

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky  
Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky  
Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky  
Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg.

### Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg.

### Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg.

### Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky obsahují bílý až téměř bílý prášek.

### Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky

Bílé neprůhledné tobolky (15,7 mm) s černým potiskem „2 mg“ na víčku a „Nitisinone“ na těle tobolky.

### Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky

Bílé neprůhledné tobolky (15,7 mm) s černým potiskem „5 mg“ na víčku a „Nitisinone“ na těle tobolky.

### Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky

Bílé neprůhledné tobolky (15,7 mm) s černým potiskem „10 mg“ na víčku a „Nitisinone“ na těle tobolky.

### Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky

Bílé neprůhledné tobolky (15,7 mm) s černým potiskem „20 mg“ na víčku a „Nitisinone“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých a pediatrických pacientů (jakéhokoli věkového rozmezí) s potvrzenou diagnózou hereditární tyrosinémie typu 1 (HT-1) v kombinaci s dietním omezením tyrosinu a fenylalaninu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu nitisinonem má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s HT-1.

#### Dávkování

Léčba všech genotypů nemoci se má zahájit co nejdříve, aby se zvýšila celková doba přežití a předešlo se komplikacím, jako je selhání jater, karcinom jater a onemocnění ledvin. Vedle léčby nitisinonem je nutná dieta s nízkým obsahem fenylalaninu a tyrosinu a po ní má následovat monitorování aminokyselin v plazmě (viz body 4.4 a 4.8).

Doporučená úvodní denní dávka pro děti i dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná perorálně. Dávku nitisinonu je nutno upravit individuálně. Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených údajů u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou dílčích dávek.

#### *Úprava dávky*

Při pravidelném sledování je třeba zjišťovat sukcinylaceton v moči, testovat funkci jater a měřit hladinu alfa-fetoproteinu (viz bod 4.4). Lze-li sukcinylaceton v moči detekovat i jeden měsíc po zahájení léčby nitisinonem, má se dávka nitisinonu zvýšit na 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Na základě zhodnocení všech biochemických parametrů může být nutná dávka 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U všech pacientů se však tato dávka má považovat za maximální dávku.

Je-li biochemická odezva uspokojivá, dávka se má upravovat pouze podle přírůstku tělesné hmotnosti.

Během zavádění léčby, po převodu z dávkování dvakrát denně na jednou denně nebo dojde-li ke zhoršení stavu, může však být kromě výše uvedených testů nutné také úzce sledovat všechny dostupné biochemické parametry (tj. sukcinylaceton v plazmě, 5-aminolevulinát (ALA) v moči a porfobilinogen v erytrocytech (činnost PBG-syntázy).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

Žádná zvláštní doporučení pro dávkování u starších pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin či jater nejsou k dispozici.

#### *Pediatrická populace*

Doporučené dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti je u dětí stejné jako u dospělých. Avšak v důsledku omezených údajů u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou dílčích dávek.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tobolku lze otevřít a její obsah rozmíchat v malém množství vody nebo v předepsané dietě bezprostředně před podáním.

Pro pediatrické pacienty, kteří mají problémy s polykáním tobolek, jsou k dispozici i jiné lékové formy.

Pokud je léčba nitisinonem zahájena s jídlem, doporučuje se zachovat tento způsob podávání i nadále, viz bod 4.5.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Matky užívající nitisinon nesmí kojit (viz body 4.6 a 5.3).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorovací návštěvy mají probíhat každých 6 měsíců; kratší intervaly mezi návštěvami jsou doporučeny pouze v případech výskytu nežádoucích účinků.

#### Monitorování hladiny tyrosinu v plazmě

Doporučuje se, aby před zahájením léčby nitisinonem a poté pravidelně nejméně jednou ročně bylo provedeno oční vyšetření pomocí šterbinové lampy. Pacienta, u něhož se během léčby nitisinonem projeví poruchy zraku, má bez odkladu vyšetřit oftalmolog. Je třeba ověřit, zda pacient dodržuje svůj dietní režim, a změřit koncentraci tyrosinu v plazmě. Je-li hladina tyrosinu v plazmě nad 500 mikromol/l, je třeba zavést dietu s větším omezením tyrosinu a fenylalaninu. Nedoporučuje se snižovat koncentraci tyrosinu v plazmě snížením či vysazením nitisinonu, neboť vzhledem k metabolické poruše by se klinický stav pacienta mohl zhoršit.

