

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emcitate 350 microgramas comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 350 microgramas de tiratricol.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 19 mg de lactose (correspondente a 20 mg de lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível

Comprimido branco e oblongo (tamanho: 10 mm de comprimento e 5 mm de largura) com uma ranhura em ambos os lados.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Emcitate é indicado para o tratamento da tirotoxicose periférica em doentes com deficiência do transportador monocarboxilato 8 (MCT8) (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley), desde o nascimento.

4.2. Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças genéticas raras, como a deficiência de MCT8.

Posologia

A dose de Emcitate deve ser ajustada de forma gradual e individualizada de acordo com os níveis de hormona tiroideia do doente.

A dose deve ser aumentada gradualmente, aproximadamente de duas em duas semanas, durante o período de titulação, até se atingir uma dose de manutenção. Geralmente, recomenda-se o ajuste da dose até que o nível sérico de T3 esteja abaixo do ponto médio do intervalo normal para a idade. A dose pode ainda ser ajustada com base na resposta terapêutica do doente, segundo as características clínicas da deficiência de MCT8.

A necessidade de ajustes posológicos adicionais deve ser reavaliada regularmente de acordo com a prática clínica (ver secção 4.4).

Os níveis de TSH e T4 livre podem fornecer informações adicionais para orientar a dosagem individual.

Adultos, adolescentes, crianças e lactentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg

Ajuste da dose

A dose inicial recomendada para doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg é de 350 microgramas por dia.

O esquema recomendado de ajuste da dose é apresentado na Tabela 1. A dose diária deve ser gradualmente aumentada em 350 microgramas a cada duas semanas até se atingir uma dose de manutenção. Geralmente, recomenda-se o ajuste da dose até que o nível sérico de T3 esteja abaixo do ponto médio do intervalo normal para a idade. Podem ser utilizados incrementos de dose mais pequenos (metades de comprimidos) quando um doente se está a aproximar dos níveis séricos alvo de T3, conforme apropriado. A dose pode ainda ser ajustada com base na resposta terapêutica do doente, segundo as características clínicas da deficiência de MCT8. A dose diária total deve ser administrada em 1 a 3 doses, distribuídas ao longo do dia (por ex., de manhã, ao meio-dia, e à noite).

Tabela 1. Esquema de ajuste da dose recomendado em doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg

Ajuste posológico	Dose diária total (microgramas)	Número de comprimidos/dia
Dose inicial	350	1
Semana 2	700	2
Semana 4	1050	3
Semana 6	1400	4
Semana 8	1750	5
Semana 10	2100	6

O ajuste da dose deve continuar em incrementos de 350 microgramas até se atingir uma dose de manutenção. Não se recomenda exceder uma dose diária de 80 microgramas/kg em doentes com um peso corporal entre 10 e 40 kg; 60 microgramas/kg em doentes com um peso corporal entre 40 e 60 kg; e 50 microgramas/kg em doentes com um peso corporal superior a 60 kg.

Crianças e lactentes com um peso corporal inferior a 10 kg

Ajuste da dose

A dose inicial recomendada para doentes com um peso corporal inferior a 10 kg é de 175 microgramas (meio comprimido) por dia.

O esquema recomendado de ajuste da dose é apresentado na Tabela 2. A dose diária deve ser gradualmente aumentada em 175 microgramas a cada duas semanas até se atingir uma dose de manutenção. Geralmente, recomenda-se o ajuste da dose até que o nível sérico de T3 esteja abaixo do ponto médio do intervalo normal para a idade. A dose pode ainda ser ajustada com base na resposta terapêutica do doente, segundo as características clínicas da deficiência de MCT8. A dose diária total deve ser administrada em 1 a 3 doses, distribuídas ao longo do dia (por ex., de manhã, ao meio-dia, e à noite).

Tabela 2. Esquema de ajuste da dose recomendado em doentes com um peso corporal inferior a 10 kg

Ajuste posológico	Dose diária total (microgramas)	Número de comprimidos/dia
Dose inicial	175	0,5
Semana 2	350	1
Semana 4	525	1,5
Semana 6	700	2
Semana 8	875	2,5
Semana 10	1050	3

O ajuste da dose deve continuar em incrementos de 175 microgramas até se atingir uma dose de manutenção. Não se recomenda exceder uma dose diária de 100 microgramas/kg em doentes com um peso corporal inferior a 10 kg.

Dose de manutenção

A dose de Emcitate é individualizada e ajustada até se atingir uma dose de manutenção. Geralmente, recomenda-se o ajuste da dose até que o nível sérico de T3 esteja abaixo do ponto médio do intervalo normal para a idade. A dose pode ainda ser ajustada com base na resposta terapêutica do doente, segundo as características clínicas da deficiência de MCT8. A necessidade de ajustes posológicos adicionais deve ser reavaliada regularmente de acordo com a prática clínica (ver secção 4.4).

Dose esquecida ou atrasada

Se uma dose for esquecida e faltarem mais de 4 horas para a dose seguinte programada, esta deve ser tomada o mais rapidamente possível. Se uma dose for esquecida e a dose seguinte estiver programada no prazo de 4 horas, a dose deve ser omitida e a dose seguinte deve ser tomada de acordo com o esquema normal.

Testes laboratoriais (medições de T3)

Recomenda-se a medição dos níveis individuais de T3 utilizando um método de cromatografia líquida acoplada a espetrometria de massas (LC-MS/MS). O tiratricol reage de forma cruzada com a T3 quando avaliado por imunoensaio, o que pode causar resultados de teste não fiáveis. Deve ser procurado aconselhamento especializado para a interpretação dos resultados do teste quando se inicia, titula e ajusta a dose de tiratricol utilizando o método de imunoensaio (ver secção 4.4).

