

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitisinone MDK 2 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 5 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 10 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia.
Yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia.
Yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (15,7 mm) on mustalla musteella merkintä ”2 mg” kannessa ja ”Nitisinone” runko-osassa.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (15,7 mm) on musta la musteella merkintä ”5 mg” kannessa ja ”Nitisinone” runko-osassa.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (15,7 mm) on musta la musteella merkintä ”10 mg” kannessa ja ”Nitisinone” runko-osassa.

Kapselit sisältävät valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diagnosoidun perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian (HT-1) hoitoon aikuisilla ja pediatriisilla potilailla (kaikissa ikäryhmissä), yhdessä tyrosiinin ja fenyylialaniinin ruokavaliörajoituksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Nitisinonihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon.

Annostus

Taudin kaikkien genotyyppien hoito on aloitettava mahdollisimman varhain kokonaiseslosaolon lisäämiseksi ja komplikaatioiden, kuten maksan vajaatoiminnan, maksasyövän ja munuaissairauden, välttämiseksi. Nitisinonihoidon on täydennettävä ruokavaliolla, joka sisältää mahdollisimman vähän fenyylialaniinia ja tyrosiinia, ja tämän jälkeen on seurattava plasman aminohappopitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Suosittelun aloitusvuorokausiannos lapsille ja aikuisille on 1 mg/painokilo suun kautta. Nitisinoniannos on sovitettava yksilöllisesti. Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa. Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

Annoksen muuttaminen

Säännöllisen seurannan aikana on asianmukaista seurata myös virtsan sukkinyyliasetonipitoisuutta, maksan toimintakoearvoja ja alfafetoproteiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Jos virtsassa havaitaan edelleen sukkinyyliasetonia kuukauden kuluttua nitisinonihoidon aloittamisesta, nitisinoniannos on

suurennettava tasolle 1,5 mg/painokilo/vrk. Kaikkien biokemiallisten parametrien arvioinnin tulosten perusteella 2 mg/painokilo/vrk annos saattaa olla tarpeen. Tätä annosta on pidettävä suurimpana annoksena kaikilla potilailla.

Jos biokemiallinen vaste on riittävä, annostusta saa muuttaa vain painon nousun mukaan.

Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi hoidon alussa, siirryttäessä kahdesti vuorokaudessa -annostuksesta kerran vuorokaudessa -annostukseen tai potilaan tilan heikentyessä on seurattava tarkemmin kaikkia käytettävissä olevia biokemiallisia parametreja (eli plasman sukkinyyliasetonipitoisuutta, virtsan 5aminolevuliniaattipitoisuutta ja erytrosyyttien porfobilinogeenisynteesin aktiivisuutta).

Erityisryhmät

Läikkäille ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole erityisiä annossuosituksia.

Pediatriset potilaat

Annossuositus (mg/painokilo) on sama lapsilla ja aikuisilla.

Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

Antotapa

Kapseli voidaan avata ja sen sisältö sekoittaa pieneen määrään vettä tai ravintoliuosta juuri ennen lääkkeenottoa.

Pediatrisille potilaille, joiden on vaikea niellä kapseleita, on saatavana muita lääkemuotoja.

Jos nitisinonia aletaan ottaa ruoan kera, tätä on suositeltavaa jatkaa rutiininomaisesti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Plasman tyrosiinipitoisuuksien seuranta

On suositeltavaa tehdä potilaalle silmien rakolamppututkimus ennen nitisinonihoidon aloittamista ja myöhemmin säännöllisesti, vähintään kerran vuodessa. Jos potilaalle kehittyy näköhäiriöitä nitisinonihoidon aikana, silmälääkärin on tutkittava potilas viipymättä. On varmistettava, että potilas noudattaa ruokavalihoitoa, ja plasman tyrosiinipitoisuus on mitattava. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää ruokavaliossa on rajoitettava tiukemmin, jos plasman tyrosiinipitoisuus on yli 500 mikromol/L. Ei ole suositeltavaa pienentää plasman tyrosiinipitoisuutta pienentämällä nitisinoniannosta eikä lopettamalla sen käyttö, sillä metabolinen häiriö voi johtaa potilaan kliinisen tilan heikentymiseen.

