

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nityr 10 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg nitizinon tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Kevesebb mint 120 mg laktóz (monohidrát) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér-bézs, kerek ($7 \times 2,3$ mm), lapos, az egyik oldalán „10”, a másikon „L” jelzéssel ellátott tableta, amelyen világos sárgától barnáig terjedő árnyalatú foltok lehetnek.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő felnőtt és (bármilyen életkortartományú) gyermekgyógyászati betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalanin bevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A nitizinon-kezelést a HT-1 ben szenvedő betegek kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon-kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin és tirozin tartalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az ajánlott kezdő adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg, szájon át alkalmazva. A nitizinon adagját egyénileg kell beállítani. Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegek vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején, a napi kétszeri adagolásról napi egyszeri adagolásra történő áttéréskor, illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrocyták porfobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

Az alkalmazás módja

A tablettát étkezés közben, illetve étkezéstől függetlenül is be lehet venni. A tablettát nem törhető szét más hatáserősségű dózisok létrehozásához.

A más (azaz a 10 mg többszöröseitől eltérő vagy 10 mg-nál alacsonyabb) hatáserősséget igénylő betegek számára más, alacsonyabb határerősségű gyógyszerek állnak rendelkezésre.

Az olyan gyermekek és serdülők számára, akik nehezen nyelik le a tablettát, más gyógyszerformák állnak rendelkezésre.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinonnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazma tirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt ajánlott a szemét réslámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozin koncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin és fenilalanin diétát kell bevezetni. A plazma tirozin koncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képkeltő vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein koncentrációjának meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke és fehérvérsejt monitorozás

A vérlemezke és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerekkel szabályos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A nitizint *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizint nem gátolja a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust.

A Nityr-rel ételmiszer-hatásvizsgálatot végeztek. A vizsgálat igazolta, hogy a Nityr étkezés közben és étkezésen kívül is adható, ez nem befolyásolja a gyógyszer biohasznosulását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nitizint terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Nityr alkalmazása nem javallt a terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nitizinnal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nitizint kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletes vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizint tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinnal kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a termékenység tekintetében a nitizint-kezelés során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nityr kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szemet érintő mellékhatások (lásd 4.8 pont) befolyásolhatják a látást. Ha a látás érintett, a beteg ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, amíg ez a hatás el nem múlik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Hatásmechanizmusának köszönhetően a nitizint minden kezelt betegnél növeli a tirozinszintet. Ezért gyakoriak az emelkedett tirozinszinttel összefüggő szemészeti mellékhatások, mint például a kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység és szemfájdalom. Az egyéb gyakori mellékhatások a következők: thrombocytopenia, leukopenia és granulocytopenia. Exfoliatív dermatitis nem gyakran fordulhat elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi, MedDRA szervrendszerenkénti és abszolút gyakoriság szerinti felsorolása egy klinikai vizsgálatból és a forgalomba hozatalt követő alkalmazásból származó adatokon alapul. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	Nem gyakori	Leukocytosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység, szemfájdalom
	Nem gyakori	Szemhéjgyulladás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és	Nem gyakori	Exfoliatív dermatitis, erythemás bőrküítés, viszketés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett tirozinszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A nitizinin-kezelés a tirozinszint emelkedéséhez vezet. Az emelkedett tirozinszint a szemmel összefüggő mellékhatásokkal, pl. szemlencsehomállyal és hyperkeratikus léziókkal társult. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás a tirozinszint csökkentésével korlátozza az ezzel a típusú tyrosinaemiával járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a granulocytopenia csak ritkán volt súlyos ($< 0,5 \times 10^9/l$) és nem járt együtt fertőzésekkel. A „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” MedDRA szervrendszert érintő mellékhatások a nitizinin-kezelés folytatása esetén elmúltak.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil főként a gyermekeken alapul, mert a nitizinin-kezelést az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) diagnosztizálása után azonnal meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó adatok alapján semmi nem utal arra, hogy a biztonságossági profil eltérő lenne a gyermekek különböző alcsoportjaiban, vagy a felnőtt betegekénél megfigyelt biztonságossági profiltól.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nitizinin véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus

hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túladagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterapiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcsereére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Hatásmechanizmus

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinin a 4-hidroxifenil-piruvát-dioxigenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidrolázt a tirozinbontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinbontás gátlásával a nitizinin megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A nitizinin-kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta porfobilinogén-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-aminolevulinát koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozin koncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű, nem kontrollos volt. A vizsgálat során alkalmazott adagolási gyakoriság napi kétszeri adagolás volt. A 2, 4, illetve 6 éves nitizinin-kezelés utáni túlélési valószínűségeket az alábbi táblázat foglalja össze.