#### Monitorování jater

Funkci jater je třeba pravidelně sledovat pomocí testů jaterních funkcí a zobrazovacích metod. Doporučuje se také sledovat koncentrace alfa-fetoproteinu v séru. Zvýšení koncentrace alfa-fetoproteinu v séru může znamenat, že léčba je nedostatečná. Pacienty se zvyšující se hodnotou alfa-fetoproteinu nebo známkami nodulů v játrech je třeba vždy vyšetřit vzhledem k možné hepatální malignitě.

#### Monitorování trombocytů a leukocytů

Doporučuje se pravidelně sledovat počet trombocytů a leukocytů, neboť při klinickém hodnocení bylo zjištěno několik případů reverzibilní trombocytopenie a leukopenie.

#### Souběžné použití s jinými léčivými přípravky

Nitisinon je středně silný inhibitor CYP2C9. Léčba nitisinonem proto může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných primárně cytochromem CYP2C9. Pacienti léčení nitisinonem, kteří jsou souběžně léčení léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem metabolizovanými cytochromem CYP2C9, jako je např. warfarin a fenytoin, mají být pečlivě sledováni. Může být potřebná úprava dávky těchto souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nitisinon se metabolizuje *in vitro* pomocí CYP3A4, takže při podávání nitisinonu společně s inhibitory nebo induktory tohoto enzymu je možné, že bude nutné upravit jeho dávku.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem v dávce 80 mg v ustáleném stavu je nitisinon středně silný inhibitor CYP2C9 (2,3násobné zvýšení AUC tolbutamidu), proto může léčba nitisinonem způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných primárně cytochromem CYP2C9 (viz bod 4.4).

Nitisinon je slabý induktor CYP2E1 (30% snížení AUC chlorzoxazonu) a slabý inhibitor OAT1 a OAT3 (1,7násobné zvýšení AUC furosemidu), nitisinon však neinhibuje CYP2D6 (viz bod 5.2)

Žádné formální studie potravinových interakcí přípravku Nitisonone MDK tvrdé tobolky nebyly provedeny. Nitisinon byl však podáván s jídlem při získávání údajů o účinnosti a bezpečnosti. Začali se proto při léčbě přípravkem Nitisonone MDK tvrdé tobolky podávat nitisinon s jídlem, doporučuje se zachovat tento způsob podávání i nadále, viz bod 4.2.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání nitisinonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Nitisonone MDK lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu nitisinonem. Nitisinon u člověka prochází přes placentu.

##### Kojení

Není známo, zda se nitisinon vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly nepříznivé postnatální účinky po expozici nitisinonu v mléku. Matky užívající nitisinon proto nesmí kojit, neboť riziko pro kojené dítě nelze vyloučit (viz body 4.3 a 5.3).

##### Fertilita

Neexistují žádné údaje týkající se vlivu nitisinonu na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nitisinon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Oční nežádoucí účinky (viz bod 4.8) mohou nepříznivě ovlivnit zrak, a pokud je zrak ovlivněn, nemá pacient řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tento účinek neodezní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

Svým způsobem účinku nitisinon zvyšuje hladiny tyrosinu u všech pacientů léčených nitisinonem. Nežádoucí účinky související s očima, např. konjunktivitida, zákal rohovky, keratitida, fotofobie a bolest očí související se zvýšenými hodnotami tyrosinu jsou proto časté. Mezi jiné časté nežádoucí účinky patří trombocytopenie, leukopenie a granulocytopenie. Exfoliativní dermatitida se může objevit méně často.

