypermetabole tekenen en symptomen niet binnen 2 weken verdwijnen, moet de dosis worden verlaagd volgens de stappen in het dosistitratieschema (zie rubriek 4.2). Na het verdwijnen van de hypermetabole tekenen en symptomen kan de dosistitratie worden hervat, indien klinisch passend.

Hartziekte

Voorzichtigheid is geboden tijdens dosistitratie bij patiënten met hartziekte, aangezien zij mogelijk een verhoogd risico lopen op bijwerkingen die in verband worden gebracht met een hypermetabole toestand (zie rubriek 4.8).

Interferentie met laboratoriumtests

Tiratricol geeft een kruisreactie met T3 wanneer dit wordt bepaald met behulp van een immunoassay, wat onbetrouwbare testresultaten kan opleveren. Het wordt aanbevolen om een LC/MS/MS-methode te gebruiken om T3-spiegels te meten. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van een immunoassay-methode. Er moeten specifieke richtlijnen worden gevolgd voor de interpretatie van de T3-testresultaten bij het bepalen of aanpassen van de dosis tiratricol (zie rubriek 4.2).

Diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Emcitate bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bij deze patiënten is speciale zorg vereist (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Emcitate bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bij deze patiënten is speciale zorg vereist (zie rubriek 4.2).

Oneigenlijk gebruik voor gewichtsvermindering

Tiratricol mag niet worden gebruikt voor gewichtsvermindering. Het kan ernstige of levensbedreigende ongewenste bijwerkingen veroorzaken, met name in combinatie met orlistat (zie rubriek 4.5 onder “Orlistat”).

Lactose

Emcitate-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tiratricol

Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd naar het effect van andere geneesmiddelen op tiratricol. De hieronder beschreven mogelijke interacties zijn gebaseerd op de in-vitro karakterisering van tiratricol en op bekende farmacokinetische of farmacodynamische interacties van thyromimetische stoffen met andere geneesmiddelen en zijn niet specifiek onderzocht met tiratricol.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Geneesmiddelen die de absorptie van tiratricol kunnen beïnvloeden

Maagzuurremmers, actieve kool, calcium, kationische harsen (bijv. colestyramine), ijzer, sucralfaat en andere gastro-intestinale middelen kunnen de gastro-intestinale absorptie van tiratricol verstoren. Deze behandelingen moeten vóór of na tiratricol worden ingenomen (indien mogelijk meer dan 2 uur ervoor

of erna). In het geval van colestyramine moet tiratricol 1 uur vóór of 4 uur ná de harsdosis worden gebruikt. Aanpassing van de tiratricoldosis kan nodig zijn om het gewenste effect te verkrijgen.

Protonpompremmers (PPI's):

Gelijktijdige toediening met PPI's kan een afname van de absorptie van de schildklierhormonen veroorzaken als gevolg van de stijging van de intragastrische pH die wordt veroorzaakt door PPI's zoals omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol en lansoprazol. Serumconcentraties van T3 moeten worden gecontroleerd en aanpassing van de dosis tiratricol dient te worden overwogen bij het starten, wijzigen of staken van de PPI-behandeling.

Sevelameer

Sevelameer kan de concentratie van schildklierhormonen verlagen en dit kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van tiratricol. Sevelameer moet meer dan 2 uur vóór of ná toediening van tiratricol worden ingenomen.

Geneesmiddelen met enzyminducerend effect, waaronder anti-epileptica

Geneesmiddelen die het enzymstelsel in de lever kunnen induceren, zoals barbituraten, fenytoïne-carbamazepine, rifabutine, rifampicine of producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen de hepatische klaring van tiratricol verhogen. Serumconcentraties van T3 moeten worden gecontroleerd en aanpassing van de dosis tiratricol moet worden overwogen bij het starten, wijzigen of stopzetten van een anti-epileptisch behandelingschema of andere enzyminducerende middelen.

Geneesmiddelen tegen malaria

Gelijktijdig gebruik van tiratricol en geneesmiddelen tegen malaria (chloroquine, proguanil) kan klinische hypothyroïdie veroorzaken. Controle van de serumconcentraties van T3 en dosisaanpassing van tiratricol kunnen noodzakelijk zijn tijdens en na behandeling met geneesmiddelen tegen malaria.

Geneesmiddelen die de plasma-binding van tiratricol/T3 kunnen beïnvloeden

Van anabole steroïden en glucocorticoïden is bekend dat ze de serumconcentratie van thyroxine-bindend globuline (TBG) verlagen en mogelijk leiden tot een lagere serumconcentratie van T3 en tiratricol.

Salicylaten, anticoagulantia, ontstekingsremmende middelen en anticonvulsiva kunnen de eiwitbindingsplaatsen van T3 en mogelijk tiratricol op TBG verdringen, waardoor de totale concentraties veranderen, maar de vrije concentraties gelijk blijven.