Maksaseuranta

Maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti maksan toimintakokein ja kuvantamistutkimuksin. On myös suositeltavaa seurata seerumin alfafetoproteiinipitoisuutta. Seerumin alfafetoproteiinipitoisuuden suureneminen voi olla merkki hoidon riittämättömyydestä. Jos potilaan alfafetoproteiinipitoisuus suurenee tai maksassa havaitaan merkkejä kasvaimista, potilas on aina tutkittava pahanlaatuisten maksakasvainten varalta.

Verihiutaleiden ja veren valkosolujen seuranta

Verihiutale- ja valkosoluarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan, sillä lääkkeen kliinisen arvioinnin aikana ilmeni joitakin korjautuvia trombosytopenia- ja leukopeniatapauksia.

Seurantakäyntejä on oltava 6 kuukauden välein. Mikäli haittatapahtumia havaitaan, suositellaan lyhyempiä käyntivälejä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Sen vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa. Nitisinonihoitoa saavien potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kun heitä hoidetaan samanaikaisesti CYP2C9:n kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea (kuten esimerkiksi varfariini ja fenytoiini). Näiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nitisinoni metaboloituu in vitro CYP 3A4:n kautta. Tästä syystä annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun nitisinonia annetaan samanaikaisesti tämän entsyymien estäjien tai indusorien kanssa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä (tolbutamidin AUC-arvon 2,3-kertainen nousu), minkä vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Nitisinoni on heikko CYP2E1:n induktori (klooritsoksatsonin AUC-arvon 30 %:n lasku) ja heikko OAT1:n ja OAT3:n estäjä (furosemidin AUC-arvon 1,7-kertainen nousu), mutta nitisinoni ei estänyt CYP2D6-entsyymiä (ks. kohta 5.2).

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ruoan kanssa ei ole tehty käytettäessä kovia Nitisinone MDK - kapsleita. Nitisinonia annettiin kuitenkin ruoan kanssa teho- ja turvallisuustietojen keräämisen aikana. Tästä syystä suositellaan, että jos nitisinonia aletaan ottaa koviin Nitisinone MDK - kapsleiden muodossa ruokailun yhteydessä, tätä jatketaan rutiininomaisesti (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja nitisinonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Nitisinone MDK -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa nitisinonivalmisteella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö nitisinoni ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu haitallisia syntymänjälkeisiä vaikutuksia maidon kautta tapahtuneen nitisinonialtistuksen jälkeen. Näin ollen nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää, sillä imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Tietoja nitisinonin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nitisinonilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silmiin liittyvät haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) voivat heikentää näkemistä. Jos näköhäiriöitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin häiriöt ovat loppuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaikutustapansa perusteella nitisinoni suurentaa tyrosiinipitoisuuksia kaikilla nitisinonihoitoa saavilla potilailla. Täten suurentuneisiin tyrosiinipitoisuuksiin liittyvät silmähaittavaikutukset, kuten konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus ja silmäkipu, ovat yleisiä. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat mm. trombosytopenia, leukopenia ja granulosityopenia. Eksfoliatiivista dermatiittia saattaa esiintyä melko harvinaisesti.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan ja ne perustuvat kliinisen tutkimuksen ja markkinoilletulon jälkeisen käytön tietoihin. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytopenia, leukopenia, granulosityopenia
	Melko harvinainen	Leukosytoosi
Silmät	Yleinen	Konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus, silmäkipu
	Melko harvinainen	Luomitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, punoittava ihottuma, kutina
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut tyrosiinipitoisuus