##### Nežádoucí podmínky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a absolutní frekvence a jsou založeny na údajích z klinického hodnocení a postmarketingového použití. Frekvence se definuje jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánového systému MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie

	Méně časté	Leukocytóza
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida, zákal rohovky, keratitida, fotofobie, bolest oka
	Méně časté	Blefaritida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Exfoliativní dermatitida, erytematózní vyrážka, pruritus
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšené hodnoty tyrosinu

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Léčba nitisinonem vede ke zvýšené hladině tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu souvisí s nežádoucími účinky spojenými s očima, např. zákal rohovky a hyperkeratotickými lézemi. Omezením tyrosinu a fenylalaninu ve stravě se má omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie pomocí snížení hladin tyrosinu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla granulocytopenie pouze méně často závažná ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) a nebyla spojována s infekcemi. Nežádoucí účinky postihující třídu orgánových systémů MedDRA „Poruchy krve a lymfatického systému“ během pokračující léčby nitisinonem ustoupily.

### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je založen zejména na pediatrické populaci, protože léčba nitisinonem má být zahájena, jakmile je stanovena diagnóza HT-1. Klinická studie ani postmarketingové údaje nenavštědčují tomu, že bezpečnostní profil byl odlišný v různých dílčích skupinách pediatrické populace nebo odlišný než bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Náhodné požití nitisinonu jedinci na normální dietě bez omezení obsahu tyrosinu a fenylalaninu způsobí zvýšenou hladinu tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu je spojována s toxicitou pro oči, kůži a nervový systém. Omezením tyrosinu a fenylalaninu v dietě se má omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie. Žádné informace o specifické léčbě předávkování nejsou k dispozici.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX04.

### Mechanismus účinku

Biochemická porucha u HT-1 je nedostatek hydrolázy fumarylacetoacetátu, která je konečným enzymem katabolické dráhy tyrosinu. Nitisinon je kompetitivní inhibitor dioxygenázy 4-hydroxyfenylpyruvátu, enzymu, který předchází hydrolázu fumarylacetoacetátu v katabolické dráze

tyrosinu. Tím, že inhibuje normální katabolismus tyrosinu u pacientů s HT-1, nitisinon brání akumulaci toxických meziproductů maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. U pacientů s HT1 se tyto meziproducty přeměňují na toxické metabolity sukcinylaceton a sukcinylacetoacetát. Sukcinylaceton inhibuje syntézy porfyrinu, vedoucí k akumulaci 5-aminolevulinátu.

#### Farmakodynamické účinky

Léčba nitisinonem vede k normalizaci metabolismu porfyrinu s normální činností erytrocytové porfobilinogenové syntázy a močového 5-aminolevulinátu, sníženému vylučování sukcinylacetonu močí, zvýšené koncentraci tyrosinu v plazmě a zvýšenému vylučování fenolkyselin močí. Údaje dostupné z klinické studie indikují, že u více než 90 % pacientů byl sukcinylaceton v moči normalizován během prvního týdne léčby. Po správném upravení dávky nemá být sukcinylaceton v moči ani plazmě detekovatelný.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie byla otevřená a nekontrolovaná. Frekvence dávkování ve studii byla dvakrát denně. Pravděpodobnosti přežití po 2, 4 a 6 letech léčby nitisinonem jsou shrnuty v tabulce níže.

Studie NTBC (n = 250)			
Věk na začátku léčby	2 roky	4 roky	6 let
≤ 2 měsíce	93 %	93 %	93 %
≤ 6 měsíce	93 %	93 %	93 %
> 6 měsíců	96 %	95 %	95 %
Celkem	94 %	94 %	94 %

Data ze studie použita jako historická kontrola (van Spronsen et al., 1994) ukázala následující pravděpodobnost přežití.

Věk při nástupu příznaků	1 rok	2 roky
< 2 měsíce	38 %	29 %
2–6 měsíců	74 %	74 %
> 6 měsíců	96 %	96 %

Bylo dále zjištěno, že ve srovnání s historickými údaji o léčbě pouhým dietním omezením měla léčba nitisinonem za následek i snížení rizika rozvoje hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že včasným zahájením léčby se riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu dále snížilo.

