

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nityr 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nitisinonum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje méně než 120 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až béžové kulaté (7 x 2,3 mm) ploché tablety, na kterých mohou být patrné světle žluté až hnědé tečky, s označením „10“ na jedné a „L“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hereditární tyrosinémie typu 1 (HT-1)

Přípravek Nityr je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s potvrzenou diagnózou hereditární tyrosinémie typu 1 (HT-1) kombinované s dietním omezením tyrosinu a fenylalaninu.

Alkaptonurie (AKU)

Přípravek Nityr je indikován k léčbě dospělých pacientů s alkaptonurií (AKU).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

HT-1:

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

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 nutno nasadit dietu s nízkým obsahem fenylalaninu a tyrosinu; kromě toho je třeba sledovat obsah aminokyselin v plazmě (viz body 4.4 a 4.8).

Úvodní dávka u HT-1

Doporučená úvodní denní dávka pro děti i dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti/den podávaná perorálně. Dávku nitisinonu je nutno jednotlivě upravit. 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 denních dávek.

Úprava dávky u HT-1

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 zjistit 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 je možné, že se má zvýšit na 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 upravit pouze podle zvýšení 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 v moči (ALA) a porfobilinogen v erytrocytech (činnost PBG-syntázy).

AKU:

Léčba nitisinonem má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s AKU.

Doporučená dávka u dospělé populace s AKU je 10 mg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Žádná zvláštní doporučení pro dávkování pacientům vyššího věku nebo pacientům s poruchou funkce ledvin či jater neexistují.

Pediatrická populace

HT-1: Doporučené dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti je u dětí stejné jako u dospělých.

Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

AKU: Bezpečnost a účinnost přípravku Nityr nebyly u dětí s AKU ve věku od 0 do 18 let stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety není vhodné dělit s cílem získat další síly přípravku.

Pro pacienty, kteří vyžadují další sílu (např. dávku mezi násobky 10 mg nebo dávku nižší než 10 mg), jsou k dispozici jiné léčivé přípravky s nižším obsahem léčivé látky.

Pro pediatrické pacienty, kteří mají potíže s polykáním tablet, jsou k dispozici jiné lékové formy.

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

Kontrolní návštěva má probíhat každých 6 měsíců; kratší intervaly mezi návštěvami jsou doporučeny v případě výskytu nežádoucích účinků.

Monitorování hladiny tyrosinu v plazmě

Doporučuje se, aby před zahájením léčby nitisinonem a poté pravidelně nejméně jednou ročně byla provedena prohlídka očí pomocí štěrbinové lampy. Pacienta, u něhož se během léčby nitisinonem projeví porucha zraku, má okamžitě vyšetřit oftalmolog.

HT-1: 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 nasadit 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.

AKU: U pacientů, u nichž se rozvinou keratopatie, je třeba sledovat plazmatickou hladinu tyrosinu. Aby se hladina tyrosinu v plazmě udržela pod 500 mikromol/l, lze zavést dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu. Kromě toho má být nitisinon dočasně vysazen a léčba může být znovu zahájena, jakmile příznaky ustoupí.

Monitorování jater

HT-1: Funkci jater je třeba pravidelně sledovat pomocí testů jaterní funkce a zobrazování jater. 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 uzlíků v játrech je třeba vždy vyšetřit vzhledem k možné hepatální malignitě.

Monitorování trombocytů a leukocytů

U pacientů s HT-1 i AKU se doporučuje pravidelně sledovat počet trombocytů a leukocytů, neboť při klinickém hodnocení HT-1 bylo zjištěno několik případů reverzibilní trombocytopenie a leukopenie.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek.

Souběžné použití s jinými léčivými přípravky

Nitisinon je středně silný inhibitor CYP 2C9. Léčba nitisinonem proto může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9. Pacienti léčení nitisinonem, kteří jsou souběžně léčeni léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem metabolizovanými cytochromem CYP 2C9, 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 CYP 3A4, takže při podávání nitisinonu společně s inhibitory nebo induktory tohoto enzymu je možné, že bude muset být upravena jeho dávka.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu je nitisinon středně silný inhibitor CYP 2C9 (2,3násobné zvýšení AUC tolbutamidu), proto může léčba nitisinonem způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9 (viz bod 4.4).

Nitisinon je slabý induktor CYP 2E1 (30% snížení AUC chlorzoxazonu) a slabý inhibitor OAT1 a OAT3 (1,7násobné zvýšení AUC furosemidu), nitisinon však neinhibuje CYP 2D6 (viz bod 5.2).

