

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nityr comprimés 10 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de nitisinone.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient moins de 120 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs à beiges, ronds (7 x 2,3 mm) et plats pouvant laisser apparaître des taches jaune clair à marron, portant l'inscription «10» d'un côté et l'inscription «L» de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients adultes et pédiatriques (quel que soit l'âge) avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec HT-1.

Posologie

Le traitement de tous les génotypes de la maladie doit être instauré dès que possible pour prolonger la survie et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale. Le traitement par la nitisinone doit être associé à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine et en tyrosine ; celui-ci sera suivi en contrôlant les taux plasmatiques en acides aminés (se référer aux rubriques 4.4 et 4.8).

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient. Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Ajustement de la dose

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinylacétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alpha-fœtoprotéine (se référer à la rubrique 4.4). Si la succinylacétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être

augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel/jour. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids corporel /jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients.

En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Toutefois, en plus des tests cités ci-dessus, pendant l'instauration du traitement, après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne unique ou lors d'une détérioration, il s'avèrera parfois nécessaire de suivre plus attentivement tous les paramètres biochimiques disponibles [soit la concentration plasmatique en succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire].

Groupes particuliers de patients

Il n'existe aucune recommandation de dose spécifique pour les personnes âgées ou les patients présentant une affection rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La recommandation de dose en mg/kg de poids corporel est identique pour les enfants et les adultes. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments. Ils ne peuvent pas être cassés pour reconstituer des dosages supplémentaires.

Pour les patients qui ont besoin de dosages supplémentaires (c'est-à-dire situés entre des multiples de 10 mg ou inférieurs à 10 mg), d'autres médicaments sont disponibles à des dosages inférieurs.

Pour les patients pédiatriques qui ont des difficultés à avaler les comprimés, d'autres formes pharmaceutiques sont disponibles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des taux de tyrosine plasmatique

Un examen oculaire avec lampe à fente est recommandé avant d'instaurer un traitement par nitisinone. Un patient présentant des troubles visuels durant le traitement par nitisinone doit être rapidement examiné par un ophtalmologiste. Il faut impérativement déterminer si le patient adhère bien à son régime alimentaire et vérifier les concentrations plasmatiques en tyrosine. Un régime alimentaire à teneur encore plus faible en tyrosine et en phénylalanine devra être instauré si la concentration plasmatique en tyrosine dépasse 500 µmoles/L. Il est déconseillé de faire baisser la concentration plasmatique en tyrosine en réduisant ou en interrompant la nitisinone, car le trouble métabolique pourrait provoquer une détérioration de l'état clinique du patient.

Surveillance hépatique

La fonction hépatique doit être suivie régulièrement par les tests de la fonction hépatique et l'imagerie hépatique. Il est également recommandé de vérifier les concentrations sériques en alpha-fœtoprotéine. Une augmentation de la concentration sérique en alpha-fœtoprotéine peut indiquer que le traitement est inadapté. Les patients présentant une augmentation en alpha-fœtoprotéine ou des nodules

hépatiques doivent toujours faire l'objet d'explorations complémentaires pour écarter la possibilité d'une tumeur hépatique maligne.

Surveillance des plaquettes sanguines et des leucocytes

Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de plaquettes sanguines et de leucocytes, puisque quelques cas de thrombocytopénie et de leucopénie réversibles ont été observés lors de l'évaluation clinique.

Des visites de surveillance doivent être réalisées tous les 6 mois ; des intervalles plus rapprochés sont recommandés en cas d'effets indésirables.

Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle portant sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

La nitisinone est métabolisée *in vitro* par l'isoenzyme CYP 3A4 et il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose quand la nitisinone est coadministrée avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette enzyme.

D'après les études *in vitro*, il n'est pas attendu que la nitisinone inhibe le métabolisme ayant pour médiateur les isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4.

Une étude d'interaction alimentaire a été menée avec Nityr. L'étude a démontré que Nityr pouvait être administré avec ou sans aliment sans que cela n'ait d'incidence sur sa biodisponibilité.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la nitisinone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Nityr ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la nitisinone.

