

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emcitate 350 mikrogramów (µg) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 350 mikrogramów (µg) tyratrykolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 19 mg laktozy (co odpowiada 20 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Biała, podłużna tabletka (wymiary: 10 mm długości, 5 mm szerokości) z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Emcitate jest wskazany do stosowania w leczeniu tyreotoksykozy obwodowej u pacjentów z wrodzonym niedoborem transportera monokarboksylanu 8 (MCT8) (zespół Allana-Herndona-Dudleya).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i monitorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z rzadkimi zaburzeniami genetycznymi, takimi jak niedobór MCT8.

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Emcitate należy dostosowywać indywidualnie, w zależności od stężenia hormonów tarczycy u pacjenta.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, w przybliżeniu co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Zazwyczaj zaleca się zwiększanie dawki do wystąpienia stężenia T3 w surowicy poniżej środkowego punktu zakresu wartości prawidłowych dla danego wieku. Dawkę można dodatkowo dostosowywać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie według obrazu klinicznego niedoboru MCT8.

Konieczność dalszego dostosowywania dawki należy regularnie weryfikować zgodnie z praktyką kliniczną (patrz punkt 4.4).

Dodatkową informacją w czasie dobierania dawki indywidualnej są stężenia TSH i (F)T4.

Dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg

Zwiększanie i dostosowywanie dawki

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów o masie ciała 10 kg lub większej wynosi 350 mikrogramów na dobę.

Zalecany schemat zwiększania dawki przedstawiono w tabeli 1. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 350 mikrogramów co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Zazwyczaj zaleca się zwiększanie dawki aż do osiągnięcia stężenia T3 w surowicy poniżej środkowego punktu zakresu wartości prawidłowych dla danego wieku. W zależności od przypadku, gdy pacjent zbliża się do docelowego stężenia T3 w surowicy, można zmniejszyć wzrosty dawki (o pół tabletki). Dawkę można dodatkowo dostosowywać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie według obrazu klinicznego niedoboru MCT8. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w 1–3 dawkach rozłożonych na cały dzień (np. rano, w południe i wieczorem).

Tabela 1. Zalecany schemat zwiększania dawki u pacjentów o masie ciała 10 kg lub większej

Zwiększenie dawki	Całkowita dawka dobową (mikrogramy)	Liczba tabletek na dobę
Dawka początkowa	350	1
Tydzień 2	700	2
Tydzień 4	1050	3
Tydzień 6	1400	4
Tydzień 8	1750	5
Tydzień 10	2100	6
Zwiększanie dawki należy kontynuować w przyrostach co 350 mikrogramów do momentu osiągnięcia dawki podtrzymującej. Nie zaleca się przekraczania dawki dobowej wynoszącej 80 mikrogramów/kg mc. u pacjentów o masie ciała 10–40 kg, 60 mikrogramów/kg mc. u pacjentów o masie ciała 40–60 kg i 50 mikrogramów/kg mc. u pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg.		

Dzieci i niemowlęta o masie ciała poniżej 10 kg

Zwiększanie i dostosowywanie dawki

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg wynosi 175 mikrogramów (pół tabletki) na dobę.

Zalecany schemat zwiększania dawki przedstawiono w tabeli 2. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 175 mikrogramów co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Zazwyczaj zaleca się zwiększanie dawki aż do osiągnięcia stężenia T3 w surowicy poniżej środkowego punktu zakresu wartości prawidłowych dla danego wieku. Dawkę można dodatkowo dostosowywać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie według obrazu klinicznego niedoboru MCT8. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w 1–3 dawkach rozłożonych na cały dzień (np. rano, w południe i wieczorem).

Tabela 2. Zalecany schemat zwiększania dawki u pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg

Zwiększenie dawki	Całkowita dawka dobową (mikrogramów)	Liczba tabletek na dobę
Dawka początkowa	175	0,5
Tydzień 2	350	1
Tydzień 4	525	1,5
Tydzień 6	700	2
Tydzień 8	875	2,5
Tydzień 10	1050	3

Zwiększanie dawki należy kontynuować w przyrostach co 175 mikrogramów do momentu osiągnięcia dawki podtrzymującej. Nie zaleca się przekraczania dawki dobowej wynoszącej 100 mikrogramów/kg mc. u pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg.

Dawka podtrzymująca

Dawkę produktu leczniczego Emcitate zwiększa się indywidualnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Zazwyczaj zaleca się zwiększanie dawki aż do osiągnięcia stężenia T3 w surowicy poniżej środkowego punktu zakresu wartości prawidłowych dla danego wieku. Dawkę można dodatkowo dostosowywać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie według obrazu klinicznego niedoboru MCT8. Konieczność dalszego dostosowywania dawki należy regularnie weryfikować zgodnie z praktyką kliniczną (patrz punkt 4.4).

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Jeśli pominięto przyjęcie dawki, a do kolejnego planowego przyjęcia dawki leku pozostało więcej niż 4 godziny, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeśli pominięto przyjęcie dawki, a do kolejnego planowego przyjęcia dawki leku pozostały 4 godziny lub mniej, należy ominąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Badania laboratoryjne (oznaczanie T3)

Zaleca się oznaczanie indywidualnego stężenia T3 za pomocą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC/MS/MS). W teście immunologicznym tyratrykolu daje reakcję krzyżową z T3, co może powodować niewiarygodne wyniki. Przy wykorzystaniu testu immunologicznego podczas włączania leczenia tyratrykolem oraz zwiększania i dostosowywania jego dawki należy zasięgnąć porady eksperta w zakresie interpretacji wyników testu (patrz punkt 4.4).

Objawy przedmiotowe i podmiotowe hipermetabolizmu

W przypadku wystąpienia po raz pierwszy bądź nasilenia się objawów przedmiotowych i podmiotowych hipermetabolizmu (takich jak nadpotliwość, drażliwość, lęk, bezsenność, koszmary, hipertermia, tachykardia, przejściowy wzrost skurczowego ciśnienia krwi lub biegunka), jeśli nie ustąpią w ciągu 2 tygodni, należy zredukować dawkę etapami zawartymi w schemacie zwiększania dawki, aż do ustąpienia objawów (patrz tabela 1. albo 2.). Po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów hipermetabolizmu, jeśli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, można wznowić zwiększanie dawki (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U takich pacjentów zaleca się ostrożne zwiększanie dawki i regularną kontrolę stężenia T3 w surowicy (patrz punkt 4.4).

Upośledzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek. U takich pacjentów zaleca się ostrożne zwiększanie dawki i regularną kontrolę stężenia T3 w surowicy (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego lub podawania przez zgłąbnik do żywienia żołądkowo-jelitowego.

Podanie doustne

Produkt leczniczy Emcitate tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy zawiesić w wodzie przed przyjęciem.

Zawiesinę należy przygotować w osobnej, niewielkiej szklance, rozpuszczając tabletki (maksymalnie 4 tabletki na każde dawkowanie) w 30 ml wody pitnej i mieszając łyżeczką przez minutę. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Zawiesina powinna być mętna, białego koloru. Następnie należy pobrać zawiesinę ze szklanki za pomocą strzykawki doustnej o pojemności 40 ml i od razu podać pacjentowi doustnie, używając strzykawki. Należy powoli i łagodnie wciskać tłok, delikatnie wstrzykując zawiesinę do przypoliczkowej części jamy ustnej pacjenta.

Do szklanki wlać dodatkowe 10 ml wody pitnej i mieszać łyżeczką przez około 5 sekund, aby upewnić się, że w wodzie znajdują się wszystkie pozostałości produktu leczniczego. Zawiesinę należy pobrać ze szklanki tą samą strzykawką i od razu podać pacjentowi.

Podanie przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy

Produkt leczniczy Emcitate można podawać przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy.

Przygotowanie zawiesiny należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej dla podania doustnego.

Przed podaniem należy upewnić się, że zgłębnik żołądkowo-jelitowy jest drożny, i postępować zgodnie z instrukcjami dołączonymi do zgłębnika dotyczącymi płukania, podawania i przemywania.

Zawartość strzykawki należy od razu wprowadzić do zgłębnika żołądkowo-jelitowego (30 ml + 10 ml, niezależnie od wieku pacjenta).

Dodatkowe informacje dotyczące podawania przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy oraz stabilności zawiesiny, patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadczynność tarczycy z przyczyn innych niż niedobór MCT8 (np. choroba Gravesa-Basedowa).

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy przedmiotowe i podmiotowe hipermetabolizmu

W momencie włączenia produktu leczniczego Emcitate i (lub) podczas zwiększania dawki może dojść do wystąpienia nowych lub nasilenia się istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów hipermetabolizmu, takich jak nadpotliwość, drażliwość, lęk, bezsenność, koszmary, hipertermia, tachykardia, przejściowy wzrost skurczowego ciśnienia krwi lub biegunka (patrz punkt 4.8). Te objawy przedmiotowe i podmiotowe mają zwykle charakter przejściowy i ustępują samoistnie w ciągu kilku dni. Jeżeli objawy przedmiotowe i podmiotowe hipermetabolizmu nie ustąpią w ciągu 2 tygodni, należy zredukować dawkę etapami zawartymi w schemacie zwiększania dawki (patrz punkt 4.2). Po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów hipermetabolizmu, jeśli to właściwe z klinicznego punktu widzenia, można wznowić zwiększanie dawki.

Choroba serca

U pacjentów z chorobą serca należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki, bo tacy pacjenci mogą być narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hipermetabolizmem (patrz punkt 4.8).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W teście immunologicznym tyratrykol daje reakcję krzyżową z T3, co może powodować niewiarygodne wyniki. Do oznaczania stężenia T3 zaleca się stosować metodę LC/MS/MS. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania testu immunologicznego. Podczas ustalania lub dostosowywania dawki tyratrykolu należy przestrzegać szczegółowych wytycznych dotyczących interpretacji wyników oznaczenia T3 (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.5).

Upośledzenie czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Emcitate u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. Tacy pacjenci wymagają specjalnej opieki (patrz punkt 4.2).

Upośledzenie czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Emcitate u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek. Tacy pacjenci wymagają specjalnej opieki (patrz punkt 4.2).

Niewłaściwe wykorzystanie w celu zmniejszenia masy ciała

Tyratrykolu nie należy stosować w celu zmniejszenia masy ciała. Może on wywoływać poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane, zwłaszcza w skojarzeniu z orlistatem (patrz punkt 4.5, podpunkt „Orlistat”).

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego Emcitate zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami – nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy bądź zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy – nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tyratrykolu

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji, oceniających wpływ innych produktów leczniczych na tyratrykol. Potencjalne interakcje opisane poniżej wywiedziono na podstawie charakterystyki tyratrykolu w warunkach *in vitro* i znanych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych tyreomimetyków z innymi produktami leczniczymi; nie określono ich na drodze badań tyratrykolu.

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

Produkty lecznicze, które mogą wpływać na wchłanianie tyratrykolu

Leki zobojętniające, węgiel leczniczy, wapń, żywice kationowe (np. cholestyramina), żelazo, sukralfat i inne środki oddziałujące na przewód pokarmowy mogą zaburzać wchłanianie tyratrykolu z przewodu pokarmowego. Leki takie należy przyjmować przed przyjęciem tyratrykolu bądź po jego przyjęciu (z zachowaniem ponad 2-godzinnego odstępu, jeśli to możliwe). W przypadku cholestyraminy tyratrykol

należy przyjmować na godzinę przed przyjęciem lub na 4 godziny po przyjęciu dawki żywicy. W celu uzyskania pożądanego działania konieczne może być dostosowanie dawki tyratrykolu.

Inhibitory pompy protonowej (PPI)

Jednoczesne podawanie z PPI może zmniejszyć wchłanianie hormonów tarczycy ze względu na wzrost pH w żołądku wywołany przez PPI takie jak omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lanzoprazol. Należy monitorować stężenie T3 w surowicy i rozważyć dostosowanie dawki tyratrykolu w momencie włączenia, zmiany dawkowania bądź odstawienia PPI.