Niet-anticonceptieve oestrogenen

Niet-anticonceptieve oestrogenen en oestrogenbevattende producten (waaronder hormoonsubstitutie therapie) kunnen de benodigde behandelingsdosis voor tiratricol verhogen.

Orlistat

Orlistat kan de absorptie van tiratricol verminderen, wat kan leiden tot hypothyroïdie (veranderingen in de schildklierfunctie moeten worden gecontroleerd).

Effect van tiratricol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Op basis van in-vitrogegevens zijn er aanwijzingen dat tiratricol CYP3A4 in de darm kan induceren en daarom moeten geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die afhankelijk zijn van CYP3A4, zoals alfentanil, cisapride, ciclosporine, ergotderivaten, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus, atorvastatine, lovastatine en simvastatine, met voorzichtigheid worden gebruikt. Soortgelijke voorzorgsmaatregelen gelden voor andere middelen waarvan bekend is dat ze voor metabolisme afhankelijk zijn van CYP3A4. Geneesmiddelen die substraten zijn van P-glycoproteïne

(P-gp)- of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)-effluxtransporteiwitten met een smalle therapeutische index dienen ook met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van schildklieraandoeningen

Het gebruik van tiratricol in combinatie met andere thyromimetische geneesmiddelen of andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schildklieraandoeningen (bijv. levothyroxine, propylthiouracil en carbamazol) kan het risico op symptomen van hyperthyroïdie of hypothyroïdie verhogen.

Psychostimulantia

Toediening van psychostimulantia (bijv. cafeïne, norepinefrine-dopamine-heropnameremmers (NDRI's) en amfetaminen) in combinatie met hoge doses tiratricol kan leiden tot een verhoogde hartslag en bloeddruk. Gelijktijdig gebruik van psychostimulantia en tiratricol wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Antidiabetica

Tiratricol kan de bloedglucosespiegel verlagen. De dosis antidiabetica moet mogelijk worden aangepast bij gelijktijdige toediening met tiratricol. Periodieke controle van de bloedglucose is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Het effect van anticoagulantia kan worden versterkt tijdens de behandeling met tiratricol. Dit kan het risico op bloedingen verhogen. Het is mogelijk dat de dosis antistollingstherapie moet worden aangepast als deze gelijktijdig met tiratricol wordt toegediend.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

MCT8-deficiëntie is een X-gebonden ziekte die bijna uitsluitend mannen treft.

Zwangerschap

Tiratricol passeert de placenta. Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van tiratricol bij zwangere vrouwen. Uit studies bij dieren is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Emcitate is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiratricol/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel of behandeling met Emcitate moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit een studie bij ratten bleek dat er geen gevolgen zijn voor de vruchtbaarheid en het paringsvermogen (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Emcitate heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die verband houden met de behandeling met tiratricol waren hyperhidrose (7 %), diarree (6 %), prikkelbaarheid (2 %), angst (2 %) en nachtmerries (2 %). Deze bijwerkingen traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en/of bij dosisverhogingen en verdwenen over het algemeen binnen enkele dagen.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidsbeoordeling van tiratricol is gebaseerd op gegevens uit klinische studies. Bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	Vaak
	Angst	Vaak
	Nachtmerries	Vaak
	Slapeloosheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hyperthermie	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypermetabole tekenen en symptomen

In klinische studies bij patiënten met MCT8-deficiëntie viel het begin van de waargenomen bijwerkingen hyperhidrose, prikkelbaarheid, angst en nachtmerries samen met het starten van de behandeling of het wijzigen van de dosis. In alle gevallen waren deze reacties mild en verdwenen ze spontaan.

Bij aanvang van behandeling met tiratricol en/of tijdens dosistitratie kunnen zich nieuwe verschijnselen of verergering van hypermetabole tekenen en symptomen voordoen, zoals hyperhidrose, prikkelbaarheid, angst, slapeloosheid, nachtmerries, hyperthermie, tachycardie, tijdelijke verhogingen van de systolische bloeddruk (SBD) of diarree (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Veiligheidsgegevens zijn geëvalueerd bij 63 patiënten tussen 0 en 17 jaar oud, gecombineerd uit Triac Trial I en Triac Trial II. Dertig (30) patiënten waren bij het begin van de behandeling jonger dan 2 jaar, 25 patiënten waren tussen 2 en 11 jaar oud en 8 patiënten waren tussen 12 en 17 jaar oud. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische onderzoeksgegevens dat het veiligheidsprofiel in enige subgroep van pediatrische patiënten afwijkt van het veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9. Overdosering

In gevallen van overdosering kunnen tekenen en symptomen van een hypermetabole toestand optreden. Door de dosis Emcitate te verlagen of de behandeling tijdelijk stop te zetten worden deze symptomen verlicht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: schildklierhormonen, ATC-code: H03AA04