Allaitement

On ne sait pas si la nitisinone est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables post-nataux lors de l'exposition à la nitisinone via le lait maternel. En conséquence, les mères recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter puisqu'un risque pour le nourrisson ne peut être exclu (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée démontrant que la nitisinone a un effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nityr a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions indésirables touchant les yeux (voir rubrique 4.8) peuvent altérer la vision. Si la vision est altérée, le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines jusqu'à ce que l'effet ait disparu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Par son mode d'action, la nitisinone augmente les taux de tyrosine chez tous les patients traités par nitisinone. Les effets indésirables oculaires, tels que conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie et douleur oculaire, liés à des taux de tyrosine élevés sont par conséquent fréquents. Les autres effets indésirables fréquents comprennent : thrombocytopénie, leucopénie et granulocytopénie. Peu fréquemment, une dermatite exfoliative peut survenir.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous par classes de systèmes d'organes selon MedDRA et en fréquence absolue, sont basés sur les données issues d'un essai clinique et de l'utilisation après la commercialisation. La fréquence se définit comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie
	Peu fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie, douleur oculaire
	Peu fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite exfoliatrice, rash érythémateux, prurit
Investigations	Très fréquent	Taux de tyrosine élevés

Description de certains effets indésirables

Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine. Des taux élevés de tyrosine ont été associés à des effets indésirables oculaires tels qu'une opacité cornéenne et des lésions hyperkératosiques. Un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie en diminuant les taux de tyrosine (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques, les granulocytopénies n'étaient que peu fréquemment sévères ($< 0,5 \times 10^9/L$) et non associées à des infections. Les effets indésirables concernant la classe de systèmes d'organes selon MedDRA « Affections hématologiques et du système lymphatique » ont diminué lors d'un traitement continu par nitisinone.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité est principalement basé sur la population pédiatrique puisque le traitement par nitisinone doit être instauré dès que le diagnostic d'une tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) est établi. Sur la base de l'étude clinique et des données après commercialisation, aucun élément n'indique que le profil de sécurité est différent selon les sous-groupes de la population pédiatrique ou par rapport au profil de sécurité observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Une ingestion accidentelle de nitisinone par un sujet suivant un régime alimentaire normal sans restriction en tyrosine et en phénylalanine conduit à une augmentation des taux en tyrosine. Des taux élevés en tyrosine ont été associés à une toxicité oculaire, cutanée et du système nerveux. Un apport restreint en tyrosine et en phénylalanine dans le régime alimentaire devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie. Aucune information concernant un traitement spécifique en cas de surdosage n'est disponible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme, Code ATC : A16A X04.

Mécanisme d'action

Dans la tyrosinémie de type 1 (HT-1), l'anomalie biochimique est une carence en fumarylacétoacétate-hydrolase, qui est la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients avec HT-1, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maleylacétoacétate et le fumarylacétoacétate. Chez les patients avec HT-1, ces produits intermédiaires sont réduits en deux métabolites toxiques, la succinylacétone et le succinylacétoacétate. La succinylacétone inhibe la voie de synthèse des porphyrines, ce qui conduit à une accumulation de 5-aminolévulinate.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par la nitisinone normalise le métabolisme des porphyrines avec une activité normale de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire et un taux urinaire normal de 5-aminolévulinate, une excrétion urinaire de succinylacétone réduite, un taux plasmatique de tyrosine accru et une excrétion urinaire d'acides phénoliques accrue. Les données disponibles lors d'une étude clinique indiquent que la concentration urinaire de succinylacétone est redevenue normale chez plus de 90 % des patients au cours de la première semaine de traitement. La succinylacétone n'est détectable ni dans les urines ni dans le plasma lorsque la dose de nitisinone est correctement ajustée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude clinique était ouverte et non contrôlée. La fréquence d'administration dans l'étude était de deux fois par jour. Les probabilités de survie après 2, 4 et 6 ans de traitement par nitisinone sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Étude NTBC (N = 250)			
Âge au début du traitement	2 ans	4 ans	6 ans
≤ 2 mois	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mois	93 %	93 %	93 %
> 6 mois	96 %	95 %	95 %
Globalement	94 %	94 %	94 %

Les données issues d'une étude utilisée comme contrôle historique (van Spronsen et coll., 1994) ont mis en évidence la probabilité de survie suivante.