Sewelamer

Sewelamer może obniżać stężenie hormonów tarczycy, a zatem ograniczać skuteczność tyratrykolu. Sewelamer należy przyjmować z zachowaniem ponad 2-godzinnego odstępu względem momentu przyjęcia tyratrykolu.

Produkty lecznicze będące induktorami enzymów, w tym leki przeciwpadaczkowe

Produkty lecznicze mogące mieć działanie indukujące na układ enzymatyczny wątroby, takie jak barbiturany, fenytoina, karbamazepina, ryfabutyna, ryfampicyna bądź produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać klirens wątrobowy tyratrykolu. Należy monitorować stężenie T3 w surowicy i rozważyć dostosowanie dawki tyratrykolu w momencie włączenia, zmiany dawkowania bądź odstawienia leków przeciwpadaczkowych lub innych środków indukujących enzymy.

Przeciwmalaryczne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie tyratrykolu i produktów leczniczych o działaniu przeciwmalarycznym (chlorochina, proguanil) może wywołać kliniczną niedoczynność tarczycy. W trakcie leczenia produktami leczniczymi o działaniu przeciwmalarycznym oraz po jego zakończeniu konieczne może być kontrolowanie stężenia T3 w surowicy i dostosowanie dawki tyratrykolu.

Produkty lecznicze, które mogą wpływać na wiązanie tyratrykolu/T3 w osoczu

Wiadomo, że steroidy anaboliczne i glikokortykoidy obniżają stężenie białka wiążącego tyroksynę (TBG) w surowicy, co może obniżać stężenie T3 i tyratrykolu w surowicy.

Salicylany oraz przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne i przeciwdrgawkowe produkty lecznicze mogą powodować wypieranie T3 i potencjalnie tyratrykolu z miejsc wiązania z białkiem TBG, a więc zmieniać stężenie hormonów tarczycy w surowicy, tj. obniżać stężenie całkowite, nie zmieniając stężenia wolnych związków.

Estrogeny inne niż stosowane jako środki antykoncepcyjne

Estrogen i produkty zawierające estrogen (w tym hormonalna terapia zastępcza) stosowane w celu innym niż antykoncepcja mogą powodować konieczność zwiększenia dawki terapeutycznej tyratrykolu.

Orlistat

Orlistat może zmniejszać wchłanianie tyratrykolu, co może prowadzić do niedoczynności tarczycy (należy kontrolować zmiany czynności tarczycy).

Wpływ tyratrykolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

Dane z badań *in vitro* wskazują, że tyratrykol może indukować CYP3A4 na poziomie jelita. W związku z tym produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez CYP3A4 – między innymi alfentanyl, cyzapryd, cyklosporynę, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanyl, pimozyd, chinidynę, syrolimus, takrolimus, atorwastatynę, lowastatynę i symwastatynę – należy stosować z ostrożnością. Podobne środki ostrożności należy stosować w przypadku innych środków, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4. Produkty lecznicze będące

substratami transporterów wypływu glikoproteiny P (P-gp) lub białka BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) o wąskim indeksie terapeutycznym także należy stosować z ostrożnością.

Interakcje farmakodynamiczne

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy

Przyjmowanie tyratrykolu w skojarzeniu z innymi tyreomimetykami lub innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu chorób tarczycy (np. lewotyroksyną, propylotiouracylem i karbimazolem) może zwiększać ryzyko wystąpienia objawów nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Psychostymulanty

Podawanie psychostymulantów (np. kofeiny, inhibitorów wychwyty zwrotnego norepinefryny i dopaminy [NDRI] i amfetamin) w skojarzeniu z wysokimi dawkami tyratrykolu może prowadzić do przyspieszenia częstości akcji serca i wzrostu ciśnienia krwi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania psychostymulantów i tyratrykolu.

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe

Tyratrykol może obniżać glikemię. W przypadku jednoczesnego podawania leków przeciwcukrzycowych z tyratrykolem konieczne może być dostosowanie dawki tych pierwszych. Konieczne jest okresowe kontrolowanie glikemii (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas leczenia tyratrykolem działanie leków przeciwzakrzepowych może być nasilone. Może to zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku. W przypadku jednoczesnego podawania leków przeciwzakrzepowych z tyratrykolem konieczne może być dostosowanie dawki tych pierwszych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Niedobór MCT8 jest chorobą związaną z chromosomem X, która dotyka prawie wyłącznie mężczyzn.

Ciąża

Tyratrykol przenika przez łożysko. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tyratrykolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Emcitate jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą w trakcie leczenia stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyratrykol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Emcitate, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badanie na szczurach nie wykazało szkodliwego wpływu na płodność i zdolność do krycia (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Emcitate nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem tyratrykolem były: nadpotliwość (7%), biegunka (6%), drażliwość (2%), lęk (2%) i koszmary (2%). Zdarzenia te występowały zwykle na początku leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki i zwykle ustępowały w ciągu kilku dni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena bezpieczeństwa stosowania tyratrykolu opiera się na danych z badań klinicznych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA z następującym podziałem częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	drażliwość lęk koszmary bezsenna	często często często częstość nieznana
Zaburzenia serca	tachykardia	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadpotliwość	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	hipertermia	częstość nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy przedmiotowe i podmiotowe hipermetabolizmu

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem MCT8 początek obserwowanych działań niepożądanych – nadpotliwości, drażliwości, lęku i koszmarów – zbiegał się w czasie z włączeniem leczenia lub zmianą dawkowania. We wszystkich przypadkach działania te były łagodne i ustępowały samoistnie.