Sinais e sintomas hipermetabólicos

Se os sinais e sintomas hipermetabólicos (tais como hiperhidrose, irritabilidade, ansiedade, insónia, pesadelos, hipertermia, taquicardia, elevações transitórias da pressão arterial sistólica (PAS) ou diarreia) ocorrerem pela primeira vez ou se agravarem, e não se resolverem no prazo de 2 semanas, a dose deve ser reduzida de acordo com o esquema de ajuste da dose até à resolução dos sinais e sintomas (ver Tabela 1 ou Tabela 2). Após a resolução dos sinais e sintomas hipermetabólicos, o ajuste gradual da dose pode ser retomado, conforme clinicamente adequado (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos em doentes com compromisso hepático. Nestes doentes, recomenda-se o ajuste cuidadoso da dose e a monitorização regular das concentrações séricas de T3 (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos em doentes com compromisso renal. Nestes doentes, recomenda-se o ajuste cuidadoso da dose e a monitorização regular das concentrações séricas de T3 (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para utilização por via oral ou administração através de uma sonda de alimentação gastroentérica.

Utilização por via oral

Os comprimidos dispersíveis de Emcitate devem ser dispersos em água antes de serem engolidos.

A dispersão deve ser preparada num copo pequeno dedicado, dispersando o(s) comprimido(s) (máximo 4 comprimidos em cada dosagem) em 30 ml de água potável, mexendo com uma colher de chá durante 1 minuto. Não devem ser utilizados outros líquidos. A dispersão deve apresentar um aspeto branco turvo. Em seguida, a dispersão deve ser retirada do copo com uma seringa para uso oral de 40 ml e administrada sem demora por via oral ao doente com a seringa. Tem de garantir-se que o êmbolo é empurrado lentamente e cuidadosamente para baixo para introduzir suavemente a dispersão no interior da bochecha do doente.

Deve ser adicionado ao copo um volume adicional de 10 ml de água potável, que deve ser agitado com uma colher de chá durante cerca de 5 segundos, de modo a garantir a dispersão de qualquer medicamento remanescente. Esta dispersão deve ser retirada do copo com a mesma seringa e administrada sem demora ao doente.

Através de uma sonda de alimentação gastroentérica

Emcitate pode ser administrado através de uma sonda de alimentação gastroentérica.

A preparação da dispersão deve ser realizada conforme descrito acima para a utilização por via oral.

Tem de garantir-se que a sonda de alimentação gastroentérica está livre de obstruções antes da administração e têm de ser seguidas as instruções da sonda de alimentação gastroentérica selecionada no que diz respeito aos procedimentos aspiração, administração e enxaguamento.

O conteúdo da seringa deve ser administrado imediatamente na sonda de alimentação gastroentérica (30 ml + 10 ml para todos os grupos etários).

Para mais informações sobre a administração através da sonda de alimentação gastroentérica e da estabilidade da dispersão, ver secção 6.6.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipertiroidismo por outras razões que não a deficiência de MCT8 (por ex., doença de Graves).

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Sinais e sintomas hipermetabólicos

No início do tratamento com Emcitate e/ou durante o ajuste gradual da dose, pode ocorrer um novo início ou agravamento de sinais e sintomas hipermetabólicos, tais como hiperidrose, irritabilidade, ansiedade, insónia, pesadelos, hipertermia, taquicardia, elevações transitórias da pressão arterial sistólica (PAS) ou diarreia (ver secção 4.8). Estes sinais e sintomas são geralmente transitórios e resolvem-se espontaneamente dentro de alguns dias. Se os sinais e sintomas hipermetabólicos não se resolverem no prazo de 2 semanas, a dose deve ser reduzida de acordo com os passos do regime de ajuste da dose (ver secção 4.2). Após a resolução dos sinais e sintomas hipermetabólicos, o ajuste gradual da dose pode ser retomado, conforme clinicamente adequado.

Doença cardíaca

Deve ser tomada precaução durante o ajuste da dose em doentes com doença cardíaca, uma vez que estes doentes podem ter um risco aumentado de reações adversas associadas a um estado hipermetabólico (ver secção 4.8).

Interferência com os testes laboratoriais

O tiratricol reage de forma cruzada com a T3 se avaliado através de imunoensaio, o que pode causar resultados de teste não fiáveis. Recomenda-se a utilização de um método de LC-MS/MS para medir os níveis de T3. Deve ter-se cuidado se for utilizado um método de imunoensaio. Devem ser seguidas recomendações específicas para a interpretação dos resultados da análise de T3 ao determinar ou ajustar a dose de tiratricol (ver secção 4.2).

Diabetes

Devem ser tomadas precauções em doentes com diabetes (ver secção 4.5).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Emcitate em doentes com compromisso hepático não foram estudadas. São necessários cuidados especiais nestes doentes (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A segurança e eficácia de Emcitate em doentes com compromisso renal não foram estudadas. São necessários cuidados especiais nestes doentes (ver secção 4.2).

Utilização incorreta para redução de peso

O tiratricol não deve ser tomado para redução de peso. Pode causar efeitos indesejáveis graves ou potencialmente fatais, particularmente em associação com orlistato (ver secção 4.5 em «Orlistato»).

Lactose

Os comprimidos de Emcitate contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do tiratricol

Não foram realizados estudos clínicos de interação para avaliar o efeito de outros medicamentos no tiratricol. As potenciais interações descritas abaixo baseiam-se na caracterização *in vitro* do tiratricol e em interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas conhecidas de agentes tiromiméticos com outros medicamentos e não foram especificamente estudadas com o tiratricol.

Utilização concomitante com precaução

Medicamentos que podem afetar a absorção do tiratricol

Os antiácidos, o carvão vegetal, o cálcio, as resinas catiónicas (por ex., colestiramina), o ferro, o sucralfato e outros agentes gastrointestinais podem interferir com a absorção gastrointestinal do tiratricol. Estes tratamentos devem ser tomados antes ou depois do tiratricol (mais de 2 horas antes ou depois, se possível). No caso da colestiramina, tiratricol deve ser tomado 1 hora antes ou 4 horas depois da dose de resina. Pode ser necessário um ajuste da dose de tiratricol para obter o efeito desejado.