NTBC-vizsgálat (N=250)			
Életkor a kezelés kezdetén	2 év	4 év	6 év
≤ 2 hónap	93%	93%	93%
≤ 6 hónap	93%	93%	93%
> 6 hónap	96%	95%	95%
Összesítve	94%	94%	94%

Egy történelmi kontrollként alkalmazott vizsgálatból (van Spronsen et al., 1994.) származó adatok a következő túlélési valószínűségeket mutatták.

Életkor a tünetek kezdetén	1 év	2 év
< 2 hónap	38%	29%
> 2-6 hónap	74%	74%
> 6 hónap	96%	96%

Az adatok szerint a nitizinin-kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti.

A következő táblázat mutatja be annak valószínűségét, hogy a nitizon-kezelés alatt 2 évig, 4 évig, illetve 6 évig nem alakul ki májsejt carcinoma (*hepatocellularis carcinoma*, HCC) a kezelés megkezdésekor 24 hónapos vagy fiatalabb, illetve a kezelés megkezdésekor 24 hónaposnál idősebb betegeknél:

NTBC-vizsgálat (N=250)							
	A betegek száma				Annak valószínűsége, hogy nem alakul ki HCC (95%-os konfidencia-intervallum)		
	a vizsgálat kezdetén	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével
Összes beteg	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén ≤ 24 hónap	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén > 24 hónap	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Egy HT-1-ben szenvedő, kizárólag étrendi megszorítással kezelt betegek bevonásával végzett nemzetközi felmérésben azt állapították meg, hogy az összes 2 éves és idősebb beteg 18%-ánál diagnosztizáltak HCC-t.

Végeztek egy vizsgálatot a napi egyszeri adagolás farmakokinetikájának, hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a napi kétszeri adagolással összehasonlítva 19, HT-1-ben szenvedő beteg bevonásával. A napi egyszeri és napi kétszeri adagolás összehasonlításakor nem voltak klinikailag jelentős különbségek a nemkívánatos események vagy egyéb biztonságossági értékelések eredményeiben. A napi egyszeri adagolással végzett kezelési szakasz végén egy betegnél sem volt kimutatható szukcinil-aceton (SA) szint. A vizsgálat azt mutatja, hogy a napi egyszeri alkalmazás a betegek valamennyi korcsoportjában biztonságos és hatásos. A 20 kg alatti testtömegű betegek esetében ugyanakkor az adatok mennyisége korlátozott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinonnal. 23 egészséges önkéntesnél a Nityr tabletta egyszeri dózisának (10 mg) bevétele után a nitizinon terminális felezési ideje (medián) 59 óra (tartomány: 41–74 óra) volt.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nitizinon a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizinon az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-szer magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatalis vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször, ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását negatív hatás irányába mutató trendnek megfelelően befolyásolta. Patkányokban az anyatejen keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge klasztogén aktivitást észleltek. *In vivo* genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronukleusz vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Egy transzgénikus egerekkel (TgrasH2) végzett 26 hetes karcinogénitási vizsgálatban a nitizinon nem mutatott karcinogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicerín-dibehenát
Laktóz-monohidrát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A felhasználhatósági időtartam alatt az első felbontás után a beteg 2 hónapos időszakon keresztül tárolhatja a tartályt, ezután a gyógyszert meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilénből (PP) készült, garanciazáras gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 75 ml-es, négyzet alakú HDPE tartály. Egy doboz 1 tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1290/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nityr 10 mg tableta
nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg nitizinon tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.
Első felbontás utáni felhasználhatósági időtartam – 2 hónap
Felbontás ideje:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1290/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nityr 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nityr 10 mg tableta
nitizinon
Szájon át történő alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 darab tableta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Laktózt tartalmaz

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

Első felbontás utáni felhasználhatósági időtartam – 2 hónap
Felbontás ideje:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
CB2 1RR, Cambridge, UK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nityr 10 mg tabletta nitizinon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nityr és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nityr szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nityr-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nityr-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nityr és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nityr hatóanyaga a nitizinon. A gyógyszer egy ritka betegség, az úgynevezett örökletes 1-es típusú tirozinémia kezelésére javasolt felnőttek, serdülők és gyermekek esetében.

A betegség következtében szervezete nem képes teljes mértékben lebontani a tirozin nevű aminosavat (az aminosavak a fehérjéink építőkövei), és káros anyagokat képez. Ezek az anyagok felhalmozódnak a szervezetében. A Nityr gátolja a tirozin lebomlását és a káros vegyületek keletkezését.