W momencie włączenia leczenia tyratrykolem i (lub) podczas zwiększania dawki może dojść do wystąpienia nowych lub nasilenia się istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów hipermetabolizmu, takich jak nadpotliwość, drażliwość, lęk, bezsenna, koszmary, hipertermia, tachykardia, przejściowy wzrost skurczowego ciśnienia krwi lub biegunka (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Oceniono połączone dane dotyczące bezpieczeństwa z badań Triac Trial I i Triac Trial II, pochodzące od 63 pacjentów w wieku 0–17 lat. W momencie rozpoczęcia leczenia 30 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, 25 pacjentów w wieku 2–11 lat, a 8 pacjentów w wieku 12–17 lat. Z danych z badań klinicznych nie wynika, aby profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w jakiegokolwiek podpopulacji pacjentów pediatrycznych odbiegał od profilu bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy stanu hipermetabolicznego. Objawy te ustępują w przypadku zmniejszenia dawki produktu leczniczego Emcitate lub tymczasowego przerwania leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony tarczycy, kod ATC: H03AA04

Mechanizm działania

Tyratrykol (kwas 3,3',5-trójiodotyrooctowy) to występujący naturalnie w krwiobiegu metabolit aktywnego hormonu tarczycy (T3) wykazujący z nim znaczne podobieństwo strukturalne, rozkładany w tym samym szlaku (dejodowanie i sprzęganie) oraz eliminowany z żółcią i moczem. Tyratrykol wykazuje aktywność biologiczną: z dużym powinowactwem wiąże receptory TR α i TR β hormonów tarczycy oraz ma działanie biologiczne zbliżone do działania T3, choć wykazuje inną swoistość tkankową. Wykazano, że tyratrykol – w odróżnieniu od T3 i T4 – może wnikać do zależnych od MCT8 komórek pozbawionych prawidłowego transportera MCT8. Dzięki temu tyratrykol może zastąpić T3 w obrębie zależnych od MCT8 tkanek i przywrócić w nich prawidłową aktywność hormonów tarczycy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ tyratrykolu w leczeniu pacjentów z niedoborem MCT8 oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z pojedynczą grupą (Triac Trial I) z udziałem 46 pacjentów leczonych przez maksymalnie 12 miesięcy z użyciem dawki tyratrykolu indywidualnie dobranej na podstawie stężenia T3 w surowicy (zakres docelowy: 1,4–2,5 nmol/l). Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 7,1 roku, a zakres wynosił od 10 miesięcy do 66,8 roku. Czterdziestu (40) pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Mediana podawanej dobowej dawki podtrzymującej wynosiła 700 mikrogramów (38,9 mikrogramów/kg mc.), a zakres wynosił od 350 mikrogramów do 2100 mikrogramów. Leczenie tyratrykolem powodowało zmniejszenie średniego stężenia T3 w surowicy z 4,97 nmol/l w punkcie wyjściowym do 1,82 nmol/l w miesiącu 12 (zakres docelowy: 1,4–2,5 nmol/l). W przypadku wszystkich 45 pacjentów, u których oznaczano stężenie T3 po punkcie wyjściowym, wystąpił spadek tego stężenia między punktem wyjściowym a miesiącem 12. (albo ostatnim dostępnym pomiarem). W miesiącu 12. (lub w ostatnim dostępnym pomiarze) u 25 z 45 (56%) pacjentów stężenie T3 w surowicy zawierało się w zakresie docelowym, u 13 z 45 (29%) pacjentów leżało poniżej zakresu docelowego, a u 7 z 45 (16%) pacjentów – powyżej zakresu docelowego. Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego zebrano w tabeli 4. i przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 4. Średnia zmiana stężenia T3 w surowicy w okresie od punktu wyjściowego do miesiąca 12 w badaniu Triac Trial I (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem [ITT])

Zmienna	N	Punkt wyjściowy – średnia (SD)	Miesiąc 12. – średnia (SD)	Różnica średniej [95% przedział ufności (CI)]	Wartość p
Stężenie T3 w surowicy (nmol/l)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	<0,0001

Rycina 1. Stężenie T3 w surowicy w punkcie wyjściowym i w miesiącu 12. w badaniu Triac Trial I (populacja ITT)

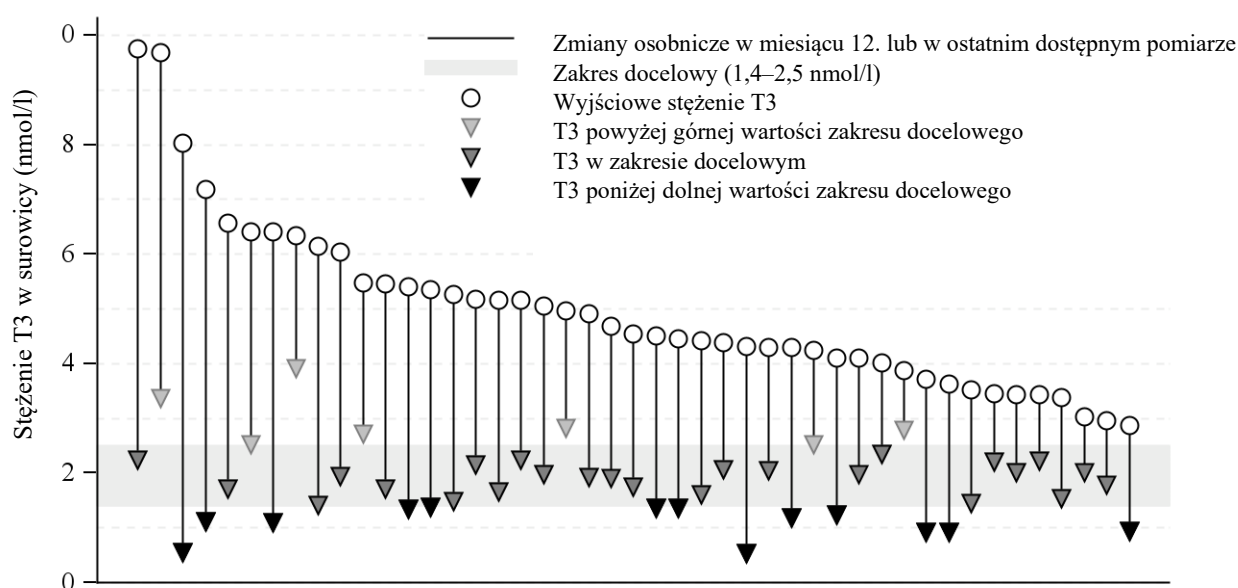


Tabela 5. Pozostałe hormony tarczycy – analiza średniej zmiany między punktem wyjściowym a miesiącem 12. w badaniu Triac Trial I (populacja ITT)