Inibidores da bomba de prótons (IBP)

A coadministração com IBP pode causar uma diminuição da absorção das hormonas tiroideias devido ao aumento do pH intragástrico causado por IBP, tais como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol,

rabeprazol e lansoprazol. As concentrações séricas de T3 devem ser monitorizadas e o ajuste da dose de tiratricol deve ser considerado ao iniciar, alterar ou interromper o tratamento com IBP.

Sevelâmero

O sevelâmero pode diminuir a concentração de hormonas tiroideias e resultar na redução da eficácia do tiratricol. O sevelâmero deve ser tomado mais de 2 horas antes ou depois da administração de tiratricol.

Medicamentos com efeito de indução enzimática, incluindo antiepiléticos

Os medicamentos que podem induzir o sistema enzimático no fígado, tais como barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifampicina ou medicamentos que contêm erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem aumentar a depuração hepática do tiratricol. As concentrações séricas de T3 devem ser monitorizadas e o ajuste da dose de tiratricol deve ser considerado ao iniciar, alterar ou interromper um regime de tratamento com antiepiléticos ou outros agentes de indução enzimática.

Medicamentos antimaláricos

A utilização concomitante de tiratricol e de medicamentos antimaláricos (cloroquina, proguanil) pode causar hipotiroidismo clínico. Pode ser necessária a monitorização das concentrações séricas de T3 e o ajuste da dose de tiratricol durante e após o tratamento com medicamentos antimaláricos.

Medicamentos que podem afetar a ligação plasmática do tiratricol/T3

Sabe-se que os esteroides anabolizantes e os glucocorticoides diminuem a concentração sérica de globulina de ligação à tiroxina (TBG) e podem resultar numa menor concentração sérica de T3 e tiratricol.

Os salicilatos, os anticoagulantes, os medicamentos anti-inflamatórios e os anticonvulsivantes podem causar uma deslocação do local de ligação das proteínas de T3, e potencialmente do tiratricol, à TBG, alterando assim os níveis séricos das hormonas tiroideias, ou seja, concentrações totais mais baixas, mas as concentrações livres permanecem as mesmas.

Estrogénios não contraceptivos

Os estrogénios não contraceptivos e produtos que contêm estrogénio (incluindo a terapêutica hormonal de substituição) podem aumentar a necessidade da dose de tratamento com tiratricol.

Orlistato

O orlistato pode diminuir a absorção do tiratricol, o que pode resultar em hipotiroidismo (as alterações na função tiroideia devem ser monitorizadas).

Efeito do tiratricol na farmacocinética de outros medicamentos

Utilização concomitante com precaução

Com base em dados *in vitro*, existe uma indicação de que o tiratricol pode induzir o CYP3A4 a nível intestinal e, por conseguinte, os medicamentos com índice terapêutico estreito que dependem do CYP3A4, incluindo, entre outros: alfentanilo, cisaprida, ciclosporina, derivados de ergot, fentanilo, pimizida, quinidina, sirolímus, tacrolímus, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina devem ser utilizados com precaução. Devem ser aplicadas precauções semelhantes a outros fármacos que se sabe dependerem do CYP3A4 para o seu metabolismo. Os medicamentos que são substratos dos

transportadores de efluxo da glicoproteína P (gp-P) ou da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) com índice terapêutico estreito também devem ser utilizados com precaução.

Interações farmacodinâmicas

Utilização concomitante não recomendada

Outros medicamentos utilizados no tratamento de doenças da tireoide

A toma de tiratricol em associação com outros medicamentos tireomiméticos ou outros medicamentos utilizados no tratamento de doenças da tireoide (por ex., levotiroxina, propiltiouracilo e carbimazol), pode aumentar o risco de sintomas de hipertiroidismo ou hipotiroidismo.

Psicoestimulantes

A administração de psicoestimulantes (por ex., cafeína, inibidores da recaptção de noradrenalina-dopamina [IRNDs] e anfetaminas) em associação com doses elevadas de tiratricol pode levar ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A utilização concomitante de psicoestimulantes e tiratricol não é recomendada.

Utilização concomitante com precaução

Agentes antidiabéticos

O tiratricol pode reduzir os níveis de glicose no sangue. Poderá ser necessário ajustar a dose dos agentes antidiabéticos se forem administrados concomitantemente com tiratricol. É necessária uma monitorização periódica da glicose no sangue (ver secção 4.4).

Anticoagulantes orais

O efeito da terapêutica anticoagulante pode ser aumentado durante o tratamento com tiratricol. Isto pode aumentar o risco de hemorragia. A dose de terapêutica anticoagulante poderá ter de ser ajustada se for administrada concomitantemente com tiratricol.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

A deficiência de MCT8 é uma doença ligada ao X que afeta quase exclusivamente o sexo masculino.

Gravidez

O tiratricol atravessa a placenta. Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de tiratricol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Emcitate é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se o tiratricol/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Emcitate tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Um estudo realizado em ratos não demonstrou qualquer impacto na fertilidade e na capacidade de acasalamento (ver secção 5.3).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Emcitate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas à utilização do tratamento com tiratricol foram hiperidrose (7 %), diarreia (6 %), irritabilidade (2 %), ansiedade (2 %) e pesadelos (2 %). Estas reações ocorreram geralmente no início do tratamento e/ou quando a dose foi aumentada e, de um modo geral, resolveram-se no prazo de alguns dias.

