

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nitisinone MDK 2 mg σκληρά καψάκια
Nitisinone MDK 5 mg σκληρά καψάκια
Nitisinone MDK 10 mg σκληρά καψάκια
Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nitisinone MDK 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone.

Nitisinone MDK 5 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone.

Nitisinone MDK 10 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone.

Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Το καψάκιο περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Nitisinone MDK 2 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή καψάκια των 15,7 mm και αποτυπωμένες σε μαύρο χρώμα οι ενδείξεις «2 mg» στο πώμα και «Nitisinone» στο σώμα του καψακίου.

Nitisinone MDK 5 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή καψάκια των 15,7 mm και αποτυπωμένες σε μαύρο χρώμα οι ενδείξεις «5 mg» στο πώμα και «Nitisinone» στο σώμα του καψακίου.

Nitisinone MDK 10 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή καψάκια των 15,7 mm και αποτυπωμένες σε μαύρο χρώμα οι ενδείξεις «10 mg» στο πώμα και «Nitisinone» στο σώμα του καψακίου.

Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή καψάκια των 15,7 mm και αποτυπωμένες σε μαύρο χρώμα οι ενδείξεις «20 mg» στο πώμα και «Nitisinone» στο σώμα του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος) ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1 (HT-1), σε συνδυασμό με περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με nitisinone θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με HT-1.

Δοσολογία

Η θεραπεία όλων των γονότυπων της ασθένειας θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό ώστε να αυξηθεί η συνολική επιβίωση και να αποφευχθούν επιπλοκές, όπως η ηπατική ανεπάρκεια, ο καρκίνος του ήπατος και η νεφροπάθεια. Ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με nitisinone, απαιτείται δίαιτα πτωχή σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται με τον έλεγχο των αμινοξέων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση στον παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Η δόση nitisinone θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε ασθενή. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Αναπροσαρμογή δόσης

Κατά την τακτική παρακολούθηση, θα πρέπει να παρακολουθείται η ηλεκτρυλακετόνη ούρων, οι τιμές των αναλύσεων ηπατικής λειτουργίας και τα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση που ακόμη ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη ούρων ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση nitisinone σε 1,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Κατόπιν της εξέτασης όλων των βιοχημικών παραμέτρων, ενδεχομένως να απαιτηθεί δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Η δόση αυτή θα πρέπει να θεωρείται ως η μέγιστη δόση για όλους τους ασθενείς.

Σε περίπτωση που είναι ικανοποιητική η βιοχημική ανταπόκριση, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται μόνο ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Ωστόσο, εκτός από τις παραπάνω εξετάσεις, κατά την έναρξη της θεραπείας, την αλλαγή από τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα σε μία φορά την ημέρα ή όταν υπάρχει επιδείνωση, ενδεχομένως να είναι απαραίτητο να γίνει πιο στενή παρακολούθηση όλων των διαθέσιμων βιοχημικών παραμέτρων (δηλ. η ηλεκτρυλακετόνη πλάσματος, το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA) ούρων και η δράση της συνθάσης πορφοχολινογόνου (PBG) των ερυθροκυττάρων).

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συνιστώμενες δοσολογίες για ηλικιωμένους ή ασθενείς που έχουν νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δοσολογία σε mg/kg σωματικού βάρους είναι ίδια σε παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το καψάκιο μπορεί να ανοιχθεί και το περιεχόμενό του να δημιουργήσει εναιώρημα με μια μικρή ποσότητα νερού ή ροφήματος προκαθορισμένης διαίτας ακριβώς πριν τη λήψη.

Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι επίσης διαθέσιμες για παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολίες να καταπιούν τα καψάκια.

Σε περίπτωση που η θεραπεία με nitisinone αρχίσει με συγχορήγηση τροφίμων, συνιστάται αυτό να συνεχιστεί ως συνήθης ρουτίνα, βλ. παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επισκέψεις ελέγχου πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 6 μήνες. Βραχύτερα διαστήματα μεταξύ των επισκέψεων συνιστώνται σε περίπτωση εκτάκτων περιστατικών.

Παρακολούθηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα

Πριν την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, συνιστάται να διεξαχθεί οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και στη συνέχεια τακτικά, τουλάχιστον μία φορά ετησίως. Ο ασθενής που παρουσιάζει οπτικές διαταραχές κατά τη θεραπεία με nitisinone θα πρέπει, χωρίς καθυστέρηση, να εξεταστεί από οφθαλμίατρο. Θα πρέπει να διαπιστωθεί αν ο ασθενής τηρεί τη διαίτά του και θα πρέπει να μετρηθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της τυροσίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα από 500 micromol/L, θα πρέπει να εφαρμοστεί διαίτα πιο περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη. Δε συνιστάται να μειωθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα με μείωση ή διακοπή της nitisinone, επειδή η μεταβολική διαταραχή ενδεχομένως να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Παρακολούθηση ήπατος

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και απεικόνιση ήπατος. Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων α-φετοπρωτεΐνης στον ορό. Η αύξηση της συγκέντρωσης της α-φετοπρωτεΐνης στον ορό ενδεχομένως να αποτελεί ένδειξη ανεπαρκούς θεραπείας. Οι ασθενείς με αυξανόμενη συγκέντρωση α-φετοπρωτεΐνης ή ενδείξεις οξιδίων στο ήπαρ θα πρέπει πάντα να εξετάζονται για ηπατική κακοήθεια.

Παρακολούθηση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, επειδή έχουν παρατηρηθεί λίγες περιπτώσεις αναστρέψιμης θρομβοπενίας και λευκοπενίας κατά την κλινική αξιολόγηση.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9. Η θεραπεία με nitisinone μπορεί επομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με

nitisinone οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό παράθυρο που μεταβολίζονται μέσω του CYP 2C9, όπως η βαρφαρίνη και η φαινοτοΐνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης αυτών των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η nitisinone μεταβολίζεται *in vitro* από το CYP 3A4 και συνεπώς ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης όταν η nitisinone χορηγείται ταυτόχρονα με άλλους αναστολείς ή επαγωγείς του ενζύμου αυτού.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9 (αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC του τολβουταμιδίου), επομένως η θεραπεία με nitisinone μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η nitisinone είναι ασθενής επαγωγέας του CYP 2E1 (μείωση κατά 30% στην AUC της χλωροξοξάζονης) και ασθενής αναστολέας του OAT1 και του OAT3 (αύξηση κατά 1,7 φορές στην AUC της φουροσεμίδης), ενώ η nitisinone δεν ανέστειλε το CYP 2D6 (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με τρόφιμα με τα σκληρά καψάκια Nitisinone MDK. Ωστόσο, η nitisinone έχει συγχωρηγηθεί με τρόφιμα κατά την παραγωγή των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Συνεπώς, σε περίπτωση που η θεραπεία με nitisinone με τα σκληρά καψάκια Nitisinone MDK αρχίσει με συγχωρήγηση τροφίμων, συνιστάται αυτό να συνεχιστεί ως συνήθης ρουτίνα, βλ. παράγραφο 4.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της nitisinone σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Nitisinone MDK δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με nitisinone. Η nitisinone διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η nitisinone απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες μεταγεννητικές επιδράσεις μέσω της έκθεσης nitisinone στο γάλα. Συνεπώς, οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν, επειδή δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επιρροή της nitisinone στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η Nitisinone έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους οφθαλμούς (βλ. ενότητα 4.8) μπορεί να επηρεάσουν την όραση. Εάν επηρεαστεί η όραση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει το επεισόδιο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Μέσω του τρόπου δράσης της, η nitisinone αυξάνει τα επίπεδα τυροσίνης σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nitisinone. Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία, πόνος του οφθαλμού, οι οποίες σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης είναι, επομένως, συχνές. Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη θρομβοπενία, τη λευκοπενία και την κοκκιοκυτταροπενία. Σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρουσιαστεί αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά απόλυτη συχνότητα, βασίζονται σε δεδομένα από κλινική δοκιμή και χρήση μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1.000), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία
	Όχι συχνές	Λευκοκυττάρωση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία, πόνος του οφθαλμού
	Όχι συχνές	Βλεφαρίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Αποφολιδωτική δερματίτιδα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, κνησμός
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένα επίπεδα τυροσίνης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης έχουν συσχετιστεί με οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. θολερότητα του κερατοειδούς χιτώνα και βλάβες υπερκεράτωσης. Η ελάττωση της τυροσίνης και φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας μειώνοντας τα επίπεδα τυροσίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, η κοκκιοκυτταροπενία ήταν σοβαρή μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις ($< 0,5 \times 10^9/l$) και δεν σχετιζόταν με λοιμώξεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA «διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος» ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας με nitisinone.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς η θεραπεία με nitisinone πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν από τη διάγνωση της HT-1. Από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης και της χρήσης μετά την κυκλοφορία δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το προφίλ