Zmienna	N	Punkt wyjściowy – średnia (SD)	Miesiąc 12. – średnia (SD)	Różnica średniej [95% przedział ufności (CI)]	Wartość p
TSH (mj./l)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 [-2,39; -1,39]	<0,0001
Wolna T4 (pmol/l)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28 [-7,15; -5,41]	<0,0001
Całkowita 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

W badaniu Triac Trial I wskaźnik Z dla średniej masy ciała dla wieku pacjenta z niedoborem MCT8 (porównujący pacjentów z niedoborem MCT8 leczonych i nieleczonych tyratrykolem) wzrósł od 0,46 w punkcie wyjściowym do 0,96 w miesiącu 12. (średnia zmiana 0,51; 95% CI: 0,25, 0,76), podczas gdy wskaźnik Z dla średniej masy ciała dla wieku (porównujący pacjentów z niedoborem MCT8 leczonych tyratrykolem ze zdrową populacją) wzrósł umiarkowanie od -2,85 w punkcie wyjściowym do -2,63 w miesiącu 12. (średnia zmiana 0,22; 95% CI: -0,01, 0,45). Wyniki były zbliżone u pacjentów korzystających i niekorzystających ze zgłębnika żołądkowo-jelitowego w punkcie wyjściowym. Ogółem u 40 z 45 (89%) pacjentów masa ciała wzrosła; u 28 z 45 (62%) pacjentów

wzrósł wskaźnik Z dla masy ciała dla wieku, a u 28 z 36 (78%) pacjentów wzrósł wskaźnik Z dla masy ciała dla wieku pacjenta z niedoborem MCT8.

U pacjentów w wieku poniżej 2,5 roku, na podstawie danych dotyczących nielicznych osób, wskaźnik Z dla średniej masy ciała dla wieku pacjenta z niedoborem MCT8 wzrósł od -0,10 w punkcie wyjściowym do 0,41 w miesiącu 12. (n=3), podczas gdy wskaźnik Z dla średniej masy ciała dla wieku wzrósł umiarkowanie od -1,65 w punkcie wyjściowym do -1,61 w miesiącu 12 (n=4).

Średnia spoczynkowa częstość akcji serca zmalała ze 112,4/min w punkcie wyjściowym do 103,5/min w miesiącu 12. (średnia zmiana -8,9/min; 95% CI: -15,6, -2,3), podczas gdy wskaźnik Z dla średniej częstości akcji serca dla wieku (porównujący pacjentów z niedoborem MCT8 leczonych tyratrykolem ze zdrową populacją) spadł z 1,72 w punkcie wyjściowym do 1,38 w miesiącu 12. (średnia zmiana -0,33; 95% CI: -0,77, 0,10). U pacjentów z tachykardią w punkcie wyjściowym średnia spoczynkowa częstość akcji serca obniżyła się ze 131,4/min w punkcie wyjściowym do 109,6/min w miesiącu 12. (średnia zmiana -21,9/min; 95% CI: -30,0, -13,8), podczas gdy wskaźnik Z dla średniej częstości akcji serca dla wieku zmalał od 2,80 w punkcie wyjściowym do 1,75 w miesiącu 12. (średnia zmiana -1,05; 95% CI: -1,55, -0,54). Łącznie u 23 z 34 (67%) pacjentów odnotowano spadek spoczynkowej częstości akcji serca. U 15 z 16 (94%) pacjentów z tachykardią w punkcie wyjściowym nastąpił spadek spoczynkowej częstości akcji serca.

Średnie skurczowe ciśnienie krwi zmalało ze 107,1 mmHg w punkcie wyjściowym do 103,0 mmHg w miesiącu 12 (średnia zmiana -4,1 mmHg, 95% CI: -8,1, 0,1). U pacjentów z nadciśnieniem średnie skurczowe ciśnienie krwi spadło ze 110,9 mmHg w punkcie wyjściowym do 102,5 mmHg w miesiącu 12. (średnia zmiana -8,4 mmHg, 95% CI: -11,7, -5,0). Odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszył się z 40% w punkcie wyjściowym do 17% w miesiącu 12. (p=0,02). Łącznie u 24 z 35 (69%) pacjentów odnotowano spadek skurczowego ciśnienia krwi. U 12 z 12 (100%) pacjentów z nadciśnieniem w punkcie wyjściowym odnotowano spadek skurczowego ciśnienia krwi.

W badaniu Triac Trial I u wszystkich pacjentów (45 z 45; 100%) nastąpiła poprawa co najmniej jednego z następujących parametrów: masa ciała, spoczynkowa częstość akcji serca lub skurczowe ciśnienie krwi, a u 31 z 45 (69%) pacjentów poprawie uległy co najmniej dwa z tych trzech parametrów. Łącznie u 39 z 45 (87%) pacjentów nastąpiła poprawa co najmniej jednego z następujących parametrów: wskaźnik Z masy ciała dla wieku pacjenta z niedoborem MCT8, wskaźnik Z spoczynkowej częstości akcji serca lub wskaźnik Z skurczowego ciśnienia krwi, a u 21 z 45 (47%) pacjentów poprawie uległy co najmniej dwa z tych trzech parametrów.

Średnia liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych w 24-godzinny badaniu EKG spadła z 899,7 skurczów na 24 godziny w punkcie wyjściowym do 313,9 skurczów na 24 godziny w miesiącu 12. (średnia zmiana -586; 95% CI: -955, -217).

Stężenie kinazy kreatynowej wzrosło ze 108 j./l w punkcie wyjściowym do 160,7 j./l w miesiącu 12. (średnia zmiana 52,7; 95% CI: 27,3, 78,1; p=0,0001).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tyratrykol ulega szybkiemu wchłanianiu z medianą t_{max} wynoszącą 0,5 godz. po podaniu doustnym dawek z zakresu 175–1050 mikrogramów zdrowym ochotnikom będącym na czczo.