Lista tabelada de reações adversas

A avaliação da segurança do tiratricol baseia-se em dados de ensaios clínicos. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e convenção de frequência como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Frequentes
	Ansiedade	Frequentes
	Pesadelos	Frequentes
	Insónia	Desconhecido
Cardiopatias	Taquicardia	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hipertermia	Desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

Sinais e sintomas hipermetabólicos

Em ensaios clínicos em doentes com deficiência de MCT8, o início das reações adversas observadas hiperidrose, irritabilidade, ansiedade e pesadelos coincidiu com o início do tratamento ou com a alteração da dose. Em todos os casos, estas reações foram ligeiras e resolveram-se espontaneamente.

No início do tratamento com tiratricol e/ou durante a titulação da dose, pode ocorrer um novo início ou agravamento de sinais e sintomas hipermetabólicos, tais como hiperidrose, irritabilidade, ansiedade, insónia, pesadelos, hipertermia, taquicardia, elevações transitórias da pressão arterial sistólica (PAS) ou diarreia (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os dados de segurança foram avaliados em 63 doentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, no Ensaio Triac I e no Ensaio Triac II combinados. Trinta (30) doentes tinham menos de 2 anos de idade no início do tratamento, 25 doentes tinham entre 2 e 11 anos de idade e 8 doentes tinham entre 12 e 17 anos de idade. Não existe nenhuma indicação a partir dos dados de ensaios clínicos de que o perfil de segurança em qualquer subgrupo da população pediátrica seja diferente do perfil de segurança em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9. Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, podem surgir sinais e sintomas de um estado hipermetabólico. A redução da dose de Emcitate ou a interrupção temporária do tratamento alivia estes sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hormonas tiroideias, código ATC: H03AA04

Mecanismo de ação

O tiratricol (ácido 3,3',5-triiodotiroacético) é um metabolito natural da hormona tiroideia ativa (T3) em circulação, com um elevado grau de semelhança estrutural, e segue a mesma via de degradação descendente (desiodação e conjugação) e eliminação através da bÍlis e da urina. O tiratricol é biologicamente ativo, liga-se com elevada afinidade aos recetores TR α e TR β das hormonas tiroideias e exerce efeitos biológicos semelhantes aos da T3, embora com uma especificidade tecidual diferente. Demonstrou-se que o tiratricol consegue entrar nas células dependentes de MCT8 sem um transportador de MCT8 funcional, ao contrário da T3 e da T4. O tiratricol pode, assim, substituir a T3 nos tecidos dependentes de MCT8 e restaurar a atividade normal das hormonas tiroideias nos tecidos.

Eficácia e segurança clÍnicas

O efeito do tiratricol no tratamento de doentes com deficiência de MCT8 foi avaliado num estudo multicêntrico, de braço único e sem ocultação (Ensaio Triac I) realizado em 46 doentes tratados durante 12 meses com uma dose de tiratricol ajustada individualmente com base nos níveis séricos de T3 (intervalo-alvo de 1,4 a 2,5 nmol/l). A idade média dos doentes incluídos foi de 7,1 anos, com um intervalo de 10 meses a 66,8 anos. Quarenta (40) doentes foram tratados durante, pelo menos, 12 meses. A dose média diária de manutenção administrada foi de 700 microgramas (38,9 microgramas/kg de peso corporal), com um intervalo de 350 microgramas a 2 100 microgramas. O tratamento com tiratricol reduziu a concentração sérica média de T3 de 4,97 nmol/l no início do estudo para 1,82 nmol/l no mês 12 (intervalo de referência de 1,4 a 2,5 nmol/l). Todos os 45 doentes com valores de T3 após a linha de base apresentaram uma diminuição desde o início do estudo até ao mês 12 ou à última avaliação disponível. No mês 12, ou na última avaliação disponível, 25 em 45 doentes (56 %) alcançaram níveis séricos de T3 dentro do intervalo-alvo, 13 em 45 doentes (29 %) apresentaram níveis de T3 abaixo do intervalo-alvo e 7 em 45 doentes (16 %) apresentaram níveis séricos de T3 acima do intervalo-alvo. Os resultados do endpoint primário são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4. Alteração média da T3 sérica desde o início do estudo até ao mês 12 no Ensaio Triac I (população com intenção de tratar (ITT))

Variável	N	Início do estudo média (DP)	Mês 12 média (DP)	Diferença média [IC 95 %]	Valor de p
T3 sérica (nmol/l)	45	4,97 (1,55)	1,82 (0,69)	-3,15 [-3,62; -2,68]	< 0,0001

Figura 1. Concentrações séricas de T3 no início do estudo e no mês 12 no Ensaio Triac I (população ITT)