Pravděpodobnost, že se během 2, 4 a 6 let nevyskytne v průběhu léčby nitisinonem u pacientů ve věku 24 měsíců nebo mladších na začátku léčby a u pacientů starších než 24 měsíců na začátku léčby hepatocelulární karcinom, je uvedena v následující tabulce:

Studie NTBC (n=250)							
	Počet pacientů				Pravděpodobnost, že se neobjeví hepatocelulární karcinom (95% interval spolehlivosti)		
	na začátku	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let
Všichni pacienti	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Počáteční věk ≤ 24 měsíců	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Počáteční věk > 24 měsíců	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mezinárodním průzkumu pacientů s HT-1 léčených pomocí samotné diety bylo zjištěno, že hepatocelulární karcinom byl diagnostikován u 18 % všech pacientů ve věku 2 roky a starších.

U 19 pacientů s HT-1 byla provedena studie pro vyhodnocení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti podávání jednou denně v porovnání s podáváním dvakrát denně. Mezi podáváním jednou denně a dvakrát denně se nevyskytly žádné klinicky významné rozdíly v oblasti nežádoucích účinků nebo jiných bezpečnostních hodnocení. U žádného pacienta nebyla na konci fáze léčby jednou denně zjištěna detekovatelná hladina sukcinylacetonu (SA). Studie ukazuje, že podávání jednou denně je bezpečné a účinné u všech věkových skupin pacientů. Údaje jsou však u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg omezené.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formální studie absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nitisinonu nebyly provedeny.

U 10 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví po podání jediné dávky tobolek nitisinonu (1 mg/kg tělesné hmotnosti) byl terminální poločas (střední) nitisinonu v plazmě 54 hodin (v rozmezí od 39 do 86 hodin). Populační farmakokinetická analýza byla provedena na skupině 207 pacientů s HT-1. Pro clearance a poločas byly zjištěny hodnoty 0,0956 l/kg tělesné hmotnosti/den, resp. 52,1 hodin.

Studie *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrozomů a enzymů P450 získaných z cDNA ukázaly omezený metabolismus zprostředkovaný enzymem CYP3A4.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem v dávce 80 mg v ustáleném stavu způsobil nitisinon 2,3násobné zvýšení  $AUC_{\infty}$  CYP2C9 substrátu tolbutamidu, což ukazuje na středně silnou inhibici CYP2C9. Nitisinon způsobil přibližně 30% snížení  $AUC_{\infty}$  chlorzoxazonu, což ukazuje na slabou indukci CYP2E1. Nitisinon neinhibuje CYP2D6, protože  $AUC_{\infty}$  metoprololu nebyla podáním nitisinonu ovlivněna.  $AUC_{\infty}$  furosemidu se zvýšila 1,7násobně, což ukazuje na slabou inhibici OAT1/OAT3 (viz body 4.4 a 4.5).

Na základě studií *in vitro* se nepředpokládá, že by nitisinon inhiboval metabolismus zprostředkovaný CYP1A2, 2C19 nebo 3A4, nebo indukoval CYP1A2, 2B6 či 3A4/5. Nepředpokládá se, že by nitisinon inhiboval transport zprostředkovaný P-gp, BCRP nebo OCT2. Nepředpokládá se, že by plazmatická koncentrace nitisinonu dosažená v klinických podmínkách způsobila inhibici transportu zprostředkovaného OATP1B1, OATP1B3.



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při klinicky relevantních dávkách nitisinonu byla zjištěna embryofetální toxicita u myši a králíků. U králíků nitisinon vyvolal na dávce závislé zvýšení malformací (umbilikální hernie a gastrochíza), počínající při dávce 2,5krát vyšší, než je maximální doporučená dávka pro člověka (2 mg/kg tělesné hmotnosti/den).

Studie prenatalního a postnatalního vývoje u myši ukázaly statisticky významné zkrácení přežívání a snížení růstu u mláďat po odstavení při dávkách 125- a 25krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka. Tato tendence k negativnímu účinku na přežívání mláďat se začala projevovat při dávce od 5 mg/kg/den. U potkanů způsobily expozice prostřednictvím mléka sníženou střední hmotnost mláďat a korneální léze.