Valikoitujen haittatapahtumien kuvaus

Nitisinonihoito suurentaa tyrosiinipitoisuuksia. Tyrosiinitason nousun on nähty liittyvän silmiin liittyviä haittavaikutuksia, kuten sarveiskalvon samentumiin ja hyperkeratoottisiin leesioihin. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin rajoituksen ruokavaliossa pitäisi torjua tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia pienentämällä tyrosiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa granulosityopenia oli vain melko harvoin vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l$) eikä siihen liittynyt infektiota. MedDRA-elinjärjestelmäluokkaan ”veri ja imukudos” liittyvät haittavaikutukset hävisivät nitisinonihoitoa jatkettaessa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili perustuu pääasiassa pediatriisiin potilaisiin, sillä nitisinonihoito on aloitettava mahdollisimman pian perinnöllisen tyypin I tyrosinemian toteamisen jälkeen. Kliinisen tutkimuksen ja markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että turvallisuusprofiili olisi erilainen pediatrien potilaiden eri alaryhmillä tai erilainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos normaalia ruokavaliota (ilman tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoitusta) noudattava henkilö ottaa vahingossa nitisinonia, tyrosiinipitoisuus suurenee. Tyrosiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt silmiin, ihoon ja hermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Ruokavalion tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoituksen pitäisi rajoittaa tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia. Erityistä yliannostuksen hoitoa koskevaa tietoa ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16A X04.

Vaikutusmekanismi

Biokemiallinen häiriö perinnöllisessä tyypin 1 tyrosinemiassa (HT-1) on fumaryyliasetoasetaattihydrolaasin vaje. Kyseinen entsyymi on tyrosiinikataboliareitin viimeinen entsyymi. Nitisinoni on 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasin kilpaileva estäjä. Tämä entsyymi edeltää fumaryyliasetoasetaattihydrolaasia tyrosiinikataboliareitissä. Estämällä tyrosiinin normaalia kataboliaa HT-1-potilaille nitisinoni estää myrkyllisten välituotteiden eli maleyyliasetoasetaatin ja fumaryyliasetoasetaatin kumulaatiota. HT-1-potilaille nämä välituotteet muuntuvat myrkyllisiksi metaboliiteiksi, sukkinyyliasetoniksi ja sukkinyyliasetoasetaatiksi. Sukkinyyliasetoni estää porfyriinisynteesireittiä, mikä johtaa 5-aminolevulinaatin kumulaatioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nitisinonihoidon normalisoi porfyriinimetabolian, punasolujen porfobilinogeenisynteesiaktiivisuuden ja virtsan 5-aminolevulinaattipitoisuuden, vähentää sukkinyyliasetonin erittymistä virtsaan, suurentaa plasman tyrosiinipitoisuutta ja lisää fenolihappojen erittymistä virtsaan. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että yli 90 %:lla potilaista virtsan sukkinyyliasetonipitoisuus normalisoitui ensimmäisellä hoitoviikolla. Virtsa ja plasmassa ei pitäisi olla havaittavissa sukkinyyliasetonia, kun nitisinoniannos on sovitettu oikein.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen tutkimus oli avoin ja kontrolloimaton. Tutkimuksessa käytettiin kahdesti vuorokaudessa -annostusta. Yhteenvedo eloonjäämistodennäköisyydestä 2, 4 ja 6 vuoden nitisinonihoidon jälkeen on esitetty alla olevassa taulukossa.

NTBC-tutkimus (N=250)			
Ikä hoidon aloitushetkellä	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta
≤ 2 kk	93 %	93 %	93 %
≤ 6 kk	93 %	93 %	93 %
> 6 kk	96 %	95 %	95 %
Yhteensä	94 %	94 %	94 %

Historiallisena vertailukohteena käytetyssä tutkimuksessa (van Spronsen et al., 1994) eloonjäämistodennäköisyys oli alla esitetyn mukainen.

Ikä oireiden ilmetessä	1 vuosi	2 vuotta
< 2 kk	38 %	29 %

2–6 kk	74 %	74 %
> 6 kk	96 %	96 %

Nitisinonihoidon todettiin myös pienentävän maksasyövän riskiä verrattuna aiempiin tietoihin pelkästä ruokavaliorajoitushoidosta. Lisäksi nitisinonihoidon varhaisen aloittamisen todettiin pienentävän maksasyövän riskiä edelleen.

Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny 2, 4 ja 6 vuoden kuluessa nitisinonihoidon aikana potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa korkeintaan 24 kuukauden ikäisiä, sekä potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa yli 24 kuukauden ikäisiä, on esitetty seuraavassa taulukossa:

NTBC-tutkimus (N=250)							
	Potilaiden lukumäärä				Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny (95 %:n luottamusväli)		
	Alussa	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla
Kaikki potilaat	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Ikä hoidon alkaessa ≤24 kk	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Ikä hoidon alkaessa >24 kk	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa tyypin 1 tyrosinemiaa sairastavien potilaiden hoitona oli pelkästään ruokavaliorajoitus, ilmeni, että maksasyöpä oli diagnosoitu 18 %:lla kaikista 2-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista.

19 HT-1-potilaalla suoritettiin tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida kerran vuorokaudessa -annostuksen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti vuorokaudessa -annostukseen. Kerran vuorokaudessa- ja kahdesti vuorokaudessa -annostusten haittavaikutuksissa tai muissa turvallisuusarvioissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu kerran vuorokaudessa -annostusjakson päättyessä virtsassa sukkinyyliasetonia (SA). Tutkimus osoittaa, että kerran vuorokaudessa -annostus on turvallinen ja tehokas kaikenikäisille potilaille. Tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on kuitenkin vähän.

5.2 Farmakokinetiikka

Nitisinonin imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Kun 10 terveelle miespuoliselle koehenkilölle annettiin kerta-annos nitisinonikapseleita (1 mg/painokilo), nitisinonin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa oli 54 tuntia (vaihteluväli 39–86 tuntia). Populaatiofarmakokinetiikan analyysi on tehty 207 HT-1-potilaan ryhmällä. Puhdistumaksi määritettiin 0,0956 l/kg/vrk ja puoliintumisajaksi 52,1 tuntia.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja ja cDNA:ta ilmentäviä P450-entsyymejä, todettiin vähäistä CYP 3A4-välitteistä metaboliaa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni aiheutti tolbutamidin, joka on CYP2C9:n substraatti, AUC_∞-arvon 2,3-kertaisen nousun, mikä viittaa nitisinonin olevan kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Nitisinoni

aiheutti noin 30 %:n laskun klooritsoksatsonin AUC_{∞} -arvoon, mikä viittaa sen olevan heikko CYP2E1:n induktori. Nitisinoni ei estä CYP2D6-entsyymiä, koska nitisinonin antamisella ei ollut vaikutusta metoprololin AUC_{∞} -arvoon. Furosemidin AUC_{∞} nousi 1,7-kertaiseksi, mikä viittaa OAT1/OAT3-proteiinin heikkoon estämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

In vitro -tutkimusten perusteella nitisinoni ei todennäköisesti estä CYP1A2-, 2C19- tai 3A4-välitteistä metaboliaa eikä todennäköisesti indusoi CYP1A2-, 2B6- tai 3A4/5-proteiineja. Nitisinoni ei todennäköisesti estä P-gp-, BCRP- tai OCT2-välitteistä kuljetusta. Hoitotilanteessa saavutettu nitisinonin pitoisuus plasmassa ei todennäköisesti estä OATP1B1-, OATP1B3-välitteistä kuljetusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nitisinonin on havaittu aiheuttavan alkio- ja sikiötoksisuutta hiirillä ja kaneilla kliinisesti merkittävillä annoksilla. Kaneilla nitisinoni aiheutti annokseen liittyvää epämuodostumien (napatyra ja vatsahalkio) lisääntymistä, kun annos oli vähintään 2,5-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen (2 mg/kg/vrk).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa hiirillä poikasten elossaolo heikentyi ja poikasten kasvun hidastuminen vieroitusaikana oli tilastollisesti merkitsevää annoksen ollessa ennen syntymää 125-kertainen ja syntymän jälkeen 25-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen. Negatiivinen vaikutus poikasten elossaoloon alkoi suuntauksenaannoksella 5 mg/kg/vrk. Rotilla altistus maidon kautta aiheutti poikasten keskipainon laskua ja sarveiskalvoleesioita.

