

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Nityr 10 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 10 mg nitizinona.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži manje od 120 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Tablete bijele do bež boje, okrugle (7 x 2,3 mm), plosnate, mogu imati svijetložute do smeđe točkice, s oznakom „10” na jednoj strani i oznakom „L” na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (bilo koje dobi) s potvrđenom dijagnozom nasljedne tirozinemije tipa 1 (HT-1) u kombinaciji s ograničenjem unosa tirozina i fenilalanina hranom.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje nitizinonom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s HT-1.

#### Doziranje

Liječenje svih genotipova bolesti mora se započeti čim je prije moguće, kako bi se povećalo ukupno preživljenje i izbjegle komplikacije poput zatajenja jetre, raka jetre i bolesti bubrega. Pored liječenja nitizinonom potrebna je dijeta siromašna fenilalaninom i tirozinom, uz praćenje aminokiselina u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučena početna doza u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji iznosi 1 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje peroralno. Doza nitizinona mora se prilagoditi pojedinom bolesniku. Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### *Prilagodba doze*

Tijekom redovitog nadzora dobro je pratiti sukcinilaceton u mokraći, vrijednosti pretraga jetrene funkcije i razine alfa-fetoproteina (vidjeti dio 4.4). Ako je sukcinilaceton u mokraći još uvijek mjerljiv mjesec dana nakon početka liječenja nitizinonom, doza nitizinona mora se povisiti na 1,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Možda će biti potrebna doza od 2 mg/kg tjelesne težine/dan na temelju procjene svih biokemijskih parametara. Ta se doza mora smatrati maksimalnom dozom za sve bolesnike. Ako je biokemijski odgovor zadovoljavajući, doza se mora prilagođavati samo sukladno povećanju tjelesne težine.

Međutim, pored gore navedenih pretraga, tijekom započinjanja terapije, prelaska s doziranja dvaput dnevno na doziranje jednom dnevno ili u slučaju pogoršanja, može biti potrebno pominje pratiti sve dostupne biokemijske parametre (tj. sukcinilaceton u plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) u mokraći i aktivnost sintaze porfobilinogena (PBG) u eritrocitima).

#### *Posebne populacije*

Nema specifičnih preporuka za dozu u starijih ili bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza u mg/kg tjelesne težine jednaka je u djece i odraslih.

Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### Način primjene

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Tablete nisu pogodne za lomljenje kako bi se dobila dodatna jačina.

Za bolesnike kojima je potrebna dodatna jačina (tj. jačina između višekratnika 10 mg ili manja od 10 mg) dostupni su drugi lijekovi slabije jačine.

Za pedijatrijske bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem tableta dostupni su drugi farmaceutski oblici.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Majke koje uzimaju nitizinon ne smiju dojiti (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Praćenje razina tirozina u plazmi

Preporučuje se pregled očiju procjepnom svjetiljkom prije početka liječenja nitizinonom. Oftalmolog mora bez odlaganja pregledati bolesnika koji pokazuje poremećaje vida tijekom liječenja nitizinonom. Potrebno je utvrditi pridržava li se bolesnik dijetetskog režima i mjeriti koncentracije tirozina u plazmi. U slučaju razina tirozina u plazmi iznad 500 mikromola/l mora se uvesti restriktivna dijeta bez tirozina i fenilalanina. Ne preporučuje se snižavanje koncentracije tirozina u plazmi smanjivanjem ili prekidom liječenja nitizinonom, jer metabolički defekti mogu uzrokovati pogoršanje kliničkog stanja bolesnika.

#### Praćenje jetre

Jetrena funkcija mora se redovito pratiti pretragama jetrene funkcije i snimanjem jetre. Također se preporučuje praćenje koncentracija alfa-fetoproteina u serumu. Porast koncentracije alfa-fetoproteina u serumu može biti znak neodgovarajućeg liječenja. Bolesnike s porastom alfa-fetoproteina ili znakovima čvorova u jetri mora se uvijek procijeniti na zloćudne bolesti jetre.