Speciális diétát kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt, mert a tirozin bentmarad a szervezetében. Ennek a speciális diétának az alapja az alacsony tirozin- és fenilalanin (egy másik aminosav) - tartalom.

2. Tudnivalók a Nityr szedése előtt

Ne szedje a Nityr-t

- ha allergiás a nitizinonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- A gyógyszer szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Terhesség és szoptatás” című pontot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nityr szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha bepirosodik a szeme, vagy egyéb tüneteket észlel a szemén. Azonnal vizsgáltsa meg orvosával. A szemén észlelt tünetek (lásd 4. pont) a nem megfelelően betartott diéta jelei lehetnek.

A kezelés alatt a vérkép ellenőrzése szükséges annak érdekében, hogy az orvosa ellenőrizni tudja, hogy megfelelő-e a terápia és megbizonyosodjon arról, hogy nem léptek fel olyan mellékhatások, melyek vérképzőszervi zavarokat okozhatnak.

Máját rendszeres időközönként ellenőrizni fogják, mert a betegség hatással van rá.

Orvosa 6 havonta kell, hogy ellenőrizze. Amennyiben bármilyen mellékhatást tapasztal, rövidebb időtartamok javasoltak.

Egyéb gyógyszerek és a Nityr

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Nityr egyidejű bevétele étellel

A Nityr a kezelés alatt étellel és étel nélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

A gyógyszer biztonságosságát nem vizsgálták terhes nőknél és szoptató anyákon. Ha gyermeket szeretne, kérjük, ezt közölje kezelőorvosával. Ha teherbe esik, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ennek a gyógyszernek a szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Ne szedje a Nityr-t” című pontot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor, amennyiben Ön a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg a normál látása vissza nem tér (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Az Nityr laktóz-t tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Nityr-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszeres kezelést a betegség (örökletes 1-es típusú tirozinémia) kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A készítmény ajánlott teljes napi adagja: 1 mg/testtömeg-kilogramm szájon át alkalmazva.

Kezelőorvosa egyénileg fogja az adagját beállítani.

Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

Azoknak a betegeknek, akik a Nityr tablettát nehezen nyelik le egészben, másik nitizinnal gyógyszerforma javasolt.

Ha az előírtnál több Nityr-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Nityr-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, kérjük forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha idő előtt abbahagyja a Nityr-kezelést

Ha az az érzése, hogy a gyógyszer nem hat megfelelően, forduljon kezelőorvosához. Az adagon ne változtasson, és ne hagyja abba a kezelést, csak ha azt kezelőorvosával már megbeszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben bármilyen, a szemét érintő mellékhatást észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához szemészeti vizsgálat céljából. A nitizinon-kezelés a tirozin vérszintjének megemelkedéséhez vezet, ami a szemmel összefüggő tüneteket okozhat. A magasabb tirozinszint okozta gyakori szemészeti tünetek (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek) a következők: szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás), a szaruhártyában kialakuló homály vagy gyulladás (keratitisz), fényérzékenység (fotofóbia) és szemfájdalom. A szemhéj gyulladása (blefaritisz) nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Egyéb gyakori mellékhatások

- csökkent vérlemezke- és fehérvérsejtszám (trombocitopénia és leukopénia), bizonyos típusú fehérvérsejtek hiánya (granulocitopénia).

Egyéb nem gyakori mellékhatások

- emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis),
- viszketés (pruritusz), bőrgyulladás (exfoliatív dermatitisz), kiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nityr-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A tartály felbontása után a gyógyszert 2 hónapos időszakon keresztül tárolhatja, ezután meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás típusa és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nityr?

A készítmény hatóanyaga a nitizinon.

10 mg nitizinon tablettánként.

Az egyéb összetevők a glicerin-dibehenát és a laktóz-monohidrát (lásd a 2. pont „A Nityr laktózt tartalmaz”).

Milyen a Nityr külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér-bézs, kerek, lapos, az egyik oldalán „L”, a másikon „10” jelzéssel ellátott tabletták, amelyen világos sárgától barnáig terjedő árnyalatú foltok lehetnek.

A tabletták garanciazáras gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag, négyzet alakú tartályba vannak csomagolva. Egy tartály 60 darab tablettát tartalmaz. Egy doboz 1 tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

Central Pharma Contract Packaging Limited
MK41 0XZ, Bedford
Egyesült Királyság

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu/>) található.