Dystrybucja

Stopień wiązania tyratrykolu z białkami osocza w warunkach *in vitro* jest znaczny i wynosi >99% w przypadku osocza ludzkiego. Biodostępność tyratrykolu (F) wynosząca $67 \pm 6\%$ sugeruje, że tyratrykol dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego.

Metabolizm

Tyratrykol to naturalnie występujący w krwiobiegu metabolit aktywnego T3 o znacznym podobieństwie strukturalnym do tego hormonu i metabolizowany w tym samym szlaku. Główny szlak metaboliczny tyratrykolu u człowieka przebiega etapowo przez dejodowanie, siarczanowanie i glukuronidację, głównie w wątrobie, podobnie jak ma to miejsce w przypadku T3.

Eliminacja

Po osiągnięciu $C_{\max}$ stężenie w surowicy zwykle malało dwufazowo i pozostawało oznaczalne przez 3–48 godzin po podaniu dawki. Średnia geometryczna $t_{1/2}$ wynosiła między 13,3 a 14,0 godz. odpowiednio dla dawek 350 mikrogramów i 1050 mikrogramów. Tyratrykol ulega wydalaniu z żółcią i moczem.

Liniowość

$C_{\max}$ po podaniu dawek 175 mikrogramów, 350 mikrogramów i 1050 mikrogramów (około 2–13,5 mikrogramów/kg mc.) zwiększało się proporcjonalnie do dawki, podczas gdy pole pod krzywą (AUC) zwiększało się nieco bardziej niż proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym oceniającym działanie tyratrykolu u pacjentów z niedoborem MCT8 dawka była dostosowywana indywidualnie na podstawie stężenia T3.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań potencjału rakotwórczego tyratrykolu. W teście Ames z bakteriami salmonelli tyratrykol nie wykazywał aktywności mutagennej i nie powodował większego występowania aberracji chromosomowych w testach *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania rozwoju zarodkowo-płodowego wykazały śmiertelność zarodków u królików oraz śmiertelność zarodków i strukturalne uszkodzenie mięśnia sercowego u szczurów. Przy porównywaniu dawki w mg na pole powierzchni ciała (BSA) poziomy dawkowania, przy których nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOAEL), w badaniach na szczurach i królikach były odpowiednio nieco niższe i nieco wyższe niż najwyższa dawka stosowania u pacjentów dorosłych w warunkach klinicznych.

W badaniu na samcach i samicach szczurów nie zaobserwowano wpływu na zdolność do krycia ani płodność po podaniu dużych, pod innymi względami toksycznych dawek tyratrykolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Wapnia wodorofosforan
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

18 miesięcy

Po zawieszeniu:

Zawiesinę (30 ml) można przechowywać w szklance w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 4 godziny. Przed podaniem należy ją odtworzyć, mieszając przez minutę za pomocą łyżeczki.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po zawieszeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PCW/aluminium.

Wielkość opakowania: 60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy można podawać przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy.

Badano podawanie produktu przez zgłębnik silikonowy (śr. 12 French, maksymalna długość 34) do przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG) oraz poliuretanowe zgłębniki nosowo-żołądkowe (NG; śr. 6 French i 8 French, maksymalna długość 56 cm). Nie badano podawania produktu leczniczego za pomocą innych zgłębników lub zgłębników wykonanych z innych materiałów. Do płukania zaleca się używać 3 ml wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1897/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95520 Osny
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Emcitate 350 mikrogramów (µg) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
tyratrykol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 350 mikrogramów (µg) tyratrykolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Sztokholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1897/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Emcitate

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister z PCW/ALU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emcitate 350 mikrogramów (µg) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
tyratrykol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Rare Thyroid Therapeutics

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Emcitate 350 mikrogramów (µg) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej tyratrykol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Emcitate i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emcitate
3. Jak przyjmować lek Emcitate
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Emcitate
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Emcitate i w jakim celu się go stosuje

Lek Emcitate zawiera substancję czynną tyratrykol, która należy do grupy leków zwanych hormonami tarczycy.

Lek Emcitate stosuje się w leczeniu tyreotoksykozy u pacjentów z niedoborem MCT8 (zespołem Allana-Herndona-Dudleya).

W przypadku niedoboru MCT8 tyreotoksykoza pojawia się, ponieważ pewne białko w organizmie, tzw. MCT8, nie działa prawidłowo. Z tego powodu hormony tarczycy nie mogą przemieszczać się do wnętrza i na zewnątrz komórek, co może powodować kłopoty ze zdrowiem. Substancja czynna leku Emcitate, tyratrykol, jest bardzo podobna do występującego naturalnie w organizmie hormonu tarczycy o nazwie T3. W przeciwieństwie do naturalnego T3 tyratrykol nie potrzebuje MCT8, by dostać się do wnętrza i na zewnątrz komórek, co pomaga różnym hormonom tarczycy osiągnąć właściwe stężenie w organizmie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emcitate

Kiedy nie przyjmować leku Emcitate

- Jeśli pacjent ma uczulenie na tyratrykol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba zwana nadczynnością tarczycy (nadmierna aktywność gruczołu tarczowego), która nie jest spowodowana niedoborem MCT8.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz punkt 2, podpunkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W takim przypadku nie należy przyjmować leku Emcitate. W razie wątpliwości przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emcitate należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emcitate należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent choruje na cukrzycę;
- pacjent ma chore serce;

- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed przyjęciem leku Emcitate.

Lek Emcitate może wywoływać pewne działania niepożądane nazywane objawami hipermetabolizmu (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów i będzie się utrzymywać, lekarz może dostosować dawkę leku Emcitate. Nie należy jednak zmieniać dawki bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Leku Emcitate nie wolno stosować w celu zmniejszenia masy ciała. Może on powodować poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane, zwłaszcza w skojarzeniu z orlistatem przyjmowanym w celu zmniejszenia masy ciała.