#### Praćenje trombocita i leukocita

Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i leukocita, jer je tijekom kliničkih procjena zabilježeno nekoliko slučajeva reverzibilne trombocitopenije i leukopenije.

Posjete radi praćenja potrebno je provoditi svakih 6 mjeseci; u slučaju štetnih događaja preporučuju se kraći razmaci između posjeta.

#### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Nitizinin se *in vitro* metabolizira pomoću CYP 3A4 te stoga može biti potrebna prilagodba doze kad se nitizinin primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima ovog enzima.

Na temelju *in vitro* studija ne očekuje se da će nitizinin inhibirati metabolizam posredovan CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4.

Provedeno je ispitivanje učinka uzimanja hrane s lijekom Nityr. Ispitivanjem je utvrđeno da se Nityr može uzimati s hranom ili bez nje bez učinka na njegovu bioraspoloživost.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi nitizinona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Nityr se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nitizinonom.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nitizinin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su štetne postnatalne učinke izlaganjem nitizinonu iz mlijeka. Stoga majke koje uzimaju nitizinin ne smiju dojit, jer se rizik za dojenčce ne može isključiti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

##### Plodnost

Nema podataka o utjecaju nitizinona na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nityr malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave koje zahvaćaju oči (vidjeti dio 4.8) mogu utjecati na vid. Ako je vid narušen, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ta nuspojava ne povuče.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog načina djelovanja nitizinin povećava razine tirozina u svih bolesnika liječenih nitizinonom. Stoga su nuspojave na očima poput konjunktivitisa, zamućenja rožnice, keratitisa, fotofobije i boli u očima povezane s povišenim razinama tirozina česte. Druge česte nuspojave uključuju trombocitopeniju, leukopeniju i granulocitopeniju. Eksfolijativni dermatitis može se pojaviti manje često.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti temelje se na podacima iz kliničkog ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar jedne skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija
	Manje često	Leukocitoza
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, zamućenje rožnice, keratitis, fotofobija, bol u oku
	Manje često	Blefaritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Eksfolijativni dermatitis, eritematozni osip, pruritus
Pretrage	Vrlo često	Povišene razine tirozina

#### Opis pojedinih nuspojava

Liječenje nitizinomom uzrokuje povišene razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s nuspojavama na očima kao npr. zamućenje rožnice i hiperkeratotičke lezije. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije snižavanjem razine tirozina (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima granulocitopenija je bila manje često teška ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) i nije bila povezana s infekcijama. Nuspojave koje zahvaćaju organski sustav "Poremećaji krvi i limfnog sustava" prema MedDRA-klasifikaciji organskih sustava povukle su se tijekom kontinuiranog liječenja nitizinomom.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil uglavnom se temelji na pedijatrijskog populaciji budući da je liječenje nitizinomom potrebno započeti čim se ustanovi nasljedna tirozinemija tipa 1 (HT-1). Podaci iz kliničkih ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na to da se sigurnosni profil razlikuje u različitim podskupina pedijatrijske populacije ili da se razlikuje od sigurnosnog profila u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Ako pojedinci čija prehrana ne uključuje ograničenje tirozina i fenilalanina slučajno progutaju nitizinom, dolazi do porasta razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s toksičnim učincima na očima, koži i živčanom sustavu. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije. Nisu dostupne informacije o specifičnom liječenju predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16A X04.

## Mehanizam djelovanja

Biokemijski defekt u nasljednoj tirozinemiji tipa 1 (HT-1) je nedostatak fumarilacetoacetat hidrolaze, koja je krajnji enzim kataboličkog puta tirozina. Nitizininon je kompetitivni inhibitor 4-hidroksifenilpiruvat dioksidaze, enzima koji prethodi fumarilacetoacetat hidrolazi u kataboličkom putu tirozina. Inhibicijom normalnog katabolizma tirozina u bolesnika s HT-1, nitizininon sprječava nakupljanje toksičnih međuprodukata maleilacetoacetata i fumarilacetoacetata. U bolesnika s HT-1, ti se međuprodukti pretvaraju u toksične metabolite sukcinilaceton i sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton inhibira put sinteze porfirina što dovodi do nakupljanja 5-aminolevulinata.