Werkingsmechanisme

Tiratricol (3,3',5-trijoodthyroazijnzuur) is een natuurlijk circulerende metabooliet van actief schildklierhormoon (T3) met een hoge mate van structurele gelijkheid en volgt dezelfde afbraakroute (dejodering en conjugatie) en uitscheiding via gal en urine. Tiratricol is biologisch actief, bindt zich met hoge affiniteit aan de schildklierhormoonreceptoren TR α en TR β en heeft vergelijkbare biologische effecten als T3, zij het met een andere weefsel-specificiteit. Het is aangetoond dat tiratricol MCT8-afhankelijke cellen kan binnendringen zonder een functionele MCT8-transporter, in tegenstelling tot T3 en T4. Tiratricol kan daardoor T3 in MCT8-afhankelijke weefsels vervangen en de normale schildklierhormoonactiviteit in verschillende weefsels herstellen.

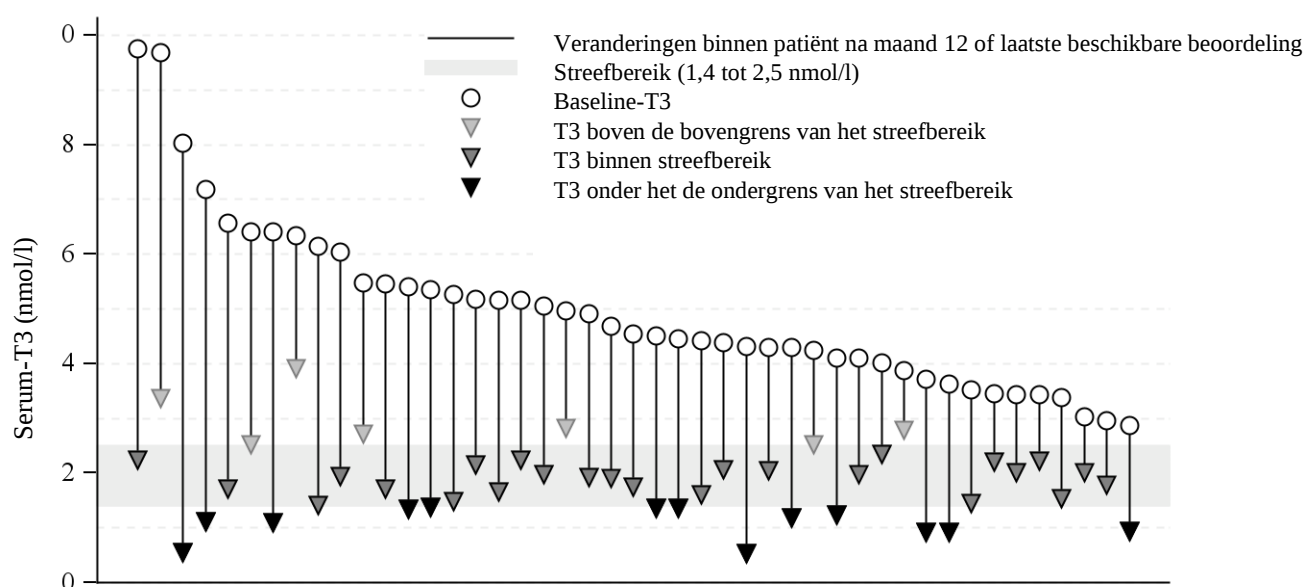
Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van tiratricol bij de behandeling van patiënten met MCT8-deficiëntie werd beoordeeld in een enkelarmige, open-label, studie in meerder centra (Triac Trial I), uitgevoerd onder 46 patiënten die tot 12 maanden werden behandeld met een individueel getitreerde dosis tiratricol op basis van hun serum-T3-waarden (streefbereik 1,4-2,5 nmol/l). De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 7,1 jaar, met een bereik van 10 maanden tot 66,8 jaar. Veertig (40) patiënten werden gedurende ten minste 12 maanden behandeld. De toegediende mediane dagelijkse onderhoudsdosis was 700 microgram (38,9 microgram/kg lichaamsgewicht) met een bereik van 350 microgram tot 2 100 microgram. De behandeling met tiratricol verminderde de gemiddelde serumconcentratie T3 van 4,97 nmol/l bij baseline naar 1,82 nmol/l na 12 maanden (streefbereik 1,4 tot 2,5 nmol/l). Alle 45 patiënten met T3-waarden na baseline vertoonden een daling ten opzichte van baseline tot maand 12 of de laatste beschikbare beoordeling. In maand 12, of bij de laatste beschikbare beoordeling, bereikten 25 van de 45 patiënten (56 %) serum-T3-spiegels binnen het streefbereik, hadden 13 van de 45 patiënten (29 %) T3-spiegels onder het streefbereik en hadden 7 van de 45 patiënten (16 %) serum-T3-spiegels boven het streefbereik. De resultaten voor het primaire eindpunt worden gepresenteerd in tabel 4 en figuur 1.