In vitro -tutkimuksissa ei havaittu mutageenista vaikutusta, mutta heikko klastogeeninen vaikutus havaittiin. Genotoksisuudesta ei saatu näyttöä *in vivo* (hiiren pikkutumakoe ja hiiren maksan odottamatonta DNA-synteesiä koskeva koe). Nitisinoni ei osoittautunut karsinogeeniseksi 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (TgrasH2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

- Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Kapselin kuori

- Liivate
- Titaanidioksidi (E171)

Merkintä

- Musta rautaoksidi (E172),
- Sellakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

Kesto aikana potilas voi säilyttää kapseleita 2 kuukauden, ensimmäisen avaamisen jälkeen purkin, jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-muovipurkki, jossa on LDPE-muovikansi. Purkki sisältää 60 kapselia. Jokainen pakkaus sisältää yhden purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Yhdistynyt kuningaskunta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 elokuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (vastaavien valmistajien) nimi ja osoite

Elara Pharmaservices Limited
Iron Farm
7 Grimes Gate, Diseworth
Leicestershire, DE74 2QD
Yhdistynyt kuningaskunta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitisinone MDK 2 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 5 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 10 mg kovat kapselit
nitisinoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia
Yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia
Yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Yhdistynyt kuningaskunta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nitisinone MDK 2 mg
Nitisinone MDK 5 mg
Nitisinone MDK 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PURKIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nitisinone MDK 2 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 5 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 10 mg kovat kapselit
nitisinoni
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 kapselia

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

Voi säilyttää yhden 2 kuukauden jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

Päivämäärä, jolloin otettu pois jääkaapista:

MendeliKABS Europe Limited

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nitisinone MDK 2 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 5 mg kovat kapselit
Nitisinone MDK 10 mg kovat kapselit

nitisinoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nitisinone MDK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nitisinone MDK -valmistetta
3. Miten Nitisinone MDK -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nitisinone MDK -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nitisinone MDK on ja mihin sitä käytetään

Nitisinone MDK -valmisteen vaikuttava aine on nitisinoni. Tätä lääkettä käytetään harvinaisen perinnöllisen tyyppin 1 tyrosinemian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (kaikissa ikäryhmissä).

Tämän häiriön takia elimistö ei pysty pilkkomaan tyrosiini-nimistä aminohappoa kokonaan (valkuaisaineet eli proteiinit koostuvat aminohapoista), jolloin muodostuu haitallisia aineita. Nämä aineet kertyvät elimistöön. Nitisinone MDK estää tyrosiinin hajoamisen ja estää haitallisten aineiden muodostumisen.

Tämän lääkkeen käytön aikana täytyy noudattaa erikoisruokavaliota, sillä tyrosiini säilyy elimistössä. Erikoisruokavaliota perustuu tyrosiinin ja fenyylialaniinin (eräs toinen aminohappo) vähäiseen määrään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nitisinone MDK -valmistetta

Älä ota Nitisinone MDK -valmistetta

- jos olet allerginen nitisinonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana. Katso kohta ”Raskaus ja imetys”.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nitisinone MDK -valmistetta,

- Silmälääkäri tutkii silmäsi ennen nitisinonihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmäsi alkavat punoittaa tai saat muita silmäoireita, ota heti yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Silmävaivat (ks. kohta 4) voivat olla merkki ruokavalioidon riittämättömyydestä.

Hoidon aikana otetaan verinäytteitä, joiden avulla lääkäri tarkistaa, onko hoito riittävä. Samalla varmistetaan, ettei sinulla ole mahdollisia haittavaikutuksia, jotka aiheuttavat verimuutoksia.