Lek Emcitate a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Emcitate i należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w chorobach tarczycy, działające jak hormony tarczycy, np. lewotyroksyna, propylotiouracyl i karbimazol. Przyjmowanie ich razem z lekiem Emcitate może spowodować, że stężenie hormonów tarczycy będzie zbyt wysokie lub zbyt niskie;
- psychostymulanty (substancje zwiększające aktywność mózgu), takie jak metylofenidat, amfetaminy i kofeina. Przyjmowanie ich razem z lekiem Emcitate może zwiększyć częstość akcji serca i podwyższyć ciśnienie krwi.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), nie należy przyjmować leku Emcitate i zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Niektóre leki należy przyjmować na długo przed przyjęciem lub po przyjęciu leku Emcitate, ponieważ mogą one ograniczać wchłanianie leku Emcitate w organizmie. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emcitate należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zobojętniające;
- tabletki z węglem leczniczym;
- leki zawierające wapń lub żelazo;
- sukralfat – lek na problemy z żołądkiem;
- węglan sewelameru – lek na problemy z nerkami.

Powyższe leki należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem bądź po przyjęciu leku Emcitate.

- Cholestyramina – lek obniżający stężenie cholesterolu.

Lek Emcitate należy przyjmować co najmniej godzinę przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu cholestyraminy.

W razie wątpliwości, czy pacjent przyjmuje któryś z powyższych leków, przed przyjęciem leku Emcitate należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy także zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki na cukrzycę – lek Emcitate może obniżać glikemię. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leków na cukrzycę;
- leki rozrzedzające krew – lek Emcitate może nasilać działanie leków rozrzedzających krew. Może to prowadzić do częstszego krwawienia. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki tych leków;
- niektóre leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina i karbamazepina czy fenobarbital i fenytoina) – mogą one przyspieszyć rozkład leku Emcitate w organizmie. W przypadku rozpoczęcia, zmiany lub przerwania leczenia takimi lekami lekarz będzie w razie konieczności

- regularnie kontrolował stężenie T3 we krwi pacjenta. Może być konieczna zmiana dawki leku Emcitate;
- inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lanzoprazol) – stosowane do zmniejszania wydzielania kwasu żołądkowego. Mogą one ograniczać ilość leku Emcitate wchłanianą przez organizm. Może być konieczna zmiana dawki leku Emcitate;
 - leki przeciwmalaryczne (takie jak chlorochina, proguanil) – jeśli są stosowane razem z lekiem Emcitate, mogą one wywołać niedoczynność tarczycy. W trakcie i po zakończeniu leczenia lekami przeciwmalarycznymi lekarz będzie w razie konieczności regularnie kontrolował stężenie T3 we krwi pacjenta i dostosowywał dawkę leku Emcitate;
 - antybiotyki (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), takie jak ryfampicyna i ryfabutyna. Może być konieczna zmiana dawki leku Emcitate;
 - leki przeciwzapalne, kortykosteroidy (jak hydrokortyzon) i leki przeciwbólowe (jak salicylany, kwas acetylosalicylowy lub naproksen, fenylobutazon i aspiryna) – mogą one zmniejszać stężenie leku Emcitate we krwi;
 - leki ziołowe (takie jak ziele dziurawca, *Hypericum perforatum*) – mogą one zwiększać tempo rozkładu leku Emcitate przez organizm. W przypadku rozpoczęcia, zmiany lub przerwania leczenia takim lekiem lekarz będzie w razie konieczności regularnie kontrolował stężenie T3 we krwi pacjenta;
 - leki immunosupresyjne, stosowane po przeszczepie narządu (takie jak cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus i takrolimus) – lek Emcitate może zmieniać szybkość rozkładu takich leków przez organizm;
 - leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi (takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna) – lek Emcitate może zmieniać szybkość rozkładu takich leków przez organizm;
 - w przypadku przyjmowania estrogenów lub produktów zawierających estrogen (jak np. hormonalna terapia zastępcza, ale nie dotyczy to preparatów antykoncepcyjnych), konieczne może być stosowanie wyższych dawek tyratrykolu;
 - stosowany w celu zmniejszenia masy ciała orlistat może zmniejszać ilość tyratrykolu wchłanianego przez organizm, co może powodować obniżenie stężenia hormonów tarczycy. W przypadku jednoczesnego stosowania orlistatu i tyratrykolu lekarz w razie konieczności będzie kontrolował pracę tarczycy.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed przyjęciem leku Emcitate.

Ciąża i karmienie piersią

W okresie ciąży nie wolno przyjmować leku Emcitate, ponieważ nie wiadomo, czy będzie on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

Podczas przyjmowania leku Emcitate nie wolno zachodzić w ciążę. Jeśli pacjentka jest zdolna do posiadania potomstwa, musi stosować skuteczną antykoncepcję (kontrolę urodzeń) podczas przyjmowania leku Emcitate.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Emcitate, należy przerwać leczenie i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed przyjęciem leku powinna porozmawiać z lekarzem. Wynika to z faktu, że nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki. Należy wspólnie z lekarzem podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Emcitate, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Emcitate dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Emcitate nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze ani używania narzędzi bądź obsługiwania maszyn.

Jeśli pacjent uważa, że lek może wpływać na jego zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani używać narzędzi lub maszyn do momentu ustąpienia objawów.

Lek Emcitate zawiera laktozę

Lek Emcitate zawiera laktozę, która jest rodzajem cukru. Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, to przed przyjęciem tego produktu leczniczego należy skonsultować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Emcitate

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie rozpoczną i będą nadzorowali lekarze posiadający doświadczenie w leczeniu osób z rzadkimi chorobami genetycznymi, takimi jak niedobór MCT8.

Ile leku Emcitate należy przyjąć

Lekarz wybierze dawkę leku odpowiednią dla pacjenta. Dawka leku Emcitate zależy od stężenia hormonów tarczycy i masy ciała.