Ve studiích *in vitro* nebyly zpozorovány žádné mutagenní účinky, ale zjistil se slabý klastogenní účinek. Nebyly zjištěny žádné důkazy genotoxicity *in vivo* (analýza mikronukleů u myši a neplánovaná syntetická analýza DNA myších jater). Ve 26týdenní studii kancerogenity u transgenických myši (TgrasH2) se neprokázal kancerogenní potenciál nitisinonu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolek

Předbobtnalý kukuřičný škrob

#### Obal tobolek

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

#### Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)

Šelak

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg a 10 mg tvrdé tobolek

2 roky.

#### Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolek

3 roky.

#### Po prvním otevření

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Alternativně mohou být tobolek uchovávány maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se přípravek musí zlikvidovat.

*Pokud je tobolka otevřena*

Obsah tobolky je možné rozpustit v malém množství vody nebo rozmíchat v předepsané dietě (viz bod 4.2), takto rozpuštěný prášek se musí použít okamžitě.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Plastová HDPE lahvička s plastovým LDPE víčkem obsahující 60 tvrdých tobolek. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. srpna 2017  
Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Elara Pharmaservices Europe Limited  
239 Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin, Dublin  
D15 KV21, Irsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1217/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nitisinone MDK 2 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření se může přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

60 tvrdých tobolek

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum, kdy byl přípravek vyjmut z chladničky:

MendeliKABS Europe Limited

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1217/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nitisinone MDK 5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření se může přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

60 tvrdých tobolek

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum, kdy byl přípravek vyjmut z chladničky:

MendeliKABS Europe Limited

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1217/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nitisinone MDK 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření se může přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

60 tvrdých tobolek

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum, kdy byl přípravek vyjmut z chladničky:

MendeliKABS Europe Limited

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1217/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nitisinone MDK 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky  
nitisinonum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření se může přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

60 tvrdých tobolek

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum, kdy byl přípravek vyjmut z chladničky:

MendeliKABS Europe Limited

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Nitisinone MDK 2 mg tvrdé tobolky**  
**Nitisinone MDK 5 mg tvrdé tobolky**  
**Nitisinone MDK 10 mg tvrdé tobolky**  
**Nitisinone MDK 20 mg tvrdé tobolky**

nitisinonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo, lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Nitisinone MDK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nitisinone MDK užívat
3. Jak se přípravek Nitisinone MDK užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nitisinone MDK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Nitisinone MDK a k čemu se používá**

Přípravek Nitisinone MDK obsahuje léčivou látku nitisinon. Tento přípravek se používá k léčbě vzácné nemoci zvané dědičná tyrosinemie typu 1 u dospělých, dospívajících a dětí (jakéhokoli věkového rozmezí).

Při této nemoci není tělo schopno úplně rozložit aminokyselinu tyrosin (aminokyseliny jsou stavební kameny bílkovin) a dochází k tvorbě škodlivých látek. Tyto látky se hromadí v těle. Přípravek Nitisinone MDK blokuje rozklad tyrosinu a brání tak tvorbě těchto škodlivých látek.

Jelikož tyrosin nadále zůstává v těle, musíte při používání tohoto přípravku dodržovat speciální dietu. Tato speciální dieta je založena na nízkém obsahu tyrosinu a fenylalaninu (další aminokyselina).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nitisinone MDK užívat**

##### **Neužívejte přípravek Nitisinone MDK**

- jestliže jste alergický(á) na nitisinon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Těhotenství a kojení“.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Nitisinone MDK se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Před léčbou nitisinonem a během této léčby Vám bude oftalmolog (oční lékař) provádět pravidelná oční vyšetření. Jestliže Vám zrudnou oči nebo se objeví jakýkoli jiný příznak

nepríznivého účinku na oči, okamžite požiadajte lekára o očné vyšetrenie. Očné problémy môžu byť príznakom nedostatočnej diétnej kontroly (viz bod 4).

Během léčby Vám budou odebírány krevní vzorky, aby lékař mohl zkontrolovat, zda je Vaše léčba dostatečná a zda nedochází k žádným nežádoucím účinkům, které by mohly způsobit poruchy krve.