Maksa tutkitaan säännöllisin väliajoin, koska sairaus vaikuttaa maksaan.

Lääkäri tekee seuranta tutkimuksen 6 kuukauden välein. Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, suositellaan tiheämpää seurantaväliä.

Muut lääkevalmisteet ja Nitisinone MDK

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Nitisinone MDK saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi

- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi fenytoiini)
- verihyytymien estoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi varfariini).

Nitisinone MDK ruuan ja juoman kanssa

Jos Nitisinone MDK -hoito aloitetaan ruokailun yhteydessä, käytäntöä on syytä jatkaa.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla. Ota yhteys lääkäriin, jos suunnittelet raskautta. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi.

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, ks. kohta ”Älä ota Nitisinone MDK -valmistetta”.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla kuitenkin ilmenee haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat näkökykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin näkö on palautunut normaaliksi (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

3. Miten Nitisinone MDK -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoitoa tällä lääkkeellä aloittavalla ja valvovalla lääkärillä tulee olla kokemusta perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoidosta.

Suosittelun kokonaisvuorokausiannos on 1 mg/painokilo annettuna suun kautta. Lääkäri muuttaa annosta yksilöllisesti. Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa.

Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

Jos sinun on vaikea niellä kapseleita, voit avata kapselin ja sekoittaa jauheen pieneen määrään vettä tai ravintovalmistetta juuri ennen ottamista.

Jos otat enemmän Nitisinone MDK -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin pitäisi, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohtat ottaa Nitisinone MDK -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohtat annoksen, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Nitisinone MDK -valmisteen oton

Jos lääke ei mielestäsi vaikuta kunnolla, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Älä muuta annosta äläkä lopeta hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset silmiin liittyviä haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Nitisinonihoito suurentaa veren tyrosiinipitoisuutta, mikä voi aiheuttaa silmiin liittyviä oireita. Kohonneista tyrosiinipitoisuuksista aiheutuvia yleisiä silmiin liittyviä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) ovat silmätulehdus (sidekalvotulehdus), sarveiskalvon samentuma ja tulehdus, valonarkuus ja silmäkipu. Silmäluomitulehdus on melko harvinainen haittavaikutus (enintään 1 käyttäjällä 100:sta).

Muut yleiset haittavaikutukset

- verihiutaleiden ja veren valkosolujen määrän pieneneminen, tiettyjen veren valkosolujen (jyväsolujen) vähäisyys.

Muut melko harvinaiset haittavaikutukset

- veren valkosolujen määrän suureneminen
- kutina, hilseilevä ihotulehdus, ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nitisinone MDK -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

Valmistetta voidaan säilyttää 2 kuukauden, ensimmäisen avaamisen jälkeen purkin, jaksen enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

Älä unohda merkitä purkkiin päivämäärää, jolloin purkki otettiin pois jääkaapista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nitisinone MDK sisältää

- Vaikuttava aine on nitisinoni.
Nitisinone MDK 2 mg: yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia.
Nitisinone MDK 5 mg: yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia.
Nitisinone MDK 10 mg: yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia.
- Muut aineet ovat:
 - Kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys
 - Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171)
 - Kapselin muste: musta rautaoksidi (E172), sellakkapäällyste

Nitisinone MDK -lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nitisinone MDK -kapselit ovat 15,7 mm pitkiä valkoisia, läpinäkymättömiä, kovia gelatiinikapseleita, joihin on merkitty mustalla ”Nitisinone” ja vahvuus ”2 mg”, ”5 mg” tai ”10 mg”. Kapseli sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Kapselit on pakattu muovipurkkeihin. Yksi purkki sisältää 60 kapselia. Jokainen pakkaus sisältää yhden purkin.

Myyntiluvan haltija

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Yhdistynyt kuningaskunta

Valmistaja

Elara Pharmaservices Limited
Iron Farm
7 Grimes Gate, Diseworth
Leicestershire, DE74 2QD
Yhdistynyt kuningaskunta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.