Tabel 4. Gemiddelde verandering in serum T3 van baseline tot maand 12 in Triac Trial I (intention-to-treat (ITT)-populatie)

Variabele	N	Gemiddelde bij baseline (SD)	Gemiddelde in maand 12 (SD)	Gemiddeld verschil [95 %-BI]	p-waarde
Serum-T3 (nmol/l)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	<0,0001

Figuur 1. T3-serumconcentraties bij baseline en in maand 12 in Triac Trial I (ITT-populatie)



Tabel 5. Andere schildklierhormonen – analyse van gemiddelde verandering van baseline tot maand 12 in Triac Trial I (ITT-populatie)

Variabele	N	Gemiddelde bij baseline (SD)	Gemiddelde in maand 12 (SD)	Gemiddeld verschil [95 %-BI]	p-waarde
TSH (mU/l)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 [-2,39; -1,39]	<0,0001
Vrij T4 (pmol/l)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28 [-7,15; -5,41]	<0,0001
Totaal 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

In Triac Trial I werd het gemiddelde lichaamsgewicht voor de leeftijdsspecifieke Z-score voor MCT8 (waarbij met tiratricol behandelde MCT8-patiënten worden vergeleken met onbehandelde MCT8-patiënten) verhoogd van 0,46 bij baseline naar 0,96 in maand 12 (gemiddelde verandering 0,51; 95 %-BI: 0,25, 0,76), terwijl het gemiddelde lichaamsgewicht voor leeftijdsspecifieke Z-scores (waarbij met tiratricol behandelde MCT8-patiënten worden vergeleken met een normale populatie) licht steeg van -2,85 bij baseline naar -2,63 in maand 12 (gemiddelde verandering 0,22; 95 %-BI: -0,01 (0,45)). De resultaten waren vergelijkbaar bij patiënten met of zonder voedingssonde bij baseline. In totaal nam bij 40 van de 45 patiënten (89 %) het lichaamsgewicht toe; 28 van de 45 patiënten (62 %) vertoonden een toename in lichaamsgewicht voor de leeftijdsspecifieke Z-score, en 28 van de 36 patiënten (78 %) vertoonden een toename in lichaamsgewicht voor de leeftijdsspecifieke Z-score voor MCT8.

Bij patiënten jonger dan 2,5 jaar steeg (op basis van een klein aantal personen) het gemiddelde lichaamsgewicht voor de leeftijdsspecifieke Z-score voor MCT8 van -0,10 bij baseline naar 0,41 in

maand 12 (n = 3), terwijl het gemiddelde lichaamsgewicht voor leeftijdsspecifieke Z-scores licht steeg van -1,65 bij baseline naar -1,61 na 12 maanden (n = 4).

De gemiddelde hartslagfrequentie in rust daalde van 112,4 bpm bij baseline naar 103,5 bpm na 12 maanden (gemiddelde verandering -8,9 bpm; 95 %-BI: -15,6, -2,3), terwijl de gemiddelde hartslag voor leeftijdsspecifieke Z-scores (vergelijking van met tiratricol behandelde patiënten met MCT8-deficiëntie met een normale populatie) daalde van 1,72 bij baseline naar 1,38 in maand 12 (gemiddelde verandering -0,33; 95 %-BI: -0,77, 0,10). Bij patiënten met tachycardie bij baseline werd de gemiddelde hartslag in rust verlaagd van 131,4 bpm bij baseline naar 109,6 bpm in maand 12 (gemiddelde verandering -21,9 bpm; 95 %-BI: -30,0, -13,8), terwijl de gemiddelde hartslag voor leeftijdsspecifieke Z-scores daalde van 2,80 bij baseline naar 1,75 in maand 12 (gemiddelde verandering -1,05; 95 %-BI: -1,55, -0,54). In totaal was bij 23 van de 34 patiënten (67 %) sprake van een daling van de hartslag in rust. Bij patiënten met tachycardie bij baseline was er bij 15 van de 16 (94 %) sprake van een afname van de hartslag in rust.

De gemiddelde systolische bloeddruk daalde van 107,1 mmHg bij baseline naar 103,0 mmHg in maand 12 (gemiddelde verandering -4,1 mmHg; 95 %-BI: -8,1, 0,1). Bij hypertensieve patiënten daalde de gemiddelde systolische bloeddruk van 110,9 mmHg bij baseline naar 102,5 mmHg in maand 12 (gemiddelde verandering -8,4 mmHg; 95 %-BI: -11,7, -5,0). Het percentage patiënten met hypertensie werd verlaagd van 40 % bij baseline naar 17 % na 12 maanden (p = 0,02). In totaal vertoonden 24 van de 35 patiënten (69 %) een daling van de systolische bloeddruk. Bij patiënten met hypertensie bij baseline vertoonden alle 12 patiënten (100 %) een daling van de systolische bloeddruk.