S přípravkem Nityr byla provedena studie účinků jídla. Studie prokázala, že přípravek Nityr lze užívat s jídlem nebo bez jídla, aniž by došlo k ovlivnění jeho biologické dostupnosti.

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 známo. Nityr 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 vystavení 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 o tom, že by nitisinon ovlivňoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nityr má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Oční nežádoucí účinky (viz bod 4.8) mohou nepříznivě působit na zrak a pokud je zrak ovlivněn, nemá pacient řídit nebo obsluhovat stroje, dokud účinek nevymizí.

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 jak u pacientů s HT-1, tak u pacientů s AKU. U populace pacientů s HT-1 patří 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 klinických hodnocení u pacientů s HT-1 a AKU a postmarketingového použití u HT-1. 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 frekvencí jsou nepříznivé nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému MedDRA	Frekvence u HT-1	Frekvence u AKU¹	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace		Časté	Bronchitida, pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté		Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Méně časté		Leukocytóza
Poruchy oka	Časté		Konjunktivitida, zákal oční rohovky, keratitida, fotofobie
		Velmi časté ²	Keratopatie
	Časté	Velmi časté ²	Bolest oka
	Méně časté		Blefaritida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté		Exfoliativní dermatitida, erytematózní vyrážka
	Méně časté	Časté	Pruritus, vyrážka
Vyšetření	Velmi časté	Velmi časté	Zvýšené hodnoty tyrosinu

¹Frekvence vychází z jedné klinické studie u AKU.

²Zvýšená hladina tyrosinu je spojena s nežádoucími účinky souvisejícími s očima. Pacienti ve studii u AKU neměli dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Léčba nitisinonem vede ke zvýšené hladině tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu se u pacientů s HT-1 a AKU spojuje s nežádoucími účinky spojenými s očima, např. zákalem rohovky a hyperkeratotickými lézemi. Omezením tyrosinu a fenylalaninu ve stravě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie pomocí snížení hladin tyrosinu (viz bod 4.4).

V klinických studiích u HT-1 byla granulocytopenie pouze méně často vážná ($< 0,5 \times 10^9/l$) a nebyla spojována s infekcemi. Nežádoucí účinky postihující třídu orgánových systémů MedDRA „Poruchy krve a lymfatického systému“ během pokračující léčby pomocí nitisinonu ustoupily.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u HT-1 je založen zejména na pediatrické populaci, protože léčba nitisinonem má být zahájena, jakmile je stanovena diagnóza dědičné tyrosinemie typu 1 (HT-1). Klinická studie ani postmarketingové údaje nenasvědčují tomu, že bezpečnostní profil je jiný v různých dílčích skupinách pediatrické populace nebo jiný 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 s neomezeným obsahem tyrosinu a fenylalaninu způsobí zvýšenou hladinu tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu byla spojena s toxicitou pro oči, kůži a nervový systém. Omezením tyrosinu a fenylalaninu v dietě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinemie. Žádné informace o specifické léčbě předávkování nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Nitisinon je kompetitivní inhibitor 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy, což je druhý krok v metabolismu tyrosinu. Tím, že inhibuje normální katabolismus tyrosinu u pacientů s HT-1 a AKU, nitisinon brání akumulaci škodlivých metabolitů mechanismu 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy vzniklých ve směru metabolické dráhy.

Biochemická porucha u HT-1 je nedostatek hydrolázy fumarylacetoacetátu, která je konečným enzymem katabolické tyrosinové látkové výměny. Nitisinon brání akumulaci toxických meziproductů maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. Tyto meziproducty se jinak přeměňují na toxické metabolity sukcinylaceton a sukcinylacetoacetát. Sukcinylaceton inhibuje látkovou výměnu syntézy porfyriu, vedoucí k akumulaci 5-aminolevulinátu.

Biochemickou poruchou u AKU je nedostatek homogentisátu 1,2-dioxygenázy, třetího enzymu katabolické dráhy tyrosinu. Nitisinon brání akumulaci škodlivého metabolitu kyseliny homogentisové (HGA), který by jinak vedl k ochrnutí kloubů a chrupavek, a tím k rozvoji klinických známek onemocnění.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s HT-1 vede léčba nitisinonem k normalizaci metabolismu porfyriu 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 prokazatelný.

U pacientů s AKU snižuje léčba nitisinonem akumulaci HGA. Dostupné údaje z klinické studie ukazují, že po 12měsíční léčbě nitisinonem došlo ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty k 99,7% poklesu HGA v moči a 98,8% poklesu HGA v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost u HT-1

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 použítá 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 vývoje hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že včasným zahájením léčby se riziko vývoje 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 nevýskytu hepatocelulárního karcinomu (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. Data jsou však u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg omezená.