Âge à l'apparition des symptômes	1 an	2 ans
< 2 mois	38 %	29 %
> 2-6 mois	74 %	74 %
> 6 mois	96 %	96 %

Il a été mis en évidence que le traitement par la nitisinone réduit le risque de survenue d'un hépatome lorsqu'il est comparé aux données historiques avec régime alimentaire seul. Il a également été observé que l'instauration précoce du traitement réduisait encore plus ce risque de survenue d'un hépatome.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de non-survenue d'un hépatome à 2, 4 et 6 ans pendant le traitement par la nitisinone chez les patients âgés de 24 mois ou moins au début du traitement et chez ceux âgés de plus de 24 mois au début du traitement :

Étude NTBC (N = 250)							
	Nombre de patients				Probabilité d'absence d'hépatome (intervalle de confiance à 95 %) à		
	au début	à 2 ans	à 4 ans	à 6 ans	2 ans	4 ans	6 ans
Tous les patients	250	155	86	15	98 % (95 ; 100)	94 % (90 ; 98)	91 % (81 ; 100)
Âge en début de traitement ≤ 24 mois	193	114	61	8	99 % (98 ; 100)	99 % (97 ; 100)	99 % (94 ; 100)
Âge en début de traitement > 24 mois	57	41	25	8	92 % (84 ; 100)	82 % (70 ; 95)	75 % (56 ; 95)

Lors d'une enquête internationale sur les patients avec HT-1 dont le traitement consistait en un régime alimentaire seul, il a été observé qu'un hépatome avait été diagnostiqué chez 18 % de l'ensemble des patients âgés de 2 ans et plus.

Une étude visant à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'une administration quotidienne unique comparée à une administration biquotidienne a été réalisée chez 19 patients avec HT-1. Aucune différence cliniquement significative n'a été notée au niveau des effets indésirables ou des autres évaluations de la sécurité entre l'administration biquotidienne et l'administration quotidienne unique. Aucun patient n'a présenté de taux détectables de succinylacétone (SA) à la fin de la période de traitement avec administration quotidienne unique. L'étude indique qu'une administration quotidienne unique est sûre et efficace dans tous les groupes d'âge de patients. Les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg sont toutefois limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études formelles portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination n'ont pas été réalisées avec la nitisinone. Après administration d'une dose unique de comprimés de Nityr (10 mg) à 23 volontaires sains, la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 59 heures (allant de 41 à 74 heures).

Une analyse pharmacocinétique sur la population a été effectuée une population regroupant 207 patients avec HT-1. Il a été montré que la clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel /jour et que la demi-vie était de 52,1 heures.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes P450 ADNc-exprimées ont montré que le métabolisme ayant pour médiateur l'enzyme CYP 3A4 était limité.

5.3 Données de sécurité préclinique

La nitisinone s'est avérée avoir un effet toxique sur l'embryon et le fœtus de souris et de lapin à des doses cliniquement pertinentes. Chez le lapin, la nitisinone a induit un effet dose-dépendant sur la survenue des malformations (hernie ombilicale et gastroschisis), ceci à partir d'une dose 2,5 fois plus forte que la dose maximale recommandée chez l'homme (2 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement pré- et post-natal chez la souris a mis en évidence une réduction du taux de survie et un ralentissement de la croissance des petits de la portée statistiquement significatifs durant la période de sevrage et ceci à des doses respectivement 125 fois et 25 fois plus fortes que la dose maximale recommandée chez l'homme, avec une tendance à un effet négatif sur la survie des petits à partir de la dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition par le lait a conduit à une réduction du poids moyen des petits et à la survenue de lésions de la cornée.

Aucun effet mutagène n'a été observé ; par contre, une faible activité clastogène a été observée dans les études *in vitro*. Il n'y a eu aucun signe de génotoxicité *in vivo* (test du micronoyau chez la souris et test de synthèse de l'ADN non programmée du foie chez la souris). La nitisinone ne s'est pas révélée carcinogène au cours d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines chez les souris transgéniques (TgrasH2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dibéhénate de glycérol
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Au cours de la conservation, le patient peut conserver le flacon pendant une période de 2 mois après la première ouverture. Passé ce délai, le produit doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour ce médicament, aucune condition particulière n'est requise concernant la température de conservation.

À conserver dans le flacon d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons carrés de 75 ml en polyéthylène haute densité munis d'un capuchon inviolable en polypropylène à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 60 comprimés. Chaque carton contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1290/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Central Pharma (Contract Packing) Limited
Caxton Road
Elms Industrial Estate
Bedford
Bedfordshire
MK41 0XZ
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nityr comprimés 10 mg
nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine pour protéger le produit de la lumière.
Durée de conservation après première ouverture: 2 mois
Date d'ouverture:

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1290/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nityr 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nityr comprimés 10 mg
nitisinone
voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 comprimés.

6. AUTRE

Contient du lactose.

À conserver dans le flacon d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Durée de conservation après première ouverture: 2 mois

Date d'ouverture:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.