In Triac Trial I verbeterden alle patiënten (45 van de 45; 100 %) in ten minste één van de variabelen: lichaamsgewicht, hartslag in rust of systolische bloeddruk en 31 van de 45 (69 %) in ten minste twee van deze drie variabelen. In totaal verbeterden 39 van de 45 patiënten (87 %) in ten minste één van de variabelen: lichaamsgewicht voor de leeftijdsspecifieke Z-score voor MCT8, Z-score voor hartslag in rust, of Z-score voor systolische bloeddruk en 21 van de 45 (47 %) verbeterde in ten minste twee van deze drie variabelen.

Het gemiddelde aantal voortijdige atriumcontracties gemeten via 24-uurs ECG daalde van 899,7 PAC's/24-uur bij baseline naar 313,9 PAC's/24-uur na 12 maanden (gemiddelde verandering -586; 95 %-BI: -955, -217).

Creatininekinaseconcentraties stegen van 108 U/l bij baseline naar 160,7 U/l in maand 12 (gemiddelde verandering 52,7; 95 %-BI: 27,3, 78,1; P = 0,0001).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van tiratricol na orale toediening verloopt snel, met een mediane $t_{\max}$ van 0,5 uur na doses tussen 175 en 1 050 microgram bij nuchtere gezonde vrijwilligers.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van tiratricol *in vitro* is hoog, met een eiwitbinding van >99 % in menselijk plasma. De biologische beschikbaarheid van tiratricol (F) bedroeg 67 ± 6 %, wat erop wijst dat tiratricol goed wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.

Biotransformatie

Tiratricol is een natuurlijk circulerende metabool van actief T3 met een hoge mate van structurele gelijkenis en volgt dezelfde metabole route. De belangrijkste metabole route van tiratricol bij de mens is stapsgewijze deiodering, sulfatering en glucuronidering, voornamelijk in de lever, vergelijkbaar met T3.

Eliminatie

Na het bereiken van C_{max} daalden de serumconcentraties over het algemeen bifasisch en bleven kwantificeerbaar tussen 3 en 48 uur na de dosis. Het geometrisch gemiddelde $t_{1/2}$ lag tussen 13,3 en 14,0 uur voor de doses van respectievelijk 350 microgram en 1 050 microgram. Tiratricol wordt uitgescheiden via gal en urine.

Lineariteit

De C_{max} na behandeling met de doses van 175 microgram, 350 microgram en 1.050 microgram (ongeveer 2 tot 13,5 microgram/kg lichaamsgewicht) nam evenredig toe met de dosis, terwijl het oppervlak onder de curve (AUC) iets meer dan evenredig toenam met de stijgende dosis.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In de klinische studie naar het effect van tiratricol bij patiënten met MCT8-deficiëntie, werd de dosis individueel getitreerd op basis van de T3-waarden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies uitgevoerd naar carcinogeen potentieel van tiratricol. Tiratricol vertoonde geen mutagene activiteit toen het werd getest met de Ames-salmonella-assay en liet geen toename van chromosomale afwijkingen zien bij tests *in vitro* en *in vivo*.

Onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling lieten embryoletaliteit bij konijnen en zowel embryoletaliteit als structurele myocardschade bij ratten zien. Bij een vergelijking van de doses voor mg/lichaamsoppervlak (BSA) waren de 'no-observed-adverse-effect-levels' (NOAEL's) in de ratten- en konijnenstudies respectievelijk iets lager en iets hoger dan de hoogste klinische dosis bij volwassen patiënten.

Er werden geen effecten op het paringsvermogen of de vruchtbaarheid waargenomen in een studie bij mannelijke en vrouwelijke ratten die hoge en anders toxische doses tiratricol toegediend kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Calciumwaterstoffsfaat
Maiszetmeel
Magnesiumstearaat

6.2. Onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

18 maanden

Na dispersie:

De 30 ml-dispersie kan tot 4 uur bij een temperatuur beneden 25 °C in het glas worden bewaard en vervolgens opnieuw worden gesuspenderd door vóór toediening gedurende 1 minuut te roeren met een theelepeltje.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na dispersie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte met 60 dispergeerbare tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het product kan worden toegediend via een gastro-enterale voedingssonde.

Het product is getest met behulp van een percutane endoscopische gastrostomie (pEG) siliconenslang (lumen 12 French, maximaal 34 cm lang) en nasogastrische (NG) polyurethaanslangen (lumen 6 French en 8 French, maximaal 56 cm lang). Dit product is niet getest met andere soorten slangen of slangmaterialen. Een spoelvolumen van 3 ml (water) wordt aanbevolen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1897/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Cenexi
17 rue De Pontoise
95520 Osny
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emcitate 350 microgram dispergeerbare tabletten
tiratricol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 350 microgram tiratricol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

60 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1897/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emcitate

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PVC/aluminium blisterverpakking.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emcitate 350 microgram dispergeerbare tabletten
tiratricol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rare Thyroid Therapeutics

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Emcitate 350 microgram dispergeerbare tabletten tiratricol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emcitate en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Emcitate en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Emcitate bevat de werkzame stof tiratricol en behoort tot een groep geneesmiddelen die schildklierhormonen worden genoemd.

