

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nityr 10 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg nitisinone.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις.

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερα από 120 mg λακτόζης (μονοένυδρης).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως μπλε, στρογγυλά (7x2,3 mm), επίπεδα δισκία τα οποία μπορεί να εμφανίζουν ανοιχτά κίτρινα έως καφέ στίγματα και φέρουν τον αριθμό «10» στη μία όψη και το γράμμα «L» στην άλλη..

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

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

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

#### *Αναπροσαρμογή δόσης*

Κατά την τακτική παρακολούθηση, θα πρέπει να παρακολουθείται η ηλεκτρολυτική ούρων, οι τιμές των αναλύσεων ηπατικής λειτουργίας και τα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.4). Σε

περίπτωση που ακόμη ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη ούρων ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση nitisinone σε 1,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Κατόπιν της εξέτασης όλων των βιοχημικών παραμέτρων, ενδεχομένως να απαιτηθεί δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Η δόση αυτή θα πρέπει να θεωρείται ως η μέγιστη δόση για όλους τους ασθενείς.

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

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

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Δεν μπορούν να διαχωριστούν, έτσι ώστε να παράγονται επιπλέον περιεκτικότητες.

Για τους ασθενείς που χρειάζονται επιπλέον περιεκτικότητες (π.χ. μεταξύ πολλαπλασίων των 10 mg ή κάτω των 10 mg), διατίθενται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερες περιεκτικότητες.

Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι διαθέσιμες για τους παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν δυσκολία να καταπιούν τα δισκία.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Παρακολούθηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα

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

### Παρακολούθηση ήπατος

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

### Παρακολούθηση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων

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

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

### Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει κάποιο μεταβολισμό που επιτυγχάνεται μέσω CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη για την επίδραση της τροφής στο Nityr, η οποία κατέδειξε ότι το Nityr μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή, χωρίς να επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επιρροή της nitisinone στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

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

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

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

##### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς η θεραπεία με nitisinone πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν από τη διάγνωση της κληρονομικής τυροσιναιμίας

τύπου 1 (HT-1). Από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης και της χρήσης μετά την κυκλοφορία δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το προφίλ ασφαλείας είναι διαφορετικό στα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού ή ότι είναι διαφορετικό από το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες ασθενείς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού. Διάφορα προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16A X04.

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης με τη nitisinone. Σε 23 υγιείς εθελοντές, ο τελικός χρόνος ημιζωής (διάμεσος) της nitisinone στο πλάσμα

μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης δισκίων nitisinone (10 mg) είναι 59 ώρες (κυμαίνεται από 41 έως 74 ώρες) (.

Διεξήχθη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μια ομάδα 207 ασθενών με HT-1. Υπολογίστηκε ότι η κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής είναι 0,0956 l/kg σωματικού βάρους/ημέρα και 52,1 ώρες, αντίστοιχα.

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης  
Μονοένυδρη λακτόζη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

Κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, ο ασθενής μπορεί να φυλάσσει τη φιάλη για περίοδο 2 μηνών μετά το πρώτο άνοιγμα. Το προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται μετά το πέρας της περιόδου αυτής.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατευτεί από το φως.



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

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τετράγωνες φιάλες των 75 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με απαραβίαστο πόμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 60 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Ηνωμένο Βασίλειο

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1290/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Central Pharma (Contract Packing) Limited  
Caxton Road  
Elms Industrial Estate  
Bedford  
Bedfordshire  
MK41 0XZ  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

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

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

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nityr δισκία των 10 mg  
nitisinone

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg nitisinone

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 2 μήνες  
Ημερομηνία ανοίγματος:

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane, CB2 1RR, Cambridge,  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1290/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nityr 10 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

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

Nityr δισκία των 10 mg  
nitisinone  
από στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

60 δισκία

**6. OTHER**

Περιέχει λακτόζη

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 2 μήνες  
Ημερομηνία ανοίγματος:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
CB2 1RR, Cambridge, Ηνωμένο Βασίλειο



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Nityr δισκία των 10 mg nitisinone

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

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

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

#### **1. Τι είναι το Nityr και ποια είναι η χρήση του**

Το ενεργό συστατικό του Nityr είναι η nitisinone. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά.

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

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

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nityr**

**Μην πάρετε το Nityr**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη nitisinone ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- σε περίπτωση που κοκκινίσουν τα μάτια σας ή παρουσιαστούν άλλες επιδράσεις στα μάτια σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Τα οφθαλμολογικά προβλήματα, βλ. παράγραφο 4, μπορεί να είναι ένδειξη ανεπαρκούς ρύθμισης της διαίτας.

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

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

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

### **Άλλα φάρμακα και Nityr**

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

### **Το Nityr με τροφή**

Το Nityr μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Κύηση και θηλασμός**

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

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

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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

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

### **Nityr περιέχει Λακτόζη**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Nityr**

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

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

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Ο γιατρός σας θα εξατομικεύσει τη δόση.

Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Οι ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπιούν τα δισκία Nityr ολόκληρα, συνιστάται να λαμβάνουν άλλες μορφές nitisinone.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nityr από την κανονική**

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

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nityr**

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

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nityr**

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

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

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

#### Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) και λευκοκυττάρων (λευκοπενία), έλλειμμα ορισμένων λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία).

#### Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Nityr**

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

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

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατευτεί από το φως.

Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το φάρμακο μπορεί να φυλάσσεται για περίοδο 2 μηνών, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Nityr**

- Η δραστική ουσία είναι η nitisinone.  
Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg nitisinone.
- Τα άλλα συστατικά είναι διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης και μονοένυδρη λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 στην ενότητα «Το Nityr περιέχει λακτόζη»)

### **Εμφάνιση του Nityr και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία είναι λευκά έως μπλε, στρογγυλά, επίπεδα και μπορεί να εμφανίζουν ανοιχτά κίτρινα έως καφέ στίγματα. Φέρουν το γράμμα «L» στη μία όψη και τον αριθμό «10» στην άλλη.

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε τετράγωνα, πλαστικές φιάλες με απαραβίαστο πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 60 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
HB

### **Παρασκευαστής**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
HB

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

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