ασφαλείας είναι διαφορετικό στα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού ή ότι είναι διαφορετικό από το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τυχαία κατάποση της nitisinone από άτομα που τρέφονται κανονικά χωρίς περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης θα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Οι αυξημένες τιμές τυροσίνης έχουν σχετιστεί με τοξικότητα των οφθαλμών, του δέρματος και του νευρικού συστήματος. Ο περιορισμός της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας. Δεν διατίθενται συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού. Διάφορα προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX04.

Μηχανισμός δράσης

Η βιοχημική διαταραχή στην κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 (HT-1) είναι η έλλειψη υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου, η οποία είναι το τελικό ένζυμο της καταβολικής οδού της τυροσίνης. Η nitisinone είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της 4-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικής διοξυγονάσης, ένα ένζυμο που προηγείται της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου στην καταβολική οδό της τυροσίνης. Η nitisinone αναστέλλει το φυσιολογικό καταβολισμό της τυροσίνης σε ασθενείς με HT-1 και συνεπώς εμποδίζει τη συσσώρευση των τοξικών ενδιάμεσων ουσιών του ακετοξικού μηλεϊνυλίου και του ακετοξικού φουμαρυλίου. Σε ασθενείς με HT1, οι ενδιάμεσες αυτές ουσίες μετατρέπονται στους τοξικούς μεταβολίτες ηλεκτρυλακετόνη και ακετοξικό ηλεκτρύλιο. Η ηλεκτρυλακετόνη αναστέλλει την οδό σύνθεσης πορφυρίνης που οδηγεί στη συσσώρευση 5-αμινολεβουλινικού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε ομαλοποιημένο μεταβολισμό πορφυρίνης με φυσιολογική δράση της σύνθεσης πορφοχολινογόνου των ερυθροκυττάρων και φυσιολογικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ ούρων, μειωμένη αποβολή της ηλεκτρυλακετόνης από τα ούρα, αυξημένη συγκέντρωση τυροσίνης στο πλάσμα και αυξημένη αποβολή των φαινολικών οξέων από τα ούρα. Δεδομένα που διατίθενται από μια κλινική μελέτη υποδεικνύουν ότι, κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, ομαλοποιήθηκε η ηλεκτρυλακετόνη ούρων σε περισσότερο από 90% των ασθενών. Όταν η δόση nitisinone είναι σωστά προσαρμοσμένη, δε θα πρέπει να ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη στα ούρα ούτε στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική μελέτη ήταν ανοικτής επισημάνσης και μη ελεγχόμενη. Η συχνότητα της χορήγησης της δόσης στη μελέτη ήταν δύο φορές την ημέρα. Οι πιθανότητες επιβίωσης μετά από 2, 4 και 6 έτη θεραπείας με nitisinone συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω.

Μελέτη NTBC (N=250)			
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας	2 έτη	4 έτη	6 έτη
≤ 2 μήνες	93%	93%	93%
≤ 6 μήνες	93%	93%	93%
> 6 μήνες	96%	95%	95%
Συνολικά	94%	94%	94%

Τα δεδομένα από μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας ιστορικού (van Spronsen et al., 1994) κατέδειξαν την ακόλουθη πιθανότητα επιβίωσης.

Ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων	1 έτος	2 έτη
< 2 μήνες	38%	29%
2-6 μήνες	74%	74%
> 6 μήνες	96%	96%

Βρέθηκε επίσης ότι η θεραπεία με nitisinone έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε σύγκριση με προϋπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τη θεραπεία μόνο με διατροφικούς περιορισμούς. Βρέθηκε επίσης ότι η πρόωγη έναρξη της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η πιθανότητα στα 2, 4 και 6 έτη για μη εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone για ασθενείς ηλικίας 24 μηνών ή μικρότερης κατά την έναρξη της θεραπείας και για εκείνους ηλικίας άνω των 24 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Μελέτη NTBC (N=250)							
	Αριθμός ασθενών στα				Πιθανότητα μη εμφάνισης HCC (95% διάστημα εμπιστοσύνης) στα		
	Έναρξη	2 έτη	4 έτη	6 έτη	2 έτη	4 έτη	6 έτη
Όλοι οι ασθενείς	250	155	86	15	98% (95, 100)	94% (90, 98)	91% (81, 100)
Ηλικία έναρξης ≤24 μηνών	193	114	61	8	99% (98, 100)	99% (97, 100)	99% (94, 100)
Ηλικία έναρξης >24 μηνών	57	41	25	8	92% (84, 100)	82% (70, 95)	75% (56, 95)

Σε μια διεθνή έρευνα ασθενών με HT-1 υπό αγωγή με περιορισμό στη διατροφή μόνο, διαπιστώθηκε ότι HCC είχε διαγνωσθεί στο 18% όλων των ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω.

Μια μελέτη για την αξιολόγηση της ΦΚ, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης της δόσης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα πραγματοποιήθηκε σε 19 ασθενείς με HT-1. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλες αξιολογήσεις της ασφάλειας μεταξύ της χορήγησης της δόσης μία φορά και δύο φορές την ημέρα. Κανένας ασθενής δεν είχε ανιχνεύσιμα επίπεδα ηλεκτρολυκών (SA) στο τέλος της περιόδου θεραπείας μία φορά την ημέρα. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η χορήγηση μία φορά την ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε όλες τις ηλικίες ασθενών. Τα δεδομένα είναι, ωστόσο, περιορισμένα σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης με τη nitisinone. Σε 10 υγιείς αρσενικούς εθελοντές, ο τελικός χρόνος ημιζωής (διάμεσος) της nitisinone στο πλάσμα είναι 54 ώρες (κυμαίνεται από 39 έως 86 ώρες) μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης καψακίων nitisinone (1 mg/kg σωματικού βάρους). Διεξήχθη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μια ομάδα 207 ασθενών με HT-1. Υπολογίστηκε ότι η κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής είναι 0,0956 l/kg σωματικού βάρους/ημέρα και 52,1 ώρες, αντίστοιχα.

Σε μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος και ενζύμων P450 που εκφράζουν cDNA έχει αποδειχθεί περιορισμένος μεταβολισμός που επιτυγχάνεται μέσω CYP 3A4.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone προκάλεσε αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC_∞ του υποστρώματος του CYP 2C9 τολβουταμιδίου, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό μέτριας αναστολής του CYP 2C9. Η nitisinone προκάλεσε μείωση κατά περίπου 30% στην AUC_∞ της χλωροζοξαζόνης, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό ασθενούς επαγωγής του CYP 2E1. Η nitisinone δεν αναστέλλει το CYP 2D6, καθώς η AUC_∞ της μετοπρολόλης δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση nitisinone. Η AUC_∞ της φουροσεμίδης αυξήθηκε κατά 1,7 φορές, υποδεικνύοντας ασθενή αναστολή του OAT1/OAT3 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει κάποιο μεταβολισμό που επιτυγχάνεται μέσω CYP 1A2, 2C19 ή 3A4 ή ότι επάγει το CYP 1A2, 2B6 ή 3A4/5. Δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω P-gp, BCRP ή OCT2. Η συγκέντρωση της nitisinone που επιτυγχάνεται στο πλάσμα στο κλινικό περιβάλλον δεν αναμένεται να αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η nitisinone έχει δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα σε ποντίκια και κουνέλια σε κλινικά σχετικά επίπεδα δόσης. Στα κουνέλια η nitisinone επέφερε δόσοξεαρτώμενη αύξηση δυσπλασιών (ομφαλοκήλης και γαστροσχιστίας) ξεκινώντας από δόση 2,5 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (2 mg/kg/ημέρα).

Μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε ποντίκια έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στην επιβίωση και την ανάπτυξη νεογνών κατά την περίοδο απογαλακτισμού σε επίπεδα έκθεσης που ήταν 125 και 25 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, με μια αρνητική εξελικτική τάση της ανάπτυξης νεογνών που άρχισε από δόση 5 mg/κιλά/ημέρα. Σε αρουραίους, η έκθεση μέσω του γάλακτος είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο μέσο βάρος νεογνών και βλάβες του κερατοειδούς χιτώνα.

Σε μελέτες *in vitro* δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα, αλλά παρατηρήθηκε ασθενής δραστηριότητα κλασματοποίησης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις γονοτοξικότητας *in vivo* (δοκιμή μικροπυρήνων σε ποντίκι και δοκιμή απρογραμμάτιστης σύνθεσης DNA σε ήπαρ ποντικίου). Η nitisinone δεν κατέδειξε καρκινογόνο δυναμικό σε μια μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς (TgrasH2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Συστατικό καψακίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Μελάνη αποτυπώματος

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172),

Κόμμεα λάκκας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg και 10 mg σκληρά καψάκια

2 χρόνια.

Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Εναλλακτικά, οι κάψουλες μπορούν να αποθηκευτούν για μία περίοδο 2 μηνών, σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί μετά το πέρας της περιόδου αυτής.

Εάν το καψάκιο ανοιχθεί

Εάν το καψάκιο ανοιχθεί και το περιεχόμενο δημιουργήσει εναιώρημα με μικρή ποσότητα νερού ή ροφήματος προκαθορισμένης διαίτας (βλ. παράγραφο 4.2), η αιωρούμενη σκόνη πρέπει να καταναλωθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστική φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με πλαστικό πώμα από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας, η οποία περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί της συσκευασίας περιέχει μία φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003
EU/1/17/1217/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αυγούστου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nitisinone MDK 2 mg σκληρά καψάκια
nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1217/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nitisinone MDK 2 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nitisinone MDK 2 mg σκληρά καψάκια
nitisinone
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 σκληρά καψάκια

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

Mendel KABS Europe Limited

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nitisinone MDK 5 mg σκληρά καψάκια
nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1217/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nitisinone MDK 5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nitisinone MDK 5 mg σκληρά καψάκια
nitisinone
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 σκληρά καψάκια

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

Mendel KABS Europe Limited

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nitisinone MDK 10 mg σκληρά καψάκια
nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1217/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nitisinone MDK 10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nitisinone MDK 10 mg σκληρά καψάκια
nitisinone
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 σκληρά καψάκια

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

Mendel KABS Europe Limited

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια
nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1217/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nitisinone MDK 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nitisinone MDK 20 mg σκληρά καψάκια
nitisinone
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 σκληρά καψάκια

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

Mendel KABS Europe Limited

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Σκληρά καψάκια Nitisinone MDK 2 mg
Σκληρά καψάκια Nitisinone MDK 5 mg
Σκληρά καψάκια Nitisinone MDK 10 mg
Σκληρά καψάκια Nitisinone MDK 20 mg
nitisinone

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nitisinone MDK και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nitisinone MDK
3. Πώς να πάρετε το Nitisinone MDK
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nitisinone MDK
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nitisinone MDK και ποια είναι η χρήση του

Το Nitisinone MDK περιέχει τη δραστική ουσία nitisinone. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος).

Στην ασθένεια αυτή, ο οργανισμός σας δε μπορεί να διασπάσει εντελώς το αμινοξύ που ονομάζεται τυροσίνη (τα αμινοξέα είναι δομικά στοιχεία των πρωτεϊνών μας), το οποίο παράγει βλαβερές ουσίες. Αυτές οι ουσίες συσσωρεύονται στον οργανισμό σας. Το Nitisinone MDK εμποδίζει τη διάσπαση της τυροσίνης και δε σχηματίζονται οι βλαβερές ουσίες.

Πρέπει να ακολουθείτε ειδική διαίτα όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, διότι η τυροσίνη θα παραμείνει στον οργανισμό σας. Αυτή η ειδική διαίτα βασίζεται σε χαμηλό περιεχόμενο τυροσίνης και φαινυλαλανίνης (ένα άλλο αμινοξύ).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nitisinone MDK

Μην πάρετε το Nitisinone MDK:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη nitisinone ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Nitisinone MDK,

- Τα μάτια σας θα ελέγχονται από οφθαλμίατρο πριν την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone. Σε περίπτωση που κοκκινίσουν τα μάτια σας ή παρουσιαστούν

άλλες επιδράσεις στα μάτια σας. ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Τα οφθαλμολογικά προβλήματα, βλ. παράγραφο 4, μπορεί να είναι ένδειξη ανεπαρκούς ρύθμισης της διαίτας.