Klinická účinnost a bezpečnost u AKU

Účinnost a bezpečnost 10 mg nitisinonu podávaného jednou denně při léčbě dospělých pacientů s AKU byly prokázány v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, 48měsíční studii s paralelními skupinami bez kontrolní léčby u 138 pacientů (69 léčených nitisinonem). Primárním cílovým

ukazatelem byl účinek na hladinu HGA v moči; po 12 měsících léčby nitisinonem byl pozorován 99,7% pokles ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty. Ukázalo se, že léčba nitisinonem má ve srovnání s neléčenou kontrolou statisticky významný pozitivní účinek na cAKUSI, pigmentaci očí, pigmentaci uší, osteopenii kyčle a počet oblastí páteře s bolestí. Skóre cAKUSI je kompozitní skóre zahrnující pigmentaci očí a uší, ledvinové a prostatické kameny, aortální stenózu, osteopenii, zlomeniny kostí, ruptury šlach/vazů/svalů, kyfózu, skoliózu, náhrady kloubů a další projevy AKU. Snížená hladina HGA u pacientů léčených nitisinonem tedy vedla k redukci ochronotického procesu a k omezení klinických projevů, což podpořilo sníženou progresi onemocnění.

Oční příhody, jako je keratopatie a bolest očí, infekce, bolest hlavy a přírůstek tělesné hmotnosti, byly hlášeny s vyšší incidencí u pacientů léčených nitisinonem než u neléčených pacientů. Keratopatie vedla k dočasnému nebo trvalému přerušení léčby u 14 % pacientů léčených nitisinonem, ale byla reverzibilní po vysazení nitisinonu.

U pacientů ve věku > 70 let nejsou k dispozici žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formální studie absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nitisinonu nebyly provedeny. U 23 zdravých dobrovolníků po podání jediné dávky tablet přípravku Nityr (10 mg) byl terminální poločas (medián) nitisinonu v plazmě 59 hodin (v rozmezí od 41 do 74 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, respektive 52,1 hodin.

Studie *in vitro* s použitím mikrozomů lidských jater a enzymů P450 získaných z cDNA ukázaly omezený metabolismus zprostředkovaný enzymem CYP 3A4.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu způsobil nitisinon 2,3násobné zvýšení AUC_{∞} CYP 2C9 substrátu tolbutamidu, což ukazuje na středně silnou inhibici CYP 2C9. Nitisinon způsobil přibližně 30% snížení AUC_{∞} chlorzoxazonu, což ukazuje na slabou indukci CYP 2E1. Nitisinon neinhibuje CYP 2D6, protože AUC_{∞} metoprololu nebyla podáním nitisinonu ovlivněna. AUC_{∞} 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 CYP 1A2, 2C19 nebo 3A4, nebo indukoval CYP 1A2, 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 s dávkou spojené zvýšení malformací (umbilikální hernie a gastrochíza), počínající při dávce 2,5krát vyšší, než je doporučená dávka pro člověka (2 mg/kg tělesné hmotnosti/den).

Studie prenatálního a postnatálního 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 způsobilo vystavení mléku sníženou střední hmotností 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 mikronukleí u myši a neplánovaná

syntetická analýza DNA myších jater). Ve 26týdenní studii karcinogenity u transgenních myší (TgrasH2) se neprokázal karcinogenní potenciál nitisinonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol-dibehenát
Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Během doby použitelnosti může pacient lahvičku po prvním otevření uchovávat po dobu 2 měsíců, ale poté se přípravek musí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

75ml čtyřhranná HDPE lahvička s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu. Jedna lahvička obsahuje 60 tablet. Jedno balení 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

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1290/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2018

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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irsko

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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 KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nityr 10 mg tablety
nitisinonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje nitisinonum 10 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

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 původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Doba použitelnosti po prvním otevření: 2 měsíce
Datum otevření:

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1290/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nityr 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nityr 10 mg tablety
nitisinonum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 tablet

6. JINÉ

Obsahuje laktózu

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

Doba použitelnosti po prvním otevření: 2 měsíce

Datum otevření:

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Irsko

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nityr 10 mg tablety 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Nityr a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Nityr užívat
3. Jak se Nityr užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Nityr uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Nityr a k čemu se používá

Nityr obsahuje léčivou látku nitisinon.