Bude prováděna i pravidelná kontrola jater, neboť na ně má onemocnění vliv.

Každých šest měsíců Vás má vyšetřit lékař. Pokud zaznamenáte nežádoucí účinky, doporučují se kratší intervaly mezi vyšetřeními.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Nitisinone MDK**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nitisinon může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků, např.:

- přípravků k léčbě epilepsie (jako je např. fenytoin),
- přípravků bránících srážení krve (jako je např. warfarin).

### **Přípravek Nitisinone MDK s jídlem**

Pokud začnete léčbu nitisinonem spolu s jídlem, doporučuje se pokračovat v užívání spolu s jídlem po celou dobu léčby.

### **Těhotenství a kojení**

Bezpečnost tohoto přípravku nebyla u těhotných a kojících žen studována.

Jestliže plánujete těhotenství, sdělte to svému lékaři. Jestliže otěhotníte, musíte to okamžitě sdělit svému lékaři.

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Neužívejte přípravek Nitisinone MDK“.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud však na sobě pozorujete nežádoucí účinky, které nepříznivě působí na zrak, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud není Váš zrak opět v pořádku (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

## **3. Jak se přípravek Nitisinone MDK užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu tímto přípravkem má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou této nemoci (dědičné tyrosinemie typu 1).

Doporučená celková denní dávka přípravku je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná ústy. Váš lékař přizpůsobí dávku individuálně. Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou dílčích dávek.

Máte-li problémy s polykáním tobolek, můžete tobolku otevřít a rozmíchat prášek v malém množství vody či predepsané diety těsně před podáním.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Nitisinone MDK, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tohoto přípravku, než jste měl(a), co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nitisinone MDK**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nitisinone MDK**

Jestliže máte dojem, že přípravek má nedostatečný účinek, kontaktujte svého lékaře. Neměňte dávkování léku ani neukončujte léčbu, aniž byste to konzultoval(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakékoli nežádoucí účinky, které se týkají očí, ihned si se svým lékařem domluvte oční vyšetření. Léčba nitisinonem vede k vyšším hladinám tyrosinu v krvi, což může vést k příznakům souvisejícím s očima. Mezi časté nežádoucí účinky související s očima (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob) způsobené vyššími hladinami tyrosinu patří zánět oka (zánět spojivek), zákal a zánět rohovky (keratitida), citlivost na světlo (fotofobie) a bolest oka. Zánět očního víčka (blefaritida) je méně častým nežádoucím účinkem (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).

##### Jiné časté nežádoucí účinky

- snížený počet krevních destiček (trombocytopenie) a bílých krvinek (leukopenie), nedostatek určitých bílých krvinek (granulocytopenie).

##### Jiné méně časté nežádoucí účinky

- zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza),
- svědění (pruritus), kožní zánět (exfoliativní dermatitida), vyrážka.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Nitisinone MDK uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření lahvičky se může přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

Vyjímáte-li přípravek z chladničky, nepameneňte si na štítek na lahvičce vyznačit datum.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Nitisinone MDK obsahuje

Léčivou látkou je nitisinonum.

*Nitisinone MDK 2 mg:* Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg.

*Nitisinone MDK 5 mg:* Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg.

*Nitisinone MDK 10 mg:* Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg.

*Nitisinone MDK 20 mg:* Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg.

Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob.

Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171).

Potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), šelak

### Jak přípravek Nitisinone MDK vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky přípravku Nitisinone MDK jsou 15,7 mm dlouhé bílé, neprůhledné, tvrdé želatinové tobolky s černým potiskem „Nitisinone“ na těle tobolky a odpovídající silou „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ nebo „20 mg“ na víčku tobolky.

Tobolky obsahují bílý až téměř bílý prášek.

Tobolky se dodávají v plastových lahvičkách. Lahvička obsahuje 60 tvrdých tobolek. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

MendeliKABS Europe Limited

Unit 3D, North Point House

North Point Business Park

New Mallow Road

Cork, T23 AT2P, Irsko

### Výrobce

Elara Pharmaservices Europe Limited

239 Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin, Dublin

D15 KV21, Irsko

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.