Κατά τη θεραπεία, θα γίνει αιμοληψία προκειμένου να ελέγξει ο γιατρός σας εάν είναι επαρκής η θεραπεία, αλλά και να βεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν πιθανές παρενέργειες που προκαλούν αιματολογικές διαταραχές.

Θα γίνει εξέταση του ήπατός σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα διότι η ασθένεια επηρεάζει το ήπαρ.

Η παρακολούθηση από τον γιατρό σας θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6 μήνες. Εάν αντιμετωπίσετε τυχόν παρενέργειες, συνιστώνται συχνότερα διαστήματα.

Άλλα φάρμακα και Nitisinone MDK

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Nitisinone μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων όπως:

- Φάρμακα για την επιληψία (όπως η φαινυτοΐνη)
- Φάρμακα κατά της πήξης του αίματος (όπως η βαρφαρίνη)

Το Nitisinone MDK με τροφή

Εάν ξεκινήσετε τη θεραπεία Nitisinone μαζί με τροφή, συνιστάται να συνεχίσετε αυτόν τον τρόπο λήψης για όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση και θηλασμός

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αν μείνετε έγκυος, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Nitisinone MDK».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, εάν αντιμετωπίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την όραση, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι η όρασή σας να επανέλθει στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

3. Πώς να πάρετε το Nitisinone MDK

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ασθένειας (κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1).

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Ο γιατρός σας θα εξατομικεύσει τη δόση. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε τα καψάκια, μπορείτε να τα ανοίξετε και να αναμείξετε τη σκόνη με μια μικρή ποσότητα νερού ή ροφήματος προκαθορισμένης διαίτας ακριβώς πριν τα πάρετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nitisinone MDK από την κανονική

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nitisinone MDK

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nitisinone MDK

Εάν έχετε την εντύπωση ότι το φάρμακο δεν δρα σωστά, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αφορά τα μάτια, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στο αίμα το οποίο μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά συμπτώματα. Συχνά οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) οι οποίες προκαλούνται από υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στα μάτια (επιπεφυκίτιδα), θολερότητα και φλεγμονή του κερατοειδούς χιτώνα (κερατίτιδα), ευαισθησία στο φως (φωτοφοβία) και πόνος του οφθαλμού. Η φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) είναι μια μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάζει έως και 1 στα 100 άτομα).

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) και λευκοκυττάρων (λευκοπενία), έλλειμμα ορισμένων λευκοκυττάρων (κακκιοκυτταροπενία).

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση),
- κνησμός (κνίδωση), φλεγμονή δέρματος (αποφολιδωτική δερματίτιδα), εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nitisinone MDK

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη φράση «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

Μην ξεχάσετε να σημειώσετε στην ετικέτα της φιάλης την ημερομηνία που το βγάλατε από το ψυγείο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nitisinone MDK

- Η δραστική ουσία είναι η nitisinone.
Nitisinone MDK 2 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone.
Nitisinone MDK 5 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone.
Nitisinone MDK 10 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone.
Nitisinone MDK 20 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Συστατικό καψακίου: προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Μελάνη αποτυπώματος: μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), κόμμεα λάκκας

Εμφάνιση του Nitisinone MDK και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα καψάκια Nitisinone MDK είναι λευκά, αδιαφανή, σκληρά καψάκια ζελατίνης, μήκους 15,7 mm, τα οποία φέρουν την ένδειξη «Nitisinone» στο σώμα του καψακίου και την περιεκτικότητα των «2 mg», «5 mg», «10 mg» ή «20 mg» στο πώμα, σε μαύρο χρώμα. Το καψάκιο περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Τα καψάκια συσκευάζονται σε πλαστικές φιάλες. Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια. Κάθε κουτί συσκευασίας περιέχει μία φιάλη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Malrow Road
Cork, P23 AT2P, Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