Emcitate wordt gebruikt voor de behandeling van thyrotoxicose bij patiënten met MCT8-deficiëntie (syndroom van Allan-Herndon-Dudley).

Thyrotoxicose bij MCT8-deficiëntie ontstaat omdat een eiwit in het lichaam, MCT8 genaamd, niet goed functioneert. Hierdoor kunnen schildklierhormonen zich niet goed in en uit cellen in het lichaam verplaatsen, wat problemen in het lichaam en de hersenen kan veroorzaken. De werkzame stof in Emcitate, tiratricol, lijkt sterk op een natuurlijk schildklierhormoon in het lichaam genaamd T3. In tegenstelling tot natuurlijke T3 heeft tiratricol geen MCT8 nodig om zich in en uit cellen te verplaatsen. Dit helpt de verschillende soorten schildklierhormonen in het lichaam op het juiste niveau te brengen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een aandoening die hyperthyroïdie wordt genoemd (een overactieve schildklier) en die niet door MCT8-deficiëntie wordt veroorzaakt.
- U bent zwanger (zie rubriek 2, Zwangerschap en borstvoeding).

Wanneer dit op u van toepassing is, mag u dit middel niet gebruiken. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Emcitate gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Emcitate gebruikt als:

- u diabetes heeft;
- u problemen met uw hart heeft;

- u problemen met uw lever of nieren heeft.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Emcitate gebruikt.

Emcitate kan verschijnselen van een versnelde stofwisseling (hypermetabole symptomen) als bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen). Als u een of meer van deze verschijnselen krijgt en deze aanhouden, kan uw arts uw dosis Emcitate aanpassen. Wijzig de dosis echter niet zonder eerst met uw arts te praten.

Emcitate mag niet worden gebruikt voor gewichtsverlies. Het kan ernstige of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken, vooral wanneer het middel samen met het afslankmiddel orlistat wordt gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Emcitate nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Gebruik geen Emcitate en neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor schildklierandoeningen die werken als schildklierhormonen, zoals levothyroxine, propylthiouracil en carbimazol. Door ze gelijktijdig met Emcitate in te nemen, kunnen de hoeveelheden schildklierhormoon in uw lichaam te hoog of te laag worden.
- psychostimulantia (stoffen die de hersenactiviteit verhogen), zoals methyلفenidaat, amfetaminen en cafeïne. Door ze gelijktijdig met Emcitate in te nemen, kunnen uw hartslag en bloeddruk worden verhoogd.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), gebruik dan geen Emcitate en vertel het uw arts of verpleegkundige.

Sommige geneesmiddelen moeten ruim vóór of na het gebruik van Emcitate worden ingenomen, omdat ze kunnen verminderen hoeveel Emcitate in het lichaam wordt opgenomen. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Emcitate gebruikt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Maagzuurremmers (antacida)
- Actieve kooltabletten
- Geneesmiddelen met calcium of ijzer
- Sucralfaat, een geneesmiddel voor maagproblemen
- Sevelamercarbonaat, een geneesmiddel voor nierproblemen.

Deze moeten ten minste 2 uur vóór of ná het gebruik van Emcitate worden ingenomen.

- Colestyramine, een geneesmiddel om cholesterol te verlagen

Gebruik Emcitate ten minste 1 uur vóór of 4 uur ná het innemen van dit middel.

Als u niet zeker bent of het bovenstaande op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of apotheker alvorens Emcitate te gebruiken.

Gebruikt u naast dit middel nog een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

- Geneesmiddelen voor diabetes – Emcitate kan de bloedsuikerspiegel verlagen. Dit betekent dat uw arts kan besluiten de dosis van geneesmiddelen tegen diabetes aan te passen.
- Bloedverdunnende geneesmiddelen – Emcitate kan de werking van bloedverdunnende geneesmiddelen versterken, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Het is mogelijk dat de dosis van deze geneesmiddelen moet worden veranderd.
- Sommige geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals fenytoïne en carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) – Deze kunnen ervoor zorgen dat uw lichaam Emcitate sneller afbreekt. Het kan zijn dat uw arts de hoeveelheid T3 in uw bloed regelmatig moet controleren als u de behandeling

met deze geneesmiddelen start, verandert of stopt. Het is mogelijk dat de dosis Emcitate moet worden gewijzigd.