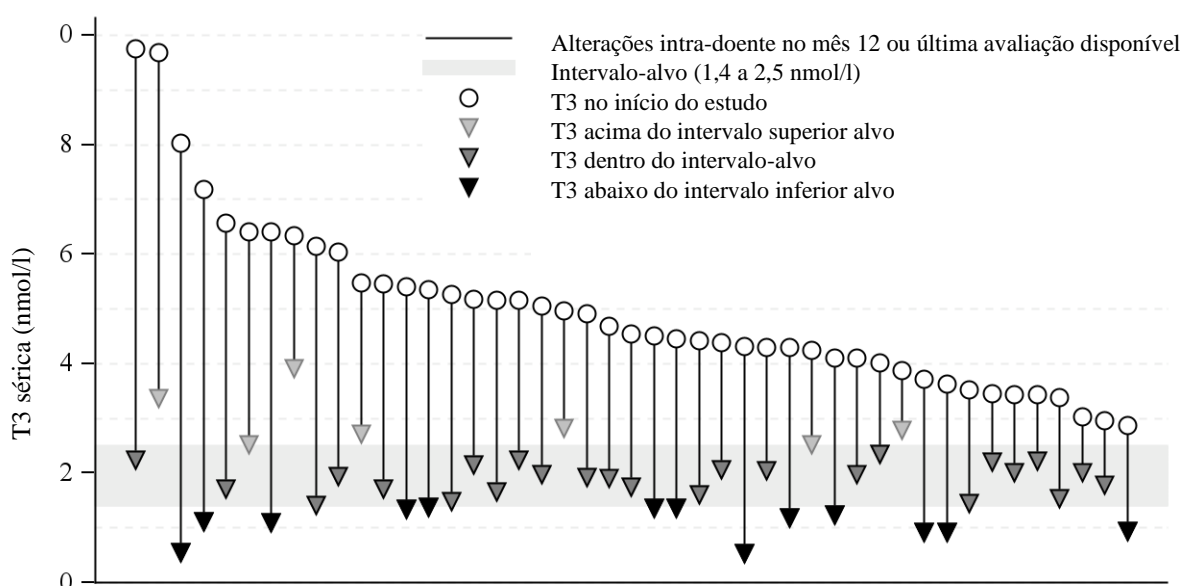


Tabela 5. Outras hormonas tiroideias – análise da alteração média desde o início do estudo até ao mês 12 no Ensaio Triac I (população ITT)

Variável	N	Média (DP) no início do estudo	Média (DP) no mês 12	Média da diferença [IC 95 %]	Valor de p
TSH (mU/l)	45	2,91 (1,68)	1,02 (1,14)	-1,89 [-2,39; -1,39]	< 0,0001
T4 livre (pmol/l)	45	9,68 (2,96)	3,39 (1,60)	-6,28 [-7,15; -5,41]	< 0,0001
T4 total (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

No Ensaio Triac I, o z-score médio do peso corporal em relação à idade na MCT8 (comparando os doentes com MCT8 tratados com tiratricol com doentes com MCT8 não tratados) aumentou de 0,46 no início do estudo para 0,96 no mês 12 (alteração média de 0,51; IC 95 %: 0,25, 0,76), enquanto o z-score do peso médio corporal em relação à idade (comparando os doentes com MCT8 tratados com tiratricol com uma população normal) aumentaram modestamente de -2,85 no início do estudo para -2,63 no mês 12 (alteração média de 0,22; IC 95 %: -0,01, 0,45). Os resultados foram semelhantes em doentes com ou sem sonda de alimentação gastroentérica no início do estudo. No total, 40 em 45 doentes (89 %) aumentaram o peso corporal; 28 em 45 doentes (62 %) apresentaram um aumento do z-score do peso corporal em relação à idade, e 28 em 36 doentes (78 %) apresentaram um aumento do z-scores do peso corporal na MCT8 em relação à idade.

Em doentes com menos de 2,5 anos de idade, com base em alguns indivíduos, o z-score médio do peso corporal em relação à idade na MCT8 aumentou de -0,10 no início do estudo para 0,41 no mês 12 (n = 3), enquanto o z-score médio do peso corporal em relação à idade aumentaram modestamente de -1,65 no início do estudo para -1,61 no mês 12 (n=4).

A frequência cardíaca média em repouso foi reduzida de 112,4 bpm no início do estudo para 103,5 bpm no mês 12 (alteração média de -8,9 bpm; IC 95 %: -15,6, -2,3), enquanto o z-score médio da frequência cardíaca em relação à idade (comparando os doentes com deficiência de MCT8 tratados com tiratricol com uma população normal) diminuíram de 1,72 no início do estudo para 1,38 no mês 12 (alteração média de -0,33; IC 95 %: -0,77, 0,10). Nos doentes com taquicardia no início do

estudo, a frequência cardíaca média em repouso foi reduzida de 131,4 bpm no início do estudo para 109,6 bpm no mês 12 (alteração média de -21,9 bpm; IC 95 %: -30,0, -13,8), enquanto o z-score médio de frequência cardíaca em relação à idade diminuíram de 2,80 no início do estudo para 1,75 no mês 12 (alteração média de -1,05; IC 95 %: (-1,55, -0,54). No total, 23 em 34 doentes (67 %) apresentaram uma diminuição da frequência cardíaca em repouso. Em doentes com taquicardia no início do estudo, 15 em 16 (94 %) apresentaram uma diminuição da frequência cardíaca em repouso.

A pressão arterial sistólica média foi reduzida de 107,1 mmHg no início do estudo para 103,0 mmHg no mês 12 (alteração média de -4,1 mmHg; IC 95 %: -8,1, 0,1). Em doentes hipertensos, a pressão arterial sistólica média foi reduzida de 110,9 mmHg no início do estudo para 102,5 mmHg no mês 12 (alteração média de -8,4 mmHg; IC 95 %: (-11,7, -5,0). A percentagem de doentes com hipertensão foi reduzida de 40 % no início do estudo para 17 % no mês 12 ($p=0,02$). No total, 24 em 35 doentes (69 %) apresentaram uma diminuição da pressão arterial sistólica. Nos doentes com hipertensão no início do estudo, 12 em 12 (100 %) apresentaram uma diminuição da pressão arterial sistólica.

No Ensaio Triac I, todos os doentes (45 em 45; 100 %) apresentaram uma melhoria, em pelo menos, uma das variáveis: peso corporal, frequência cardíaca em repouso ou pressão arterial sistólica e 31 em 45 (69 %) apresentaram uma melhoria, em pelo menos, duas destas três variáveis. No total, 39 em 45 doentes (87 %) apresentaram uma melhoria em, pelo menos, uma das variáveis: o z-score do peso corporal em relação à idade na MCT8, o z-score da frequência cardíaca em repouso ou o z-score da pressão arterial sistólica e 21 em 45 doentes (47 %) apresentaram uma melhoria em, pelo menos, duas destas três variáveis.

O número médio de contrações auriculares prematuras medidas por ECG de 24 horas diminuiu de 899,7 PAC/24 horas no início do estudo para 313,9 PAC/24 horas no mês 12 (alteração média de -586; IC 95 %: -955 (-217).