## Farmakodinamički učinci

Liječenje nitizininom dovodi do normaliziranja metabolizma porfirina, uz normalnu aktivnost porfobilinogen sintaze u eritrocitima i 5-aminolevulinata u mokraći, smanjenja izlučivanja sukcinilaceton mokraćom, porasta koncentracije tirozina u plazmi i povećanog izlučivanja fenolnih kiselina mokraćom. Dostupni podaci iz kliničkih studija ukazuju da se sukcinilaceton u mokraći normalizirao u više od 90% bolesnika tijekom prvog tjedna liječenja. Sukcinilaceton ne bi smio biti mjerljiv u mokraći ili plazmi kad se doza nitizininona ispravno prilagodi.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko je ispitivanje bilo otvorenog tipa i bez kontrolne skupine. Učestalost doziranja u ispitivanju bila je dvaput dnevno. Vjerojatnosti preživljenja nakon 2, 4 i 6 godina liječenja nitizininom prikazane su u sljedećoj tablici.

Ispitivanje NTBC (N=250)			
Dob na početku liječenja	2 godine	4 godine	6 godina
≤ 2 mjeseca	93%	93%	93%
≤ 6 mjeseci	93%	93%	93%
> 6 mjeseci	96%	95%	95%
Ukupno	94%	94%	94%

Podaci iz ispitivanja koji su se koristili kao povijesna kontrola (van Spronsen i sur., 1994) pokazali su sljedeće vjerojatnosti preživljenja.

Dob pri nastupu simptoma	1 godina	2 godine
< 2 mjeseca	38%	29%
> 2-6 mjeseci	74%	74%
> 6 mjeseci	96%	96%

Otkriveno je da liječenje nitizininom rezultira smanjenjem rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC) u usporedbi s povijesnim podacima o liječenju samo uz ograničenja u prehrani. Otkriveno je da je rani početak liječenja rezultirao u daljnjem smanjenju rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma.

Dvogodišnja, četverogodišnja i šestogodišnja vjerojatnost da se HCC neće pojaviti tijekom liječenja nitizininom u bolesnika u dobi od 24 mjeseca ili mlađih na početku liječenja te u bolesnika starijih od 24 mjeseca na početku liječenja prikazana je u sljedećoj tablici:

Ispitivanje NTBC (N=250)	Broj bolesnika				Vjerojatnost da se HCC neće pojaviti (interval pouzdanosti 95%) nakon		
	na početku	nakon 2 godine	nakon 4 godine	nakon 6 godina	2 godine	4 godine	6 godina
Svi bolesnici	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Dob na	193	114	61	8	99%	99%	99%

početku ≤ 24 mjeseca					(98; 100)	(97; 100)	(94; 100)
Dob na početku > 24 mjeseca	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

U međunarodnom ispitivanju bolesnika s HT-1 koji se liječe samo uz ograničenja u prehrani, pronašlo se da je HCC bio dijagnosticiran u 18% svih bolesnika u dobi od 2 godine i više.

Provedeno je ispitivanje u 19 bolesnika s HT-1 da bi se procijenila farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost doziranja jednom dnevno u usporedbi s doziranjem dvaput dnevno. Nije bilo klinički značajnih razlika u štetnim događajima i drugim procjenama sigurnosti između doziranja jednom dnevno i doziranja dvaput dnevno. Nijedan bolesnik nije imao mjerljive razine sukcinilaceta (SA) na kraju razdoblja liječenja uz doziranje jednom dnevno. Ispitivanje pokazuje da je primjena jednom dnevno sigurna i djelotvorna u svim dobnim skupinama bolesnika. Međutim, za bolesnike tjelesne težine <20 kg podaci su ograničeni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena službena ispitivanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije s nitizinom. U 23 zdrava dobrovoljca nakon primjene pojedinačne doze tableta Nityr (10 mg) terminalni poluvijek (medijan) nitizinona u plazmi bio je 59 sati (u rasponu od 41 do 74 sata).