- Dawka będzie zwiększana co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia odpowiedniego stężenia T3 u danego pacjenta.
- Jeśli pacjent przyjmuje stałą dawkę leku Emcitate, należy regularnie kontrolować stężenie T3 we krwi. Jeśli stężenie ulegnie zmianie i nie będzie już odpowiednie w przypadku danego pacjenta, lekarz może dostosować dawkę leku.
- Nie należy zmieniać dawki leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Kiedy przyjmować lek Emcitate

Kiedy pacjent zacznie przyjmować co najmniej 2 tabletki na dobę, dawki należy rozłożyć na cały dzień – np. rano, w południe i wieczorem.

Jak przyjmować lek Emcitate

Lek Emcitate tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy przed użyciem każdorazowo zawiesić w wodzie. Zawiesinę należy podać doustnie lub przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy.

Podanie doustne

1. Przygotować zawiesinę w niewielkiej szklance. Nie używać tej szklanki do innych celów.
 - Zmieszać tabletkę (lub tabletki, nie więcej niż 4 naraz) z 30 ml wody pitnej. Używać wyłącznie wody pitnej. Nie używać żadnych innych płynów.
 - Jeśli potrzebna jest połowa tabletki, przełamać tabletkę wzdłuż linii podziału przez środek.
 - Mieszać łyżeczką przez minutę. Zawiesina powinna być mętna, białego koloru. Łyżeczki nie używać do innych celów.
2. Za pomocą strzykawki pobrać zawiesinę ze szklanki. Strzykawka powinna być używana wyłącznie do podawania leku Emcitate.
3. Powoli i łagodnie wciskać tłok, aby delikatnie wstrzyknąć lek do ust po wewnętrznej stronie policzka i przełknąć.
4. Następnie do szklanki wlać jeszcze 10 ml wody pitnej i wymieszać w niej wszelkie pozostałości leku.
 - Mieszać łyżeczką przez około 5 sekund, aby upewnić się, że w wodzie znajdują się wszystkie pozostałości leku.
 - Za pomocą tej samej strzykawki pobrać zawiesinę ze szklanki.
5. Podać lek Emcitate w sposób wskazany w podpunkcie 3.

Podanie przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy

1. Przygotować zawiesinę w niewielkiej szklance. Nie używać tej szklanki do innych celów.
 - Zmieszać tabletkę (lub tabletki, nie więcej niż 4 naraz) z 30 ml wody pitnej. Używać wyłącznie wody pitnej. Nie używać żadnych innych płynów.
 - Jeśli potrzebna jest połowa tabletki, przełamać tabletkę wzdłuż linii podziału przez środek.

- Mieszać łyżeczką przez minutę. Zawiesina powinna być mętna, białego koloru. Łyżeczki nie używać do innych celów.
- 2. Za pomocą strzykawki pobrać zawiesinę ze szklanki. Strzykawka powinna być używana wyłącznie do podawania leku Emcitate.
- 3. Przed podaniem leku Emcitate należy uważnie przeczytać instrukcję używania zgłębnika, a następnie stosować zgłębnik ściśle zgodnie z zaleceniami.
- 4. Następnie do szklanki wlać jeszcze 10 ml wody pitnej i wymieszać w niej wszelkie pozostałości leku.
 - Mieszać łyżeczką przez około 5 sekund, aby upewnić się, że w wodzie znajdują się wszystkie pozostałości leku.
 - Za pomocą tej samej strzykawki pobrać zawiesinę ze szklanki.
- 5. Podać lek Emcitate zgodnie z zaleceniami dla zgłębnika.
- 6. Przeplukać i wypłukać zgłębnik zgodnie z zaleceniami. Do płukania zaleca się używać 3 ml wody.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Emcitate

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Emcitate należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem.

Mogą wystąpić następujące objawy: szybkie bicie serca, pocenie się, przegrzanie ciała, uczucie nerwowości, problemy z zaśnięciem lub biegunka (objawy stanu hipermetabolicznego).

- Lekarz może obniżyć dawkę lub chwilowo przerwać leczenie.

Pominięcie przyjęcia leku Emcitate

- Pomińniętą dawkę można przyjąć, jeśli do momentu przyjęcia kolejnej dawki pozostały ponad 4 godziny.
- Jeśli do kolejnego planowego przyjęcia dawki leku pozostały 4 godziny lub mniej, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z planem.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Emcitate

Nie należy przerywać przyjmowania leku Emcitate bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie przyjmowania leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- drażliwość
- niepokój
- koszmary
- biegunka
- nadmierne pocenie się (nadpotliwość)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- problemy ze snem (bezsenność)
- przyspieszone bicie serca (tachykardia)
- uczucie gorąca (hipertermia)

W momencie rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawki lek Emcitate może powodować tzw. objawy hipermetabolizmu. Objawy takie zwykle nie utrzymują się dłużej niż kilka dni, ale pacjent powinien niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu objawów mogących wskazywać na

hipermetabolizm, takich jak drażliwość, lęk, koszmary, nadmierne pocenie się, problemy ze snem, uczucie gorąca, przyspieszone bicie serca, chwilowe wzrosty ciśnienia krwi lub biegunka. Patrz punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, a także ewentualnych działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku. Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

5. Jak przechowywać lek Emcitate

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po zawieszeniu:

Zawiesinę (30 ml) można przechowywać w szklance w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 4 godziny. Przed podaniem należy ją odtworzyć, mieszając przez minutę za pomocą łyżeczki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Emcitate

- Każda tabletki zawiera 350 mikrogramów (µg) substancji czynnej – tyratrykolu.
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna (patrz punkt 2: „Lek Emcitate zawiera laktozę”), wodorofosforan wapnia, skrobia kukurydziana i stearynian magnezu.

Jak wygląda lek Emcitate i co zawiera opakowanie

Lek Emcitate ma postać białej, podłużnej tabletki (wymiary: 10 mm długości, 5 mm szerokości) z linią podziału po obu stronach.

Lek Emcitate jest dostarczany w blistrach wykonanych z PCW/aluminium, pakowanych w pudełko kartonowe.

Lek Emcitate jest dostępny w opakowaniach po 60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny

Rare Thyroid Therapeutics International AB
Klara Norra Kyrkogata 26
111 22 Sztokholm
Szwecja

Wytwórca

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95529 Osny
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.