

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nityr 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg nitisinonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Kukin tabletti sisältää vähemmän kuin 120 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreät (7 x 2,3 mm) litteät tabletit, joiden väri on valkoisesta beigeen ja joissa saattaa olla vaaleankeltaisia tai ruskeita täpliä; niiden toisella puolella on merkintä ”10” ja toisella puolella ”L”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nityr on tarkoitettu diagnosoidun perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian (HT-1) hoitoon aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, yhdessä tyrosiinin ja fenyylialaniinin ruokavaliörajoituksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Taudin kaikkien genotyyppien hoito on aloitettava mahdollisimman varhain kokonaiselossaolon 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).

Aloitussannos

Suosittelut 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 5aminolevulinaattipitoisuutta ja erytrosyyttien porfobilinogeenisynteesin aktiivisuutta).

Erityisryhmät

Iäkkäille 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

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tabletit eivät sovellu jaettaviksi osiin lisävahvuuksien aikaansaamiseksi.

Potilaille, jotka tarvitsevat jotakin muuta lääkkeen vahvuutta (eli muuta kuin 10 mg:llä jaollista tai alle 10 mg:n vahvuutta), on olemassa muita lääkevalmisteita, joiden vahvuus on pienempi.

Pediatrisille potilaille, joiden on vaikea niellä tabletteja, on saatavana muita lääkemuoja.

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

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

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.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on sellaisia harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuin galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puute tai galaktoosin ja glukoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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 entsyymin estäjien tai induktorien 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).

Ruoan nauttimisen vaikutuksesta Nityr on tehty tutkimus. Se osoitti, että Nityr voidaan annostella ruoan kanssa tai ilman vaikuttamatta Nityr hyötyosuuteen.

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. Nityr-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa nitisinonilla. Nitisinoni läpäisee ihmisen istukan.

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

Nityr-valmisteella 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 yhteenvedo

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 granulositypenia. 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, granulositypenia
	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, ihottuma
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 granulositypenia 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.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuusprofiili perustuu pääasiassa pediatriisiin potilaisiin, sillä nitisinonihoito on aloitettava mahdollisimman pian perinnöllisen tyypin I tyrosinemiaan 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

Nitisinoni on 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasin (tyrosiinimetabolian toinen vaihe) kilpaileva estäjä. Estämällä tyrosiinin normaalia kataboliaa HT-1-potilailla nitisinoni estää haitallisten metaboliittien kumulaatiota 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasivaiheesta alkaen.

Biokemiallinen häiriö HT-1:ssa on fumaryyliasetoasetatthydrolaasin vajuus. Kyseinen entsyymi on tyrosiinikataboliareitin viimeinen entsyymi. Nitisinoni estää myrkyllisten välituotteiden eli maleyyliasetoasetatin ja fumaryyliasetoasetatin kumulaatiota. Muuten nämä välituotteet muuntuvat myrkyllisiksi metaboliiteiksi, sukkinyyliasetoniksi ja sukkinyyliasetoasetatiksi. 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 nitisinoniansios on sovitettu oikein.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen tutkimus oli avoin ja kontrolloimaton. Tutkimuksessa käytettiin kahdesti vuorokaudessa -annostusta. Yhteenvedon 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 ruokavali rajoitushoidosta. 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 tyyppin 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 23 terveelle vapaaehtoiselle tutkimushenkilölle annettiin kerta-annos Nityr-tabletteja (10 mg), nitisinonin terminaalinen puoliintumisaika (mediaani) plasmassa oli 59 tuntia (vaihteluväli 41-74 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.

Eräästä 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-arvo_∞ 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 sikiötöksisuutta 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 kasvu hidastui vieroitusaikana tilastollisesti merkitsevästi annoksen ollessa ennen syntymää 125-kertainen ja syntymän jälkeen 25-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen. Negatiivinen vaikutus poikasten elossaoloon alkoi suuntauksenomaisesti annoksella 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. Genotöksisuudesta 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

Glyserolidibehenaatti
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aikana potilas voi säilyttää pulloa sen ensimmäisen avaamisen jälkeen 2 kuukauden ajan, minkä jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä pullossa valolta suojattuna.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Neliömäiset 75 ml:n HDPE-pullot, joissa on avaamattomuuden osoittava lapsiturvallinen polypropeenikorkki. Kussakin pullossa on 60 tablettia. Kukin pakkaus sisältää yhden pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1290/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2018

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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

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 määritelty 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 sovitujen 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

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nityr 10 mg tabletit
nitisinoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg nitisinonia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

n
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 alkuperäisessä pullossa suojassa valolta.
Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen 2 kuukautta.
Avaamispäivä:

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1290/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nityr 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nityr 10 mg tabletit
nitisinoni
suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 tablettia

6. MUUTA

Sisältää laktoosia

Säilytä alkuperäisessä pullossa suojassa valolta.

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen 2 kuukautta
Avaamispäivä:

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nityr 10 mg tabletit

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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Nityr on ja mihin sitä käytetään

Nityr sisältää vaikuttavana aineena nitisinonia. Tätä lääkettä käytetään harvinaisen perinnöllisen tyyppin 1 tyrosinemian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla.

Tämän häiriön takia elimistö ei pysty pilkkomaan tyrosiini-nimistä aminohappoa kokonaan (valkuaisaineet eli proteiinit koostuvat aminohapoista), jolloin muodostuu haitallisia aineita. Nämä aineet kertyvät elimistöön. Nityr 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 Nityr

Älä ota Nityr

- 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 Nityr.

- Silmälääkäri tutkii silmäsi ennen nitisinonihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Jossilmäsi alkavat punoittaa tai saat muita silmäoireita, otaheti 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 seurantatutkimuksen 6 kuukauden välein. Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, suositellaan tiheämpää seurantaväliä.

Muut lääkevalmisteet ja Nityr

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

Nityr saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi

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

Nityr ruuan kanssa

Nityr voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä koko hoitajakson ajan.

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 Nityr”.

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”).

Nityr sisältää Laktoosi

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeriintoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Nityr otetaan

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

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoa tällä lääkkeellä aloittavalla ja valvovalla lääkärillä tulee olla kokemusta tämän sairauden 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.

Potilaille, joiden on vaikea niellä Nityr-tabletteja kokonaisina, suositellaan vaihtoehtoisia nitisinonin lääkemuotoja.

Jos otat enemmän Nityr kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Nityr

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

Jos lopetat Nityr 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. Nitisinonihoido suurentaa veren tyrosiinipitoisuutta, mikä voi aiheuttaa silmiin liittyviä oireita. Kohonneista tyrosiinipitoisuuksista aiheutuvia yleisiä silmiin liittyviä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta 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. Nityr säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita

Säilytä alkuperäisessä pullossa suojassa valolta.

Kun pullo on avattu, lääkettä voidaan säilyttää 2 kuukautta, minkä jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nityr sisältää

- Vaikuttava aine on nitisinoni.
- Kukin tabletti sisältää 10 mg nitisinonia.
- Muut ainesosat ovat glyserolidihebeanaatti ja laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”Nityr sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pyöreät (7 x 2,3 mm) litteät tabletit, joiden väri on valkoisesta beigeen ja joissa saattaa olla vaaleankeltaisia tai ruskeita täpliä; niiden toisella puolella on merkintä ”10” ja toisella puolella ”L”. Tabletit on pakattu neliömäisiin muovipulloihin, joissa on avaamattomuuden osoittava lapsiturvallinen korkki.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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