CB2 1RR, Cambridge, Royaume-Uni

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Nityr comprimés 10 mg nitisinone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Nityr et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nityr
3. Comment prendre Nityr
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nityr
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nityr et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Nityr est la nitisinone. Ce médicament est utilisé pour traiter une maladie rare appelée tyrosinémie héréditaire de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants.

Dans cette maladie, votre organisme ne peut pas entièrement dégrader la tyrosine, qui est un acide aminé (les acides aminés forment nos protéines), entraînant la formation de substances nocives. Ces substances s'accumulent dans votre organisme. Nityr bloque la dégradation de la tyrosine et les substances nocives ne sont plus formées.

Vous devez suivre un régime alimentaire spécial lorsque vous prenez ce médicament parce que la tyrosine reste dans l'organisme. Ce régime spécial est basé sur de faibles teneurs en tyrosine et phénylalanine (un autre acide aminé).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nityr

Ne prenez jamais Nityr:

- si vous êtes allergique à la nitisinone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Grossesse et allaitement ».

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nityr,

- si vous avez les yeux rouges ou toute autre affection des yeux. Contactez immédiatement votre médecin pour un examen oculaire. Des problèmes oculaires pourraient indiquer que le régime alimentaire n'est pas suffisamment bien contrôlé (voir la rubrique 4).

Durant le traitement, des prises de sang seront faites afin que votre médecin puisse vérifier si le traitement est adapté, et s'assurer qu'il n'y a pas d'effet indésirable éventuel provoquant des troubles sanguins.

Votre foie sera contrôlé à intervalles réguliers car cette maladie affecte le foie.

Votre médecin doit réaliser un suivi tous les 6 mois. Si vous ressentez des effets indésirables, des intervalles plus courts sont recommandés.

Autres médicaments et Nityr

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Nityr avec des aliments

Nityr peut être pris avec ou sans aliment pendant toute la durée du traitement.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament n'a pas été étudiée chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Veillez contacter votre médecin si vous planifiez une grossesse. Si vous êtes enceinte, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique «Ne prenez jamais Nityr».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables affectant votre vision, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que votre vision soit revenue à la normale (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Nityr contient lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Nityr

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement avec ce médicament doit être initié et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie (tyrosinémie héréditaire de type 1).

La dose quotidienne totale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel administré par voie orale. Votre médecin ajustera la dose individuellement.

Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Il est recommandé aux patients qui ont du mal à avaler les comprimés de Nityr en entier de prendre une autre formulation de la nitisinone.

Si vous avez pris plus de Nityr que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien le plus rapidement possible.

Si vous oubliez de prendre Nityr

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Nityr

Si vous avez l'impression que le médicament ne produit pas l'effet escompté, parlez-en à votre médecin. Ne changez pas de dose et n'interrompez pas le traitement sans lui en avoir parlé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez des effets indésirables quelconques affectant les yeux, contactez immédiatement votre médecin pour réaliser un examen oculaire. Un traitement par nitisinone conduit à des taux élevés de tyrosine dans le sang, qui peuvent provoquer des symptômes oculaires. Les effets indésirables oculaires fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) provoqués par des taux élevés de tyrosine sont l'inflammation de l'œil (conjonctivite), l'opacité et l'inflammation de la cornée (kératite), la sensibilité à la lumière (photophobie) et des douleurs oculaires. L'inflammation de la paupière (blépharite) est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables fréquents

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie) et de globules blancs (leucopénie), diminution de certains globules blancs (granulocytopénie).

Autres effets indésirables peu fréquents

- Augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose),
- Démangeaisons (prurit), inflammation cutanée (dermatite exfoliatrice), éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Nityr

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pour ce médicament, aucune condition particulière n'est requise concernant la température de conservation.

À conserver dans le flacon d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Une fois le flacon ouvert, le médicament peut être conservé pour une période de 2 mois. Passé ce délai, il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nityr

- La substance active est la nitisinone.
Chaque comprimé contient 10 mg de nitisinone.
- Les autres composants sont le dibéhénate de glycérol et le lactose monohydraté (voir section 2 sous «Nityr contient du lactose»).

Comment se présente Nityr et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont blancs à beiges, ronds, plats et peuvent laisser apparaître des taches jaune clair à marron. Ils portent l'inscription «L» d'un côté et l'inscription «10» de l'autre côté.

Les comprimés sont emballés dans des flacons carrés en plastique munis d'un capuchon inviolable à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 60 comprimés. Chaque carton contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Central Pharma Contract Packaging Limited
MK41 0XZ, Bedford
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.