- Protonpompremmers (zoals omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol en lansoprazol) die worden gebruikt om de hoeveelheid maagzuur te verlagen – Deze kunnen ervoor zorgen dat uw lichaam minder Emcitate opneemt. Het is mogelijk dat de dosis Emcitate moet worden gewijzigd.
- Geneesmiddelen tegen malaria (zoals chloroquine en proguanil) – Deze kunnen hypothyroïdie veroorzaken wanneer deze in combinatie met Emcitate worden gebruikt. Het kan zijn dat uw arts de hoeveelheid T3 in uw bloed regelmatig moet controleren en de dosis Emcitate tijdens en na behandeling met geneesmiddelen tegen malaria moet aanpassen.
- Antibiotica (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties) zoals rifampicine en rifabutine. Het is mogelijk dat de dosis Emcitate moet worden gewijzigd.
- Ontstekingsremmende geneesmiddelen, corticosteroïden (zoals hydrocortison) en pijnstillers (zoals salicylaten, acetylsalicylzuur of naproxen, fenylobutazon en aspirine) – Deze kunnen de hoeveelheid Emcitate in uw bloed verlagen.
- Kruidengeneesmiddelen (zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) – Deze kunnen ervoor zorgen dat uw lichaam Emcitate sneller afbreekt. Het kan zijn dat uw arts de hoeveelheid T3 in uw bloed regelmatig moet controleren als u de behandeling met dit geneesmiddel start, wijzigt of stopt.
- Immunosuppressiva, geneesmiddelen die na een orgaantransplantatie worden gebruikt (zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus) – Emcitate kan ervoor zorgen dat uw lichaam deze middelen sneller of langzamer afbreekt.
- Geneesmiddelen voor het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed (zoals atorvastatine, lovastatine en simvastatine) – Emcitate kan ervoor zorgen dat uw lichaam deze middelen sneller of langzamer afbreekt.
- Als u oestrogeen gebruikt of producten die oestrogeen bevatten (zoals hormoonvervangende therapie, maar geen anticonceptiemiddelen), kunt u een hogere dosis tiratricol nodig hebben.
- Het geneesmiddel voor gewichtsverlies orlistat kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder tiratricol opneemt. Dat kan leiden tot lage hoeveelheden schildklierhormoon in uw bloed. Het is mogelijk dat uw arts uw schildklierfunctie moet controleren als u orlistat met tiratricol gebruikt.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Emcitate gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Emcitate niet gebruiken als u zwanger bent, aangezien niet bekend is of het schadelijk zal zijn voor een ongeboren baby.

U mag niet zwanger raken tijdens het gebruik van Emcitate. Als u zwanger kunt raken, moet u tijdens het gebruik van Emcitate doeltreffende anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken.

Als u tijdens uw behandeling met Emcitate zwanger wordt, moet u de behandeling stopzetten en uw arts onmiddellijk informeren.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is namelijk niet bekend of het in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts moeten beslissen of u met de borstvoeding stopt of met het gebruik van Emcitate stopt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van Emcitate voor u in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Emcitate heeft geen invloed op uw rijvaardigheid/fietsvaardigheid of het vermogen om gereedschap of machines te bedienen.

Als u denkt dat dit geneesmiddel van invloed kan zijn op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen, mag u niet rijden, fietsen of gereedschappen of machines gebruiken totdat de symptomen zijn verbeterd.

Emcitate bevat lactose

Emcitate bevat lactose, een bepaalde suiker. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De behandeling zal worden gestart en gecontroleerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van mensen met zeldzame genetische aandoeningen zoals MCT8-deficiëntie.

Hoeveel Emcitate moet u gebruiken?

Uw arts zal beslissen welke dosis geschikt is voor u. Uw dosis Emcitate hangt af van de hoeveelheid schildklierhormoon in uw lichaam en lichaamsgewicht.

- Uw dosis wordt om de twee weken verhoogd totdat de hoeveelheid T3 juist is voor uw situatie.
- Wanneer u een stabiele dosis Emcitate gebruikt, zal de hoeveelheid T3 in uw bloed regelmatig worden gecontroleerd. Als de hoeveelheden veranderen en voor u niet langer correct zijn, kan uw arts besluiten uw dosis aan te passen.
- Wijzig de dosis niet zonder eerst met uw arts te praten.

Wanneer moet u Emcitate innemen?

Als u 2 of meer tabletten per dag begint te gebruiken, dient u de doses over de dag te spreiden – zoals 's ochtends, 's middags en 's avonds.

Hoe gebruikt u dit middel?

Emcitate dispergeerbare tabletten moet u vóór gebruik altijd in water uiteen laten vallen. De oplossing moet via de mond of via een maagsonde (gastro-enterale voedingssonde) worden toegediend.