As concentrações de creatinina quinase aumentaram de 108 U/l no início do estudo para 160,7 U/l no mês 12 (alteração média de 52,7; IC 95 %: 27,3, 78,1; $p=0,0001$).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do tiratricol após a administração oral é rápida, com uma t_{max} mediana de 0,5 horas após a administração de doses entre 175 e 1 050 microgramas a voluntários saudáveis em jejum.

Distribuição

A ligação do tiratricol às proteínas plasmáticas *in vitro* é elevada, com ligação às proteínas no plasma humano > 99 %. A biodisponibilidade do tiratricol (F) foi de 67 ± 6 %, o que sugere que o tiratricol é bem absorvido a partir do trato gastrointestinal (GI).

Biotransformação

O tiratricol é um metabolito natural da T3 ativa em circulação, com um elevado grau de semelhança estrutural e segue a mesma via metabólica. A principal via metabólica humana do tiratricol é a desiodinação, a sulfatação e a glucuronidação graduais, principalmente no fígado, semelhantemente à T3.

Eliminação

Após a C_{max} , as concentrações séricas diminuíram de uma forma geralmente bifásica e permaneceram quantificáveis até 3 a 48 horas pós-dose. A média geométrica $t_{1/2}$ situou-se entre 13,3 e 14,0 horas para as doses de 350 microgramas e 1 050 microgramas, respetivamente. O tiratricol é eliminado através da biliar e da urina.

Linearidade

Após o tratamento com as doses de 175 microgramas, 350 microgramas e 1 050 microgramas (cerca de 2 a 13,5 microgramas/kg de peso corporal), a C_{max} aumentou proporcionalmente à dose, enquanto a área sob a curva (AUC) aumentou de uma forma ligeiramente superior à proporcional com o aumento da dose.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

No ensaio clínico que analisou o efeito do tiratricol em doentes com deficiência de MCT8, a dose foi ajustada individualmente com base nos níveis de T3.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de potencial carcinogénico com o tiratricol. O tiratricol estava desprovido de atividade mutagénica quando testado no ensaio de Ames com Salmonella e não demonstrou qualquer aumento de aberrações cromossómicas quando testado *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos de desenvolvimento embriofetal demonstraram embriofetividade em coelhos e embriofetividade e lesões estruturais do miocárdio em ratos. Numa comparação de dose mg/área de superfície corporal (ASC), os níveis sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) nos estudos em ratos e coelhos foram, respetivamente, ligeiramente mais baixos e ligeiramente mais elevados do que a dose clínica mais elevada em doentes adultos.

Não se observaram efeitos na capacidade de acasalamento ou na fertilidade num estudo em ratos machos e fêmeas aos quais foram administradas doses elevadas e tóxicas de tiratricol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Lactose monohidratada
Hidrogenofosfato de cálcio
Amido de milho
Estearato de magnésio

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

18 meses

Após a dispersão:

A dispersão de 30 ml pode ser conservada a uma temperatura inferior a 25 °C durante um período máximo de 4 horas no copo e, em seguida, ser ressuspensa mexendo durante 1 minuto com uma colher de chá antes da administração.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para as condições de conservação após a dispersão do medicamento, ver secção 6.3.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/alumínio.

Embalagem de 60 comprimidos dispersíveis.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O medicamento pode ser administrado através de uma sonda de alimentação gastroentérica. O medicamento foi testado utilizando uma sonda de silicone para gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) (lúmen 12FR, comprimento máximo de 34 cm) e sondas nasogástricas (NG) de poliuretano (lúmen 6FR e 8FR, comprimento máximo de 56 cm). Este medicamento não foi testado com outros tipos de sondas ou materiais para sondas. Recomenda-se um volume de lavagem (água) de 3 ml.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1897/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Cenexi
17 Rue De Pontoise
95520 Osny
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emcitate 350 microgramas comprimidos dispersíveis
tiratricol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém 350 microgramas de tiratricol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose monohidratada. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido dispersível

60 comprimidos dispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1897/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emcitate

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER

Blister PVC/ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emcitate 350 microgramas comprimidos dispersíveis
tiratricol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Rare Thyroid Therapeutics

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Emcitate 350 microgramas comprimidos dispersíveis tiratricol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Emcitate e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Emcitate
3. Como tomar Emcitate
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Emcitate
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Emcitate e para que é utilizado

Emcitate contém a substância ativa tiratricol e pertence a um grupo de medicamentos denominados hormonas tiroideias.

Emcitate é utilizado para o tratamento da tirotoxicose em doentes com deficiência de MCT8 (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley).

A tirotoxicose na deficiência de MCT8 ocorre porque uma proteína no organismo, denominada MCT8, não funciona como deveria. Por este motivo, as hormonas tiroideias não conseguem entrar e sair das células no organismo, o que pode causar problemas no organismo e no cérebro. A substância ativa de Emcitate, o tiratricol, é muito semelhante a uma hormona tiroideia natural no organismo denominada T3. Ao contrário da T3 natural, o tiratricol não necessita de MCT8 para entrar e sair das células, o que ajuda a obter os níveis adequados dos diferentes tipos de hormonas tiroideias no organismo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Emcitate

Não tome Emcitate

- Se tem alergia a tiratricol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma doença denominada hipertiroidismo (glândula tiroide hiperativa) que não seja causada pela deficiência de MCT8.
- Se está grávida (ver secção 2, Gravidez e amamentação).

Não tome Emcitate se isto se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Emcitate.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Emcitate se:

- Tem diabetes
- Tem problemas no coração

- Tem problemas no fígado ou nos rins

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Emcitate.

Emcitate pode causar alguns efeitos indesejáveis denominados sintomas hipermetabólicos (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis). Se sentir algum destes sintomas e estes persistirem, o seu médico pode ajustar a sua dose de Emcitate. No entanto, não altere a dose sem falar primeiro com o seu médico.

Emcitate não pode ser tomado para perder peso. Pode causar efeitos secundários graves ou potencialmente fatais, especialmente quando tomado em conjunto com orlistato para perder peso.