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na skupini od 207 HT-1 bolesnika. Nađeni su klirens od 0,0956 l/kg/tjelesne težine/dan i poluvijek od 52,1 sata.

*In vitro* studije na ljudskim jetrenim mikrosomima i c-DNK eksprimirajućim P450 enzimima pokazali su ograničeni metabolizam posredovan CYP 3A4.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nitizinin je pokazao embrio-fetalnu toksičnost u miševa i kunića pri klinički značajnim razinama doza. U kunića je nitizinin inducirao porast malformacija ovisan o dozi (umbilikalna hernija i gastroskiza) uz razinu doze 2,5 puta veću od maksimalne preporučene doze u ljudi (2 mg/kg/dan).

Studije prenatalnog i postnatalnog razvoja u miševa pokazale su statistički značajna smanjenja preživljenja mladunčadi te njihovog rasta tijekom razdoblja odbijanja od sise pri razinama doza 125, odnosno 25 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi, s trendom negativnog učinka na preživljenje mladunčeta počevši od doze 5 mg/kg/dan. U štakora, izloženost putem mlijeka rezultirala je smanjenjem prosječne težine mladunčadi i lezijama rožnice.

Nije primijećena mutagena, već samo slaba klastogena aktivnost u *in vitro* studijama. Nije bilo dokaza za *in vivo* genotoksičnost (test u mišjih mikronukleusa i test neplanirane sinteze DNK na jetri miša). Nitizinin nije pokazao kancerogeni potencijal u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima (TgrasH2).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Gliceroldibehemat  
Laktoza hidrat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Unutar roka valjanosti bolesnici mogu čuvati bocu nakon prvog otvaranja u razdoblju od 2 mjeseca, nakon čega se lijek mora baciti.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Četvrtasta boca 75 ml od polipropilena visoke gustoće s polipropilenskim zaštitnim zatvaračem, sigurnim za djecu, s evidencijom otvaranja. Jedna boca sadrži 60 tableta. Jedna kutija sadrži 1 bocu.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1290/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nityr 10 mg tablete  
nitizinon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg nitizinona

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu, za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.  
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja – 2 mjeseca  
Datum otvaranja:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1290/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nityr 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nityr 10 mg tablete  
nitizinon  
primjena kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

60 tableta

**6. DRUGO**

Sadrži laktozu.

Čuvati originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja – 2 mjeseca

Datum otvaranja:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.

CB2 1RR, Cambridge, Ujedinjena Kraljevina

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Nityr 10 mg tablete nitizinon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nityr i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nityr
3. Kako uzimati Nityr
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nityr
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Nityr i za što se koristi

Djelatna tvar lijeka Nityr je nitizinon. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju rijetke bolesti zvane nasljedna tirozinemija tipa 1 u odraslih, adolescenata i djece.

U ovoj bolesti Vaše tijelo nije u stanju u potpunosti razgraditi aminokiselinu tirozin (aminokiseline su građevne jedinice naših proteina), stvarajući tako štetne tvari. Te se tvari nakupljaju u Vašem tijelu. Nityr blokira razgradnju tirozina te ne nastaju štetne tvari.

Morate se pridržavati posebne dijeta dok uzimate ovaj lijek, jer će tirozin zaostati u Vašem tijelu. Ta se posebna dijeta temelji na niskom sadržaju tirozina i fenilalanina (druge aminokiseline).