Nityr se užívá k léčbě:

- vzácné nemoci zvané dědičná tyrosinemie typu 1 u dospělých, dospívajících a dětí
- vzácné nemoci zvané alkaptonurie (AKU) u dospělých

Při těchto nemocech není tělo schopno úplně rozložit aminokyselinu tyrosin (aminokyseliny staví naše proteiny) a dochází k tvorbě škodlivých látek. Tyto látky se hromadí ve Vašem těle. Nityr blokuje rozklad tyrosinu, a brání tak tvorbě těchto škodlivých látek.

Při léčbě dědičné tyrosinemie typu 1 musíte při užívání tohoto přípravku dodržovat speciální dietu.. Tato speciální dieta je založena na nízkém obsahu tyrosinu a fenylalaninu (další aminokyselina).

Při léčbě AKU Vám lékař může doporučit, abyste dodržoval(a) speciální dietu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Nityr užívat

Neužívejte Nityr

- 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 Nityr se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- Před léčbou nitisinonem a pravidelně během této léčby zkontroluje Vaše oči oftalmolog (oční lékař). Jestliže Vám zrudnou oči nebo se objeví nějaký jiný příznak nepříznivého vlivu na oči, okamžitě požádejte lékaře o vyšetření očí. Oční problémy, viz bod 4, mohou být příznakem nedostatečné dietní kontroly.

Během léčby Vám budou odebrány krevní vzorky, aby lékař mohl zjistit, zda je Vaše léčba vhodná a zda nedochází k žádným nežádoucím účinkům, které by mohly způsobit krevní onemocnění.

Pokud Vám bude Nityr předepsán pro léčbu dědičné tyrosinemie typu 1, pravidelně Vám budou kontrolovat játra, neboť na ně má onemocnění vliv.

Každých šest měsíců Vás má vyšetřit lékař. Pokud pociťujete nežádoucí účinky, mají vyšetření probíhat častěji.

Další léčivé přípravky a Nityr

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

Nityr může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků, např.:

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

Přípravek Nityr s jídlem

Přípravek Nityr lze užívat s jídlem nebo bez jídla po celou dobu léčby.

Těhotenství a kojení

Bezpečnost přípravku tohoto přípravku nebyla u těhotných a kojících žen studována.

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

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Neužívejte Nityr“.

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, neřidte ani neobsluhujte stroje, dokud není Váš zrak opět normální (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Nityr obsahuje laktóza

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Nityr užívá

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

U dědičné tyrosinemie typu 1 má léčbu tímto přípravkem zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou této nemoci.

U dědičné tyrosinemie typu 1 je doporučena 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 denních dávek.

U AKU je doporučena dávka 10 mg jednou denně.

Pacientům, kteří mají problémy s polykáním celých tablet přípravku Nityr se doporučuje užívat jiné lékové formy nitisinonu.

Jestliže jste užil(a) více Nityr, 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 Nityr

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 Nityr

Jestliže máte dojem, že přípravek má nedostatečný účinek, kontaktujte svého lékaře. Neměňte dávkování léku ani nezastavujte užívání přípravku Nityr, aniž byste to konzultovali s Vaším 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 s Vaším lékařem domluvte oční prohlídku. Léčba pomocí nitisinonu vede k vyšším hladinám tyrosinu v krvi, což může vést k příznakům souvisejícím s očima. U pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 patří mezi často hlášené nežádoucí účinky související s očima (mohou se vyskytnout u více než 1 ze 100 uživatelů) 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 uživatelů).

U pacientů s AKU jsou podráždění oka (keratopatie) a bolest oka velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 uživatelů).

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 jsou uvedeny níže:

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.

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s AKU jsou uvedeny níže:

Jiné časté nežádoucí účinky:

- bronchitida (zánět průdušek)
- pneumonie (zánět plic)
- svědění (pruritus), 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 Nityr uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

Po otevření lahvičky lze přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce, poté se přípravek musí zlikvidovat.

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 Nityr obsahuje

- Léčivou látkou je nitisinonum.
Jedna tableta obsahuje nitisinonum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou: glycerol-dibehenát a monohydrát laktózy (viz bod 2 odstavce „Přípravek Nityr obsahuje laktózu“).

Jak přípravek Nityr vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku jsou bílé až béžové, kulaté, ploché a mohou na nich být patrné světle žluté až hnědé tečky, s označením „10“ na jedné a „L“ na druhé straně.

Tablety jsou k dispozici ve čtyřhranné plastové lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu. Jedna lahvička obsahuje 60 tablet. Jedno balení obsahuje jednu lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irsko

Výrobce

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irsko

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.