Outros medicamentos e Emcitate

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Emcitate e informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para doenças da tiroide que funcionam como hormonas tiroideias, como a levotiroxina, o propiltiouracilo e o carbimazol. A toma destes medicamentos com Emcitate pode fazer com que os seus níveis de hormona tiroideia sejam demasiado elevados ou demasiado baixos.
- Psicoestimulantes (substâncias que aumentam a atividade cerebral), tais como o metilfenidato, as anfetaminas e a cafeína. Tomá-los com Emcitate pode aumentar o seu ritmo cardíaco e a pressão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), não tome Emcitate e informe o seu médico ou enfermeiro.

Alguns medicamentos devem ser tomados muito antes ou muito depois de tomar Emcitate, pois podem reduzir a quantidade de Emcitate que é absorvida pelo organismo. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Emcitate se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Antiácidos
- Comprimidos de carvão vegetal
- Medicamentos contendo cálcio ou ferro
- Sucralfato, um medicamento para problemas do estômago
- Carbonato de sevalâmero, um medicamento para problemas dos rins.

Estes medicamentos devem ser tomados, pelo menos, 2 horas antes ou depois de tomar Emcitate.

- Colestiramina, um medicamento para reduzir o colesterol

Tome Emcitate, pelo menos, 1 hora antes ou 4 horas depois.

Se não tiver a certeza de que as situações acima se aplicam a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Emcitate.

Informe também o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- Medicamentos para a diabetes – Emcitate pode reduzir os níveis de glicose no sangue. Isto significa que o seu médico poderá decidir ajustar a dose dos medicamentos para a diabetes.
- Medicamentos anticoagulantes – Emcitate pode aumentar o efeito dos medicamentos anticoagulantes. Isto pode fazê-lo sangrar mais frequentemente. Poderá ser necessário alterar a dose destes medicamentos.
- Alguns medicamentos para a epilepsia (tais como fenitoína e carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) – Estes medicamentos podem aumentar a rapidez com que o seu organismo decompõe Emcitate. O seu médico poderá ter de verificar regularmente os seus níveis sanguíneos de T3 se estiver a iniciar, a alterar ou a interromper o tratamento com estes medicamentos. Poderá ser necessário alterar a dose de Emcitate.

- Inibidores da bomba de prótons (tais como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e lansoprazol) utilizados para reduzir a quantidade de ácido produzido pelo estômago – Estes medicamentos podem baixar a quantidade de Emcitate absorvida pelo seu organismo. Poderá ser necessário alterar a dose de Emcitate.
- Medicamentos antimaláricos (tais como a cloroquina e o proguanil) – Estes medicamentos podem causar hipotireoidismo quando utilizados em associação com Emcitate. O seu médico poderá ter de verificar regularmente os seus níveis sanguíneos de T3 e ajustar a dose de Emcitate durante e após o tratamento com medicamentos antimaláricos.
- Medicamentos antibióticos (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas), tais como a rifampicina e a rifabutina. Poderá ser necessário alterar a dose de Emcitate.
- Medicamentos anti-inflamatórios, corticosteroides (tais como a hidrocortisona) e medicamentos para a dor (tais como salicilatos, ácido acetilsalicílico ou naproxeno, fenilbutazona e aspirina) – Estes medicamentos podem baixar os níveis sanguíneos de Emcitate.
- Medicamentos à base de plantas (tais como a erva de S. João (*Hypericum perforatum*)) – Estes medicamentos podem aumentar a rapidez com que o seu organismo decompõe Emcitate. O seu médico poderá ter de verificar regularmente os seus níveis sanguíneos de T3 se estiver a iniciar, a alterar ou a interromper o tratamento com este medicamento.
- Imunossuppressores, medicamentos utilizados após um transplante de órgãos (tais como ciclosporina, everolímus, sirolímus e tacrolímus) – Emcitate pode alterar a rapidez com que estes medicamentos são decompostos pelo seu organismo.
- Medicamentos para reduzir os níveis de colesterol no sangue (tais como atorvastatina, lovastatina e simvastatina) – Emcitate pode alterar a rapidez com que estes medicamentos são decompostos pelo seu organismo.
- Se estiver a tomar estrogénio ou medicamentos que contenham estrogénio (tais como terapêutica hormonal de substituição, mas não contraceptivos), poderá necessitar de uma dose mais elevada de tiratricol.
- O medicamento para a perda de peso orlistato pode reduzir a quantidade de tiratricol absorvida pelo seu organismo, o que pode levar a níveis baixos de hormonas tiroideias. O seu médico poderá ter de verificar a sua função tiroideia se estiver a tomar orlistato com tiratricol.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Emcitate.

Gravidez e amamentação

Não pode tomar Emcitate se estiver grávida, pois desconhece-se se será nocivo para o feto. Não pode engravidar enquanto estiver a tomar Emcitate. Se puder engravidar, tem de utilizar contraceção eficaz (controlo da natalidade) enquanto estiver a tomar Emcitate.

Se engravidar durante o seu tratamento com Emcitate, tem de interromper o tratamento e informar imediatamente o seu médico.

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento se estiver a amamentar. Isto porque se desconhece se passa para o leite materno. Tem de decidir, em conjunto com o seu médico, se deve deixar de amamentar ou deixar de tomar Emcitate, tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício de Emcitate para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Emcitate não afeta a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

Se pensa que este medicamento pode estar a afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, não conduza, ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até os sintomas melhorarem.

Emcitate contém lactose

Emcitate contém lactose, um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Emcitate

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

O tratamento será iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento de pessoas com doenças genéticas raras, como a deficiência de MCT8.

Qual a quantidade de Emcitate a tomar

O seu médico decidirá qual a dose certa para si. A sua dose de Emcitate depende dos seus níveis de hormonas tiroideias e do seu peso corporal.