Voor toediening via de mond

1. Maak de oplossing in een klein glas. Dit glas mag niet voor iets anders worden gebruikt.
 - Meng de tablet(ten) (niet meer dan 4 tabletten in één keer) in 30 ml drinkwater. Gebruik alleen drinkwater – gebruik geen andere vloeistoffen.
 - Als u een halve tablet nodig heeft – breek de tablet dan langs de breukstreep in het midden van de tablet.
 - Roer gedurende 1 minuut met een theelepel. De oplossing moet er troebel wit uitzien. De theelepel mag niet voor iets anders worden gebruikt.
2. Gebruik een spuit om de oplossing uit het glas op te zuigen. De spuit mag alleen voor Emcitate worden gebruikt.
3. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar binnen om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van uw wang te spuiten en slik het door.
4. Doe vervolgens nog 10 ml drinkwater in het glas om eventueel achtergebleven geneesmiddel te mengen.
 - Roer gedurende ongeveer 5 seconden met de theelepel om ervoor te zorgen dat de eventueel overgebleven oplossing wordt gemengd.
 - Zuig de oplossing van het glas op met dezelfde spuit.
5. Neem Emcitate zoals beschreven in stap 3.

Voor toediening via een gastro-enterale voedingssonde (maagsonde)

1. Maak de oplossing in een klein glas. Dit glas mag niet voor iets anders worden gebruikt.
 - Meng de tablet(ten) (niet meer dan 4 tabletten in één keer) in 30 ml drinkwater. Gebruik alleen drinkwater – gebruik geen andere vloeistoffen.
 - Als u een halve tablet nodig heeft – breek de tablet dan langs de breukstreep in het midden van de tablet.
 - Roer gedurende 1 minuut met een theelepel. De oplossing moet er troebel wit uitzien. De theelepel mag niet voor iets anders worden gebruikt.

2. Gebruik een spuit om de oplossing uit het glas op te zuigen. De spuit mag alleen voor Emcitate worden gebruikt.
3. Lees de instructies voor het gebruik van de voedingssonde nauwkeurig door voordat u Emcitate gebruikt en dien Emcitate toe via de sonde precies zoals voorgeschreven.
4. Doe vervolgens nog 10 ml drinkwater in het glas om eventueel achtergebleven geneesmiddel te mengen.
 - Roer gedurende ongeveer 5 seconden met de theelepel om ervoor te zorgen dat de eventueel overgebleven oplossing wordt gemengd.
 - Zuig de oplossing van het glas op met dezelfde spuit.
5. Dien Emcitate toe zoals voorgeschreven voor de sonde.
6. Spoelen en afspoelen zoals voorgeschreven voor de sonde. Een spoelvolumen van 3 ml (water) wordt aanbevolen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel van dit middel gebruikt? Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

De volgende effecten kunnen zich voordoen: snelle hartslag, zweten, oververhitting van het lichaam, zich nerveus voelen, niet kunnen slapen of diarree (tekenen van een hypermetabole toestand).

- Uw arts kan uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk onderbreken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis vergeet, kunt u deze gebruiken als het nog meer dan 4 uur duurt tot de volgende dosis.
- Als de volgende dosis binnen 4 uur wordt gepland, moet u de gemiste dosis overslaan en uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip gebruiken.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Emcitate zonder met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen bij dit geneesmiddel:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich prikkelbaar voelen
- angst
- nachtmerries
- diarree
- overmatig zweten (hyperhidrose)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- slaapproblemen (insomnie)
- een snellere hartslag (tachycardie)
- het te warm hebben (hyperthermie)

Emcitate kan bij het starten van de behandeling of bij wijziging van de dosis verschijnselen van een versnelde stofwisseling (hypermetabole symptomen) veroorzaken. De verschijnselen duren meestal niet langer dan enkele dagen, maar u moet uw arts onmiddellijk informeren als u symptomen heeft die

een teken kunnen zijn van een versnelde stofwisseling, zoals een gevoel van prikkelbaarheid, angst, nachtmerries, overmatig zweten, slaapproblemen, het te warm hebben, een snellere hartslag, tijdelijke bloeddrukstijgingen of diarree. Zie rubriek 2, Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u één of meer van de hierboven vermelde bijwerkingen opmerkt. Vertel het hen ook als u denkt dat er andere bijwerkingen zijn die niet in deze lijst zijn opgenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel. Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na oplossing:

De 30 ml oplossing kan tot maximaal 4 uur worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C in het glas. Vóór toediening moet de oplossing opnieuw worden gemengd door gedurende 1 minuut te roeren met een theelepel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke tablet bevat 350 microgram van de werkzame stof tiratricol.
- De andere ingrediënten zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Emcitate bevat lactose”), calciumwaterstoffsosfaat, maiszetmeel en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Emcitate eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emcitate is een witte, langwerpige tablet (grootte: 10 mm lang, 5 mm breed) met breuklijnen aan beide zijden.

Emcitate wordt geleverd in PVC/aluminiumblisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Emcitate is verkrijgbaar in verpakkingen met 60 dispergeerbare tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Klara Norra Kyrkogata 26

111 22 Stockholm
Zweden

Fabrikant

Cenexi
17 rue De Pontoise
95529 Osny
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.