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nityr

##### Nemojte uzimati Nityr

- ako ste alergični na nitizinon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte dobiti dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nityr,

- ako Vam oči postanu crvene ili uočite bilo koje druge znakove učinka na oči. Odmah se obratite svom liječniku radi pregleda očiju. Problemi s očima mogu biti znak neodgovarajuće kontrole prehranom (pogledajte dio 4).

Tijekom liječenja uzimat će se uzorci Vaše krvi kako bi liječnik provjerio je li liječenje za Vas odgovarajuće te da bi se pobrinuo da nema mogućih nuspojava koje uzrokuju poremećaje krvi.

S obzirom da bolest zahvaća jetru, provodit će se redovne pretrage Vaše jetre.

Vaš će liječnik provoditi kontrole svakih 6 mjeseci. U slučaju pojave nuspojava, preporučuju se kraći razmaci.

### **Drugi lijekovi i Nityr**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Nityr s hranom**

Nityr se može uzimati s hranom ili bez nje za čitavo vrijeme trajanja Vašeg liječenja.

### **Trudnoća i dojenje**

Sigurnost ovog lijeka nije ispitivana u trudnica i dojilja.

Obratite se svom liječniku ako planirate trudnoću. Ako zatrudnite, odmah se obratite svom liječniku. Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Nemojte uzimati Nityr“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, ako osjetite nuspojave koje utječu na vid, ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok Vam vid ponovo ne postane normalan (vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave“).

### **Nityr sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Nityr**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ove bolesti (nasljedne tirozinemije tipa 1).

Preporučena ukupna dnevna doza je 1 mg/kg tjelesne težine i uzima se kroz usta. Vaš će liječnik prilagoditi dozu Vašim individualnim potrebama.

Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Preporuča se da bolesnici koji imaju poteškoća s gutanjem cijelih tableta Nityr uzimaju nitizinon u drugom obliku.

### **Ako uzmete više lijeka Nityr nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku u najkraćem mogućem roku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Nityr**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste zaboravili uzeti dozu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete uzimati Nityr**

Ako imate dojam da lijek ne djeluje ispravno, obratite se svom liječniku. Nemojte mijenjati dozu ili prekidati liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koje nuspojave povezane s očima, obratite se odmah svom liječniku radi pregleda očiju. Liječenje nitizinomom povećava razine tirozina u krvi što može uzrokovati simptome povezane s očima. Česte nuspojave na očima (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) uzrokovane povišenim razinama tirozina su upala oka (konjunktivitis), zamućenje i upala rožnice (keratitis), osjetljivost na svjetlo (fotofobija) i bol u očima. Upala očnog kapka (blefaritis) je manje česta nuspojava (javlja se u do 1 na 100 osoba).

##### Ostale česte nuspojave

- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija) i bijelih krvnih stanica (leukopenija), manjak određenih vrsta bijelih krvnih stanica (granulocitopenija).

##### Ostale manje česte nuspojave

- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza),
- svrbež (pruritus), upala kože (eksfolijativni dermatitis), osip.

#### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljuvanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Nityr**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati u razdoblju od 2 mjeseca, a nakon toga mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

#### 6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

##### **Što Nityr sadrži**

- Djelatna tvar je nitizinon.
  - Jedna tableta sadrži 10 mg nitizinona.
- Ostali sastojci su gliceroldibehinat i laktoza hidrat (vidjeti dio 2. „Nityr sadrži laktozu”).

##### **Kako Nityr izgleda i sadržaj pakiranja**

Tablete su bijele do bež boje, okrugle, plosnate te mogu imati svijetlo žute do smeđe točkice, s oznakom „L” na jednoj strani i oznakom „10” na drugoj strani.

Tablete su pakirane u plastičnim četvrtastim bocama sa zaštitnim zatvaračem, sigurnim za djecu, s evidencijom otvaranja. Jedna boca sadrži 60 tableta. Jedna kutija sadrži 1 bocu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
Ujedinjena Kraljevina

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.