- A sua dose será aumentada a cada duas semanas até que os seus níveis de T3 sejam adequados à sua situação.
- Quando estiver a tomar uma dose estável de Emcitate, os seus níveis sanguíneos de T3 serão verificados regularmente. Se os níveis se alterarem e deixarem de ser adequados para si, o seu médico poderá decidir ajustar a sua dose.
- Não altere a dose sem falar primeiro com o seu médico.

Quando tomar Emcitate

Quando começar a tomar 2 ou mais comprimidos por dia, distribua as doses ao longo do dia – por ex., de manhã, ao meio-dia e à noite.

Como tomar Emcitate

Os comprimidos dispersíveis de Emcitate devem ser sempre dispersos em água antes da utilização. A dispersão deve ser administrada por via oral ou através de uma sonda de alimentação gastroentérica.

Administração por via oral

1. Faça a dispersão num copo pequeno. Este copo deve ser utilizado exclusivamente para este fim.
 - Misture o(s) comprimido(s) (não mais do que 4 comprimidos de uma vez) em 30 ml de água potável. Utilize apenas água potável – não utilize quaisquer outros líquidos.
 - Se precisar de meio comprimido, parta o comprimido ao longo da ranhura no meio do comprimido.
 - Mexa com uma colher de chá durante 1 minuto. A dispersão deve ter um aspeto branco turvo. A colher de chá deve ser utilizada exclusivamente para este fim.
2. Utilize uma seringa para retirar a dispersão do copo. A seringa deve ser utilizada exclusivamente para Emcitate.
3. Empurre o êmbolo lentamente e cuidadosamente, para baixo para introduzir suavemente o medicamento na parte de dentro da bochecha e engula-o.
4. Em seguida, coloque mais 10 ml de água potável no copo para misturar qualquer medicamento remanescente.
 - Mexa com a colher de chá durante cerca de 5 segundos para garantir que qualquer dispersão remanescente é misturada.
 - Retire a dispersão do copo com a mesma seringa.
5. Tome Emcitate conforme descrito no passo 3.

Administração através de sonda de alimentação gastroentérica

1. Faça a dispersão num copo pequeno. Este copo deve ser utilizado exclusivamente para este fim.
 - Misture o(s) comprimido(s) (não mais do que 4 comprimidos de uma vez) em 30 ml de água potável. Utilize apenas água potável – não utilize quaisquer outros líquidos.
 - Se precisar de meio comprimido, parta o comprimido ao longo da ranhura no meio do comprimido.
 - Mexa com uma colher de chá durante 1 minuto. A dispersão deve ter um aspeto branco turvo. A colher de chá deve ser utilizada exclusivamente para este fim.
2. Utilize uma seringa para retirar a dispersão do copo. A seringa deve ser utilizada exclusivamente para Emcitate.

3. Leia atentamente as instruções de utilização da sonda de alimentação antes de administrar Emcitate e utilize a sonda exatamente como prescrito.
4. Em seguida, coloque mais 10 ml de água potável no copo para misturar qualquer medicamento remanescente.
 - Mexa com a colher de chá durante cerca de 5 segundos para garantir que qualquer dispersão remanescente é misturada.
 - Retire a dispersão do copo com a mesma seringa.
5. Administre Emcitate conforme prescrito para a sonda.
6. Lave e enxague conforme recomendado para a sonda. Recomenda-se um volume de lavagem (água) de 3 ml.

Se tomar mais Emcitate do que deveria

Se tomar mais Emcitate do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Podem ocorrer os seguintes efeitos: batimento cardíaco acelerado, sudção, sobreaquecimento do corpo, sensação de nervosismo, incapacidade de dormir ou diarreia (sinais de um estado hipermetabólico).

- O seu médico pode reduzir a sua dose ou interromper o tratamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Emcitate

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, pode tomá-la se faltarem mais de 4 horas para a dose seguinte.
- Se a dose seguinte estiver planeada no prazo de 4 horas, não tome a dose em falta e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Emcitate

Não deixe de tomar Emcitate sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de irritabilidade
- ansiedade
- pesadelos
- diarreia
- sudção excessiva (hiperidrose)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dificuldade em dormir (insónia)
- batimento cardíaco mais rápido (taquicardia)
- sensação de calor excessivo (hipertermia)

Emcitate pode causar os chamados sintomas hipermetabólicos quando se inicia o tratamento ou quando a dose é alterada. Normalmente, os sintomas não duram mais do que alguns dias, mas deve informar imediatamente o seu médico se tiver sintomas que possam ser um sinal de hipermetabolismo, tais como sensação de irritabilidade, ansiedade, pesadelos, sudção excessiva, dificuldade em dormir,

sentir-se demasiado quente, batimento cardíaco mais rápido, aumentos temporários da pressão arterial ou diarreia. Ver secção 2, Advertências e precauções.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se notar algum dos efeitos indesejáveis acima indicados. Diga-lhes também se pensa que tem outros efeitos indesejáveis que não constam desta lista.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento. Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

5. Como conservar Emcitate

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na película do blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a dispersão:

A dispersão de 30 ml pode ser conservada a uma temperatura inferior a 25 °C durante um período máximo de 4 horas no copo e, em seguida, ser ressuspensa mexendo durante 1 minuto com uma colher de chá antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Emcitate

- Cada comprimido contém 350 microgramas da substância ativa tiratricol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada (ver secção 2, «Emcitate contém lactose»), hidrogenofosfato de cálcio, amido de milho e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Emcitate e conteúdo da embalagem

Emcitate é um comprimido branco e oblongo (tamanho: 10 mm de comprimento e 5 mm de largura) com uma ranhura em ambos os lados.

Emcitate é fornecido em blisters de PVC/alumínio, inseridos numa embalagem exterior.

Emcitate está disponível em embalagens que contêm 60 comprimidos dispersíveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Cenexi

17 Rue De Pontoise
